

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE  
VITÓRIA - EMESCAM

JORDAN PRATISSOLLI LIBALDE  
JÚLIA GUIDONI SENRA  
JÚLIO QUIMQUIM WOELFFEL FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM PACIENTES PORTADORES DE  
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM TRATAMENTO IMUNOBiolÓGICO**

VITÓRIA  
2021

JORDAN PRATISSOLLI LIBALDE  
JÚLIA GUIDONI SENRA  
JÚLIO QUIMQUIM WOELFFEL FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM PACIENTES PORTADORES DE  
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM TRATAMENTO IMUNOBIOLÓGICO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Superior de  
Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória –  
EMESCAM, como requisito parcial  
para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Dra. Ana Paula Hamer  
Sousa Clara

VITÓRIA  
2021

JORDAN PRATISSOLLI LIBALDE  
JÚLIA GUIDONI SENRA  
JÚLIO QUIMQUIM WOELFFEL FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM PACIENTES PORTADORES DE  
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM TRATAMENTO IMUNOBIOLÓGICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

**FOLHA DE APROVAÇÃO DO TCC**

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA COM ASSINATURA**

-----  
Prof<sup>ª</sup>. Ana Paula Hamer Sousa Clara  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
ORIENTADORA

-----  
Prof. Felipe Bertollo Ferreira  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
AVALIADOR

-----  
Prof. Felipe Welling Lorentz  
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de  
Misericórdia de Vitória – EMESCAM  
AVALIADORA

Dedicamos este trabalho às nossas famílias.

Agradecemos a Deus, pela saúde. Aos nossos pais e familiares, pela oportunidade de cursar medicina e por serem decisivos em quem somos hoje. À professora Ana Paula Hamer Sousa Clara, nossa orientadora, pelo apoio e por estar presente na realização desse trabalho em todas as etapas. À professora Maria das Graças Silva Mattede, por todos os ensinamentos. À professora Lucia Helena Pimassoni, pela contribuição na interpretação dos dados estatísticos. A todos os queridos mestres, amigos e colegas que foram essenciais em nossa formação. Aos pacientes, pela contribuição neste estudo e a todos que de alguma forma o fizeram possível.

“O importante é não parar de questionar; a curiosidade tem sua própria razão de existir”.

Albert Einstein



## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de tuberculose latente em pacientes com doença inflamatória intestinal no início e no seguimento de terapia de imunobiológicos, a partir do resultado dos exames de prova tuberculínica. **Método:** Estudo epidemiológico do tipo transversal, de caráter analítico realizado em pacientes do ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Santo Casa de Misericórdia de Vitória. A amostra foi selecionada por conveniência, conforme o comparecimento destes pacientes no ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, tendo como critério de inclusão os pacientes com diagnóstico de doença inflamatória intestinal maiores de 18 anos e em uso atual ou prévio de imunobiológico. **Resultado:** Dos 85 pacientes em uso de imunobiológico, 15,3% demonstraram positividade no exame de prova tuberculínica, sendo 10,6% em uso de adalimumabe e 4,7% em uso de infliximabe. Além disso, houve 3,5% de positividade para tuberculose ativa dentre os pacientes do estudo. **Conclusão:** Observou-se alta positividade nesse grupo de pacientes, juntamente com a importância da periodicidade de rastreio com teste tuberculínico.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal. Tuberculose. Imunobiológicos. Anti-TNF.



## ABSTRACT

**Objective:** To assess the prevalence of latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease at the start and follow-up of immunobiological therapy, based on the results of tuberculin skin test. **Method:** Epidemiological, cross-sectional analytical study carried out in patients at the inflammatory bowel disease outpatient clinic of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. The sample was selected for convenience, according to the attendance of these patients at the clinic of Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, with the inclusion criteria being patients with a diagnosis of inflammatory bowel disease over 18 years of age and under current or previous use of immunobiologicals. 85 patients were selected for sampling. **Result:** Of the 85 patients using immunobiologicals, 15.3% were positive in the tuberculin test, being 10.6% using adalimumab and 4.7% using infliximab. In addition, there was 3.5% positivity for active tuberculosis among the study patients. **Conclusion:** A high positivity was observed in this group of patients, together with the importance of periodicity of screening with tuberculin test.

**Key words:** Inflammatory Bowel Disease. Tuberculosis. Immunobiologicals. Anti-TNF.

## LISTA DE TABELAS

	Páginas
Tabela 1. Perfil epidemiológico dos pacientes.....	23
Tabela 2. Medicamentos imunobiológicos.....	25
Tabela 3. Tratamento complementar.....	26
Tabela 4. Resultado da radiografia de tórax.....	27
Tabela 5. Uso de isoniazida.....	27
Tabela 6. Relação entre PPD com imunobiológico.....	28

## LISTA DE SIGLAS

5-ASA - Ácido 5-aminossalicílico  
6-MP - 6-mercaptopurina  
Anti-TNF - Inibidores do fator de necrose tumoral  
Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
AZA - Azatioprina  
BCG - *Bacille Calmette–Guérin*  
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa  
COVID-19 - *Corona Virus Disease 2019*  
DC - Doença de Crohn  
DII - Doenças inflamatórias intestinais  
DNA - Ácido desoxirribonucleico  
HIV - Vírus da imunodeficiência humana  
HSCMV - Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória  
IB - Imunobiológico  
IFN- $\gamma$  - Interferon gama  
IGRAs - *Interferon gamma release assays*  
IL-2 - Interleucina-2  
IL-12 - Interleucina-12  
ILTB - Infecção latente da tuberculose  
INH - Isoniazida  
MEI - Manifestações extra-intestinais  
MS - Ministério da Saúde  
MTB - *Mycobacterium tuberculosis*  
MTX - Metotrexato  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PPD - Derivado proteico purificado  
RCU - Retocolite ulcerativa  
RNA - Ácido ribonucleico  
TB - Tuberculose  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TGI - Trato gastrointestinal  
TNF - Fator de necrose tumoral  
UBS - Unidade Básica de Saúde

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\alpha$  - Alfa

$\Upsilon$  - Gama

$<$  - Menor

$\geq$  - Maior ou igual

## SUMÁRIO

	Páginas
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>1.1 OBJETIVOS</b> .....	19
1.1.1 Objetivo Primário.....	19
1.1.2 Objetivos Secundários.....	19
<b>1.2 JUSTIFICATIVA</b> .....	19
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	20
<b>2.1 LOCAL DA COLETA DE DADOS</b> .....	20
<b>2.2 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	20
<b>2.3 ANÁLISE DE DADOS</b> .....	20
<b>2.4 COLETA DE DADOS</b> .....	21
<b>3 RESULTADO</b> .....	23
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	30
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	35
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	36
<b>ANEXOS</b>	
Anexo A: Parecer Consubstanciado do CEP .....	40

## 1 INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) são as principais representantes do grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII). Ambas são resultadas da interação de fatores genéticos, microbiota intestinal e imunorregulação da mucosa. Enquanto a RCU pode acometer todo o reto e o cólon de forma contínua e superficial (na maioria das vezes, apenas na mucosa), a DC pode manifestar-se em qualquer parte do trato gastrointestinal (TGI), desde a boca até o ânus, sendo a região ileocecal a mais acometida. A DC envolve toda a parede intestinal (inflamação transmural), ou seja, atinge mucosa e submucosa e causa uma reação caseosa não-granulomatosa.<sup>1</sup>

As DII comprometem, principalmente, jovens em fase economicamente ativa, afetando trabalho, estudo, vida social e qualidade de vida, pela característica de evolução crônica e recidivante. Estudos epidemiológicos bem estruturados são escassos no fornecimento de informações concisas sobre incidência e prevalência, os quais são prejudicados pela falta de uniformidade das doenças quanto a etnia e localidade geográfica, classificação, diversos critérios diagnósticos que não são universalmente aceitos e ausência de padrão-ouro. Como a sintomatologia é gradual, nem sempre os pacientes procuram atendimento médico após os primeiros sintomas. Geralmente as modalidades diagnósticas são de alto custo e invasivas, não cobrindo toda a população. Outro empecilho envolve a classificação inicial equivocada das DII, tanto na manifestação clínica quanto nos diagnósticos diferenciais. Cerca de 10% dos pacientes recebem nova classificação nos dois primeiros anos do diagnóstico. Apesar disso, o aumento da prevalência das DII não parece estar ligado apenas a melhora da técnica diagnóstica, mas a um verdadeiro aumento no número de casos.<sup>2,3</sup>

A patogênese das DII é um assunto muito discutido, porém ainda cercado de muitas dúvidas. Elas são consideradas desordens imunológicas e compreendem aspectos heterogêneos em sua fisiopatologia, como fatores genéticos, fatores ambientais, resposta imunomediada e microbiota intestinal. Uma combinação dessas condições, promove o estímulo de uma resposta imunológica inapropriada contra a própria microbiota intestinal em pessoas geneticamente predispostas.<sup>3</sup>

Os principais sintomas na suspeita e diagnóstico da DC e da RCU são diarreia, hematoquezia, dor abdominal em cólica recorrente e perda ponderal importante. Em alguns casos o quadro clínico é acompanhado de sinais sistêmicos que incluem febre,

palidez, caquexia, adinamia e anemia. Em quadros mais avançados de DC é comum a apresentação de estenoses e fístulas. Pacientes com RCU podem relatar tenesmo, urgência evacuatória e até mesmo fezes com conteúdo mucopurulento. O aparecimento de sintomas sistêmicos pode ocorrer em ambas. A gravidade dos sintomas e o prejuízo no cotidiano dos pacientes tende a variar conforme o acometimento do TGI e extensão da doença.<sup>4</sup>

É válido ressaltar que em cerca de 10% dos casos de DII, ocorrem manifestações extra-intestinais (MEI), sendo os órgãos mais acometidos pele, articulações, olhos e fígado. Entretanto, algumas das MEI tem relação com a atividade da doença intestinal e os sintomas podem diminuir ou até mesmo cessar com a remissão clínica, endoscópica e histológica da DII, no entanto, outras não coincidem com a atividade inflamatória.<sup>2,5</sup>

O tratamento dos pacientes com DII envolve um planejamento que considera a atividade, topografia e comportamento da doença, sendo sempre necessário incluir o paciente na decisão do tratamento. Antes do início ou mudança de medicamento, deve ser confirmada inflamação ativa, e para a escolha medicamentosa, devem ser levados em consideração o balanço entre a eficácia da droga e os potenciais efeitos colaterais, a resposta prévia ao tratamento, a presença de MEI e outras complicações.<sup>6</sup>

Como primeira abordagem medicamentosa, iniciam-se os medicamentos imunossupressores. Estes incluem azatioprina (AZA), aminossalicilatos (mesalazina e sulfassalazina), 6-mercaptopurina (6-MP), metotrexato (MTX) e ciclosporina. Entretanto, a terapêutica das DII mudou de forma importante com a introdução dos imunobiológicos (IB) no final do século XX, principalmente com os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF). O mecanismo de ação dos anti-TNF  $\alpha$  é complexo e consiste, dentre outras ações, em se ligar aos fatores de necrose tumoral (TNF) circulantes no plasma e impedir que exerçam suas atividades pró-inflamatórias. Ademais, os anti-TNF suprimem os receptores de TNF das células, bloqueando a sinalização das citocinas e, conseqüentemente, diminuindo o processo inflamatório.<sup>1,4</sup>

Como exemplos de medicamentos anti-TNF  $\alpha$  podemos citar: adalimumabe, infliximabe, certolizumabe e golimumabe. O vedolizumabe e o ustekinumabe são exemplos de terapias medicamentosas biológicas de classes específicas e não têm ligação com o mecanismo de supressão do TNF. Os medicamentos biológicos disponíveis no Brasil e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(Anvisa) para tratamento da RCU são adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe e ustequinumabe.<sup>7</sup> Para DC os imunobiológicos disponíveis e aprovados são adalimumabe, infliximabe, certolizumabe, vedolizumabe e ustequinumabe.<sup>4</sup>

Estima-se que um quarto da população mundial (aproximadamente 2 bilhões de pessoas) são infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Desses indivíduos, 5-10% desenvolve tuberculose ativa nos 2-5 primeiros anos após o contato. Os outros 90% desenvolvem a tuberculose latente, caracterizada pela completa eliminação da infecção pelo sistema imune inato sem proporcionar memória imunológica, ou acarretar estado de persistente resposta imune aos antígenos contra MTB sem evidência de doença ativa.<sup>8</sup>

O Brasil está entre os 30 países de alta carga para tuberculose (TB), considerados prioritários pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle da doença no mundo e possui a maior taxa de detecção entre os países de alta carga, sendo de 87,0% em 2015.<sup>9</sup>

Em indivíduos com Infecção Latente da Tuberculose (ILTB), alguns fatores e doenças aumentam a chance de desenvolver TB ativa pulmonar, além de apresentações atípicas como TB extrapulmonar e disseminada. A maioria está relacionada à alteração na resposta imune, como em indivíduos infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), diabéticos, câncer, transplante renal e terapia imunodepressora.<sup>10</sup>

A infecção pelo MTB é dependente do eixo formado pela Interleucina 12 (IL-12), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e do TNF. O contato do bacilo com o hospedeiro deflagra uma resposta inflamatória em que macrófagos englobam o bacilo, conduzindo a liberação de citocinas que atraem neutrófilos, macrófagos e células T, responsáveis por manutenção da estrutura do granuloma. As células T secretam TNF e IFN- $\gamma$ , resultando nas manifestações clínicas da tuberculose.<sup>11</sup>

Existem duas possibilidades: o bacilo permanece latente dentro dos macrófagos, sem causar nenhum sintoma no hospedeiro, ou prosseguir com manifestações clínicas de doença ativa. No caso da primeira opção acontecer, o quadro é descrito como ILTB. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes portadores de ILTB desenvolvem TB ativa ao longo de sua vida.<sup>11</sup> Entretanto, essa porcentagem pode ser relativamente maior em pessoas imunossuprimidas, como é o caso dos pacientes que fazem uso de imunobiológicos.



Atualmente não existem testes que identifiquem infecção latente diretamente pelo MTB em humanos, os testes são indiretos e consistem na detecção da resposta imune aos antígenos, podendo-se avaliar apenas contato prévio com o bacilo. Os testes usados para diagnóstico da ILTB são o derivado protéico purificado (PPD) e *interferon gamma release assays* (IGRAs). O PPD é também referido como teste tuberculínico. É importante ressaltar que esses testes não permitem a distinção da reação imune entre infecção ativa ou latente, havendo necessidade de correlação com sintomas clínicos e achados bacteriológicos e radiológicos.<sup>11,12</sup>

O teste de PPD foi desenvolvido há mais de 100 anos por Robert Koch e aprimorado com critérios para sua interpretação por Charles Mantoux. Esse teste consiste em avaliar a reação imune após 48 e 72 horas da injeção do PPD na derme do paciente.<sup>13</sup> A intensidade da inflamação local depende da quantidade de citocinas liberadas na pele pelo recrutamento de linfócitos T CD8+ previamente sensibilizados, chamada de hipersensibilidade retardada, causando a endureção que será posteriormente avaliada.<sup>14</sup> Trata-se de teste acessível, que pode ser realizado em qualquer local com trabalhadores da área da saúde capacitados e com os devidos equipamentos técnicos, necessitando de um ambiente refrigerado para manter a solução.<sup>15</sup>

Uma das desvantagens da prova tuberculínica consiste no grande número de antígenos diferentes, aproximadamente duzentos, presente na solução, portanto um teste positivo não possui alta especificidade e pode significar contato com outro tipo de bactéria do gênero *Mycobacterium*, consideradas ambiental não tuberculóide ou ainda vacinação prévia com *Bacille Calmette–Guérin* (BCG). Condições variadas do hospedeiro e parasita podem interferir nos resultados desse teste, como infecções virais, situação nutricional, genética, extremos de idade, infecção por micobactérias não tuberculóides, infecção prévia por TB, vacinação recente contendo vírus atenuado ou imunossupressão, não refletindo a real prevalência nestes pacientes.<sup>15</sup> A repetição do teste pode causar “efeito *booster*”, onde há aumento da reação imune mesmo que seja realizado em locais diferentes no corpo do paciente. Com a positividade do teste, não há como dizer se a infecção latente irá progredir para infecção ativa, então é inevitável que haja “*overtreatment*” de alguns pacientes.<sup>16</sup> Com relação aos resultados envolvendo a população em geral sem fator de riscos, considera-se teste reator se endureção  $\geq 5$  milímetros (mm), significando que houve contato com o bacilo. Resultados  $< 5$ mm, considera-se como não reator.<sup>17</sup>

Uma alternativa ao PPD é o IGRA, exame que foi desenvolvido nas últimas décadas que consiste em mensurar níveis de IFN- $\gamma$  *in vivo* através de amostra de sangue com linfócitos sensibilizados *in vitro*, após estimulação com antígenos de MTB. Esse exame oferece vantagens como ausência de subjetividade na avaliação do resultado e possui controle de resultado positivo e negativo, consequentemente aumentando a especificidade, pois o estado de imunossupressão também aumenta a chance de falsos negativos nos testes de PPD.<sup>13</sup>

Antes do início de qualquer imunobiológico, seja ele anti-TNF ou não, os pacientes devem realizar o PPD e radiografia de tórax. Caso haja resultado de PPD reator ou exame radiológico do tórax com qualquer evidência de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes devem ser encaminhados para o tratamento ou profilaxia de TB com isoniazida (INH) de acordo com as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde (MS). Os esquemas disponíveis para tratamento de ILTB são as monoterapias com INH ou com rifampicina, e as terapias combinadas de rifampicina com INH, ou de rifapentina com INH.<sup>17</sup>

A INH é um medicamento que inibe a síntese de ácidos micólicos que compõem a parede celular bacteriana promovendo ação antibacteriana. Esse medicamento em monoterapia foi considerado terapia padrão por anos, muito efetivo, prevenindo em até 90% a progressão para doença ativa quando usada de maneira adequada, na dose de 5mg/kg/dia. A duração do tratamento pode variar entre seis e doze meses, podendo interferir na adesão ao tratamento pelo paciente. A rifampicina inibe a síntese de Ácido Ribonucleico (RNA) por ligação a RNA polimerase bacteriana. É usada na dose de 10 mg/kg/dia, por três a quatro meses. Esse medicamento em monoterapia tem eficácia semelhante à INH em monoterapia para ILTB, porém com menor taxa de hepatotoxicidade e maior taxa de adesão. O esquema combinado de INH e rifampicina é feito durante três a quatro meses, ingeridas uma vez ao dia. A rifapentina é um derivado da rifampicina com uma meia vida mais longa e com uma potência maior. Pode, também, ser usada em conjunto com INH uma vez na semana por três meses, sem inferioridade em comparação a isoniazida em monoterapia e com risco de hepatotoxicidade menor do que na isoniazida em monoterapia. A taxa de complementação do tratamento e adesão medicamentosa costuma ser maior devido a comodidade posológica, conforme orientação da Anvisa.<sup>18</sup>

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo primário**

Avaliar a prevalência de TB latente e ativa em pacientes com DII no início e seguimento de terapia imunobiológica, a partir do resultado do teste de PPD e radiografia de tórax.

### **1.1.2 Objetivos secundários**

Analisar os dados epidemiológicos, diagnósticos, tipos de DII, acompanhamento, tratamento, teste de PPD e radiografia de tórax;

Verificar relação entre imunobiológicos da classe anti TNF- $\alpha$  com resultado do teste de PPD, nos pacientes selecionados;

Identificar a frequência de positividade do teste entre esses pacientes em tratamento com imunobiológicos.

## **1.2 JUSTIFICATIVA**

Os pacientes portadores de DII em uso de terapia imunobiológica, em especial os anti-TNF, possuem fator de risco para reativação de tuberculose e para desenvolver formas mais agressivas devido à imunossupressão, de acordo com a literatura.<sup>19,20</sup> Sabendo que o Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) possui um ambulatório de DII com pacientes que fazem uso de imunobiológicos, o presente estudo pretende avaliar a prevalência de ILTB e TB ativa nessa população.

## **2 METODOLOGIA**

Estudo epidemiológico do tipo transversal, de caráter analítico. A amostra se deu por conveniência, conforme o comparecimento dos 85 pacientes em tratamento com medicamentos imunobiológicos no ambulatório de doença inflamatória intestinal do HSCMV.

O referencial teórico fundamentou-se em literatura de artigos de revisão, artigos originais analíticos, consensos e livros didáticos sobre tratamento da doença inflamatória intestinal e sua relação com tuberculose, encontrados nos bancos de dados Medline, Pubmed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando as palavras-chave: doença inflamatória intestinal, tuberculose, imunobiológicos, anti-TNF.

### **2.1 LOCAL DA COLETA DE DADOS**

Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Endereço: Rua Doutor João dos Santos Neves, 143 - Vila Rubim, Vitória - Espírito Santo, 29025-023.

### **2.2 ASPECTOS ÉTICOS**

Por se tratar de uma pesquisa transversal de caráter analítico envolvendo pacientes, o trabalho necessitou de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aqueles que concederam anuência foram encaminhados às fases do procedimento de coleta de dados. Nos procedimentos empregados de coleta dos dados em prontuário no sistema de informação eletrônica da HSCMV, foram assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo dos pacientes.

O trabalho foi aprovado com parecer consubstanciado no número 3.997.153 pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). (ANEXO 1)

### **2.3 ANÁLISE DE DADOS**

Na análise de dados, as variáveis quantitativas foram apresentadas na forma de média e desvio padrão e as variáveis qualitativas foram apresentadas como frequências e percentuais. Quanto a análise univariada, serão utilizados: Teste do Quiquadrado para a relação do rastreamento de ILTB com uso de imunobiológicos;

Teste Exato de Fisher para tabela 2x2, quando uma ou mais das frequências forem inferiores a cinco; Cálculo de risco relativo para verificar associação de variáveis com o desenvolvimento de tuberculose com seu intervalo de confiança de 95%. O nível de rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes seria considerado estatisticamente relevante dentro da faixa de 5% ( $\alpha < 0,05$ ). Foi utilizado o programa IBM SPSS *Statistics (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 27 para elaboração das tabelas.

## 2.4 COLETA DE DADOS

O ambulatório de DII presta atendimento a cerca de 226 pacientes, sendo os atendimentos realizados duas vezes por semana com profissionais e estudantes de medicina, marcados em agendamentos distintos. Desse total, cerca de 124 são portadores de DC, 100 portadores de RCU e 2 com colite não especificada. Esse número se altera com a chegada de novos pacientes, assim como diminui à medida que ocorrem óbitos e perda de seguimento. Houve, ademais, elevada perda de acompanhamento devido a pandemia pela covid-19. Dos pacientes citados acima, não foi possível coletar os dados a respeito do número exato de quantos fazem uso de terapia imunobiológica, devido à perda de seguimento, sendo possível apenas entrar em contato, nos atendimentos, com 85 pacientes para constituir a amostra. Foi necessário o comparecimento no ambulatório para o consentimento com o TCLE para participação e acesso aos prontuários. Essa limitação se deve ao período em que a pesquisa foi realizada, levando em conta a pandemia e a elevada taxa de faltas e períodos sem atendimentos ambulatoriais.

A coleta de dados e de consentimento com o TCLE foi iniciada em janeiro de 2020, sendo interrompida pela pandemia pelo *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* e retomada em fevereiro até agosto de 2021. Como critério de inclusão considera-se pacientes com diagnóstico de RCU ou DC e em uso de terapia imunobiológica. Como critérios de exclusão considera-se pacientes menores de 18 anos, pacientes que não comparecerem ao ambulatório de DII durante a coleta de dados e pacientes portadores de DII, porém diagnosticados com colite indeterminada.

Com relação aos riscos e benefícios da pesquisa, pode-se considerar o desconforto experienciado por alguns participantes a respeito da quebra de sigilo de seus prontuários. Houve relatos de incômodo durante a aplicação da injeção para a realização do teste de PPD, além da desconforto por necessitar retornar ao local

da realização 72 horas após para a sua interpretação. Os pacientes que optaram por fazer parte da pesquisa se beneficiaram com o resultado do rastreio para TB, e puderam iniciar terapia para TB ativa ou ILTB, se necessário.

Uma ressalva importante é a questão de o estudo ter sido realizado em concomitância com os atendimentos e que, pela alta rotatividade do ambulatório de DII, os pacientes retornam com uma certa frequência para reavaliação dos sintomas e possíveis mudanças nos medicamentos. Dessa forma, há de se considerar que o número de pacientes usuários de IB, assim como a classe do IB utilizado estão fidedignos à época da coleta de dados da amostra e podem não reproduzir a realidade atual. Em alguns casos houve troca do IB utilizado, seja por reação alérgica ao medicamento, intolerância, perda de resposta ou ineficácia do medicamento. Nessas situações, foi considerado o medicamento imunobiológico em uso na última consulta.

### 3 RESULTADO

Após o acesso aos 85 prontuários, foram analisados dados quanto à idade, dos quais 35,7% dos pacientes possuem 21 a 30 anos, sendo a faixa etária com maior prevalência, seguida dos 31 aos 40 anos representando 19% do total. As demais faixas etárias em ordem decrescente de prevalência foram de 41 a 50 anos e 51 a 60 anos, respectivamente 15,5% e 11,9% do total. Nas faixas entre 18 a 20 e 61 a 70 anos ambas apresentaram um total de 6 pacientes em cada uma, representando um total de 7,1%. Houve apenas 3 pacientes com idade igual ou superior a 71 anos.

Ao analisar o perfil racial dos pacientes, têm-se que 32 pacientes (42,7%) se declaravam brancos e 43 (57,3%) como não brancos, o que abrange negros, pardos e indígenas. Pessoas do sexo feminino corresponderam a 53,6% do total (n=45) e do sexo masculino 46,4% do total (n=39). Com relação à hábitos sociais, observou-se que 8 pessoas se declararam tabagistas, o que corresponde a 9,6%, e 11 (13,3%) pessoas se declararam etilistas. Os dados descritos estão sintetizados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Perfil epidemiológico dos pacientes

Perfil		Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
DADE	18-20 anos	6	7,1
	21-30 anos	30	35,7
	31-40 anos	16	19,0
	41-50 anos	13	15,5
	51-60 anos	10	11,9
	61-70 anos	6	7,1
	> 70 anos	3	3,6

COR	Branco	32	42,7
	Não Branco	43	57,3
SEXO	Feminino	45	53,6
	Masculino	39	46,4
TABAGISTA	Sim	8	9,6
	Não	75	90,4
ETILISTA	Sim	11	13,3
	Não	72	86,7

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Quanto ao perfil das doenças, observou-se que 16 pacientes (18,8%) eram portadores de RCU e 69 pacientes (81,2%) eram portadores de DC. Em alguns prontuários não foi possível obter as informações epidemiológicas citadas acima, sendo alguns números menores do que o total de 85 pacientes. Ao avaliar o tempo do diagnóstico de DII, a média em anos desde o diagnóstico foi de 8,2 anos, sendo o mínimo 1 ano e o máximo 38 anos. O desvio-padrão foi de 6,8 anos e a mediana 7,0.

A classificação de Montreal é utilizada para categorizar os pacientes com DC. A letra “A” corresponde à idade do paciente no momento do diagnóstico (do inglês “age”), sendo A1 para idade menor de 16 anos, A2 compreende dos 17 aos 40 anos de idade e A3 para adultos com mais de 40 anos no momento do diagnóstico. A letra “L” representa a localização da doença (do inglês, “location”) sendo L1 para doença íleo terminal, L2 para doença colônica, L3 para ileocolônica e L4 para doença localizada no tubo digestivo superior. A letra “B” corresponde ao comportamento da doença (do inglês, “behavior”) do qual o B1 corresponde a fenótipo não estenosante ou não penetrante, B2 ao fenótipo estenosante, B3 ao penetrante e, nos casos doença perianal associada, acrescenta-se a letra “p” à classificação de B1-B3.



Dos 85 pacientes analisados nesta pesquisa, 69 possuíam DC. Conforme a idade, o grupo A1 possuía 4 pacientes (6,25%), o grupo A2 continha 44 pacientes (68,75%) e 16 pacientes (25,0%) no grupo A3. Com relação à localização, 12 pacientes (18,75%) se classificavam em L1, 12 (18,75%) como L2, 38 pacientes (59,37%) se encaixavam em L3 e apenas 2 pacientes (3,12%) em L4. Quanto ao comportamento da doença, 13 pacientes foram classificados como B1 (22,0%), 19 como B2 (32,2%) e 27 pacientes como B3 (45,76%). Por fim, 14 pacientes possuíam doença perianal associada, sendo acrescentado “p” na classificação do fenótipo.

A respeito da terapia com medicamento imunobiológico, foi observado que do total de pacientes do ambulatório de DII, 3 pacientes (3,5%) fazem uso de vedolizumabe, 5 pacientes (5,9%) usam ustequinumabe, 35 pacientes (41,2%) fazem uso de adalimumabe e 42 pacientes (49,4%) estão em uso de infliximabe. Nenhum paciente do ambulatório estava em uso de certolizumabe durante a coleta de dados. Os dados estão sintetizados na tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Medicamentos Imunobiológicos

Medicamento	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Vedolizumabe	3	3,5
Ustequinumabe	5	5,9
Adalimumabe	35	41,2
Infliximabe	42	49,4
Total	85	100,0

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Além dos imunobiológicos, foram colhidas informações a respeito dos demais medicamentos utilizados pelos pacientes. Um total de 55,3% (n=47) usam azatioprina associada ao imunobiológico, sendo a maior prevalência dentre eles. Apenas 3 pacientes utilizam uso isolado de metotrexato, assim como de mesalazina oral, ambos

representando 3,5% do total. As demais associações estão descritas na tabela 3 abaixo, sendo que cada uma é utilizada por apenas 1 paciente. Em 27 prontuários (31,8%) estava descrito somente terapia imunobiológica como tratamento, sem associação com corticóide ou imunossupressores.

Tabela 3. Tratamento complementar

Tratamento complementar	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Sem tratamento complementar	27	31,8
Corticóide	1	1,2
Corticóide e Azatioprina	1	1,2
Sulfassalazina	1	1,2
Sulfasalazina e Azatioprina	1	1,2
Mesalazina oral	3	3,5
Mesalazina oral e Azatioprina	1	1,2
Azatioprina	47	55,3
Metotrexato	3	3,5
Total	85	100,0

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Com relação ao exame de radiografia de tórax realizado antes de iniciar o tratamento imunobiológico, 3 pacientes (3,5%) apresentaram evidência de tuberculose ativa, sendo encaminhados para o ambulatório de infectologia já com início do tratamento para a doença. Um total de 41 pacientes (48,2%) não apresentaram evidência de TB no teste, podendo dar início ao tratamento. Já em 41

pacientes (48,2%) não foi possível obter esta informação por estar ausente em seus prontuários. Estes resultados estão expressos na tabela 4.

Tabela 4. Resultado da radiografia de tórax

Radiografia de tórax	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Sem informação	41	48,2
Evidência de TB	3	3,5
Sem evidência de TB	41	48,2
Total	85	100,0

Fonte: Elaboração própria, 2021.

Os pacientes que apresentaram teste de PPD reator realizaram o tratamento profilático com INH por 6 ou 9 meses. Apenas 1 (1,2%) apresentou uso do esquema incompleto, necessitando de reiniciar o tratamento. Um total de 9 pacientes (10,3%) fez uso de INH por 6 meses e 3 fizeram uso por 9 meses (3,5%). Não foi necessário esquema profilático para tratamento de ILTB em 72 pacientes (84,7%).

Tabela 5. Uso de isoniazida

INH	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Realizado 6m	9	10.6
Não realizado	72	84.7
Realizado parcialmente/incompleto	1	1.2
Realizado 9m	3	3.5

Total	85	100.0
-------	----	-------

Fonte: elaboração própria, 2021.

Ao cruzar os dados do resultado do teste de PPD com o imunobiológico utilizado no momento, encontramos os seguintes resultados, expostos na tabela 6 abaixo. Nos 3 pacientes usando vedolizumabe, nenhum obteve resultado positivo, assim como nos 5 pacientes utilizando ustequinumabe. Ambos representam 3,5 e 5,9% (n=3 e n=5) do total, respectivamente. Entretanto, nos pacientes em uso de adalimumabe, um anti-TNF  $\alpha$ , de um total de 35 usuários, 10,6% (n=9) apresentaram PPD reagente ao longo da análise dos prontuários. Dos pacientes em uso de infliximabe, esse valor foi menor, mas ainda assim, expressivo: dos 42 pacientes, um total de 4,7% (n=4) apresentou PPD reagente. Do total de 85 pacientes em uso de imunobiológico do ambulatório de DII, em torno de 15,3% (n=13) apresentou PPD reagente ao longo do uso de anti-TNF. O nível de rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes seria considerado estatisticamente relevante dentro da faixa de 5% ( $p < 0,05$ ). O valor de p encontrado após o cruzamento de dados foi de 0,141, apontando que a amostra não possui relevância estatística

Tabela 6. Relação entre PPD com Imunobiológico

Medicamento		PPD		
		Reagente	Não reagente	Total
Vedolizumabe	Contagem	0	3	3
	% do Total	0,0%	3,5%	3,5%
Ustequinumabe	Contagem	0	5	5
	% do Total	0,0%	5,9%	5,9%

Adalimumabe	Contagem	9	26	35
	% do Total	10,6%	30,6%	41,2%
<hr/>				
Infliximabe	Contagem	4	38	42
	% do Total	4,7%	44,7%	49,4%
<hr/>				
Total	Contagem	13	72	85
	% do Total	15,3%	84,7%	100,0 %
<hr/>				

**p = 0,141**

Fonte: Elaboração própria, 2021.

## 4 DISCUSSÃO

A análise de dados foi feita de acordo com o comparecimento dos pacientes ao ambulatório e durou cerca de 8 meses, tendo sido um período maior que o previsto inicialmente devido aos percalços durante o período de pandemia por COVID-19. Em alguns poucos casos, tivemos pacientes que não consentiram assinar o TCLE, não autorizando o compartilhamento de dados do prontuário eletrônico.

Uma limitação importante do estudo foi a falta de padronização nos prontuários dos pacientes que pode ser explicado pelo HSCMV ser um hospital universitário. Por ter diversos alunos todos os dias no ambulatório, cada atendimento é descrito em formatos diferentes no sistema, pois, mesmo com a participação ativa dos professores e orientadores cooperando no atendimento, fica a critério do aluno produzir seu próprio prontuário como forma de aprendizado e consolidação do conhecimento. Por consequência, em alguns pacientes não foi possível coletar alguns dados imperativos para a pesquisa.

Houve uma mudança no sistema de prontuários eletrônicos do HSCMV de 2019 para 2020, o que acarretou, em alguns casos selecionados, a perda de informações antigas ao iniciar os atendimentos no novo sistema. Entretanto, em alguns dos casos, os pacientes que não possuíam atendimento posterior a 2020, foram classificados como perda de seguimento no ambulatório e não incluídos na amostragem.

A pandemia por COVID-19 afetou de diversas formas o funcionamento do ambulatório de DII, assim como diversos outros serviços de saúde. Nesse período, houve suspensão dos atendimentos presenciais, atraso nas consultas de retorno, dificuldade de renovação de receitas de medicamentos, dentre outros fatores que contribuíram para a perda de seguimento de alguns dos pacientes. Ademais, com a necessidade crescente das Unidades Básicas de Saúde (UBS) desviarem verba para ações em combate à pandemia, o acesso aos locais que estavam realizando PPD ficou dificultado, assim como o alcance dos pacientes para esse exame. Apesar do retorno gradual das atividades com a diminuição dos casos de COVID-19 no estado, muitos pacientes não compareceram às consultas em determinado momento, seja por receio da pandemia, seja por outro motivo pessoal que impossibilitou sua ida ao serviço no dia marcado. Ademais, alguns prontuários não possuíam classificação de Montreal descrita e não continham dados suficientes para os pesquisadores

realizarem a classificação e adicionar no banco de dados, dessa forma a porcentagem descrita nos resultados não é fidedigna ao total de 69 pacientes com DC, sendo referente ao total obtido. Todas as situações citadas acima contribuíram negativamente para a coleta de dados.

Durante a coleta de dados em prontuário observou-se também a falta de resultados de exames de radiografia de tórax para seguimento anual, não sendo possível definir se houve equívoco quanto à solicitação do exame, documentação do resultado em prontuário por parte da equipe atendente, equívoco pelo paciente a respeito da não realização do exame apesar do pedido, ou ainda, esquecimento pelo paciente do resultado do exame em mãos na consulta.

Outro ponto importante da discussão do estudo é o fato de que nos prontuários não estava descrito a data da realização do PPD, portanto, nos 13 casos positivos, não é possível afirmar se o PPD reator é anterior ou posterior ao tratamento com IB. Existem diversas desvantagens envolvendo este exame, havendo alteração de seu resultado em condições como infecções por micobactérias não tuberculóides, infecção prévia por TB, infecções virais, extremos de idade, vacinação recente contendo vírus atenuado ou imunossupressão, sendo possível resultado falso-negativo neste último grupo de pacientes, os quais este estudo abrange. Além disso, o PPD envolve técnica específica e treinamento para inoculação da solução, sendo trabalhador-dependente e pode não ser executado corretamente. O mesmo ocorre com a interpretação da área de endureção, podendo estar associada a diversos erros dependentes da subjetividade dos trabalhadores, sendo agravado pelo teste necessitar de pré-determinação de valores e não possuir resultado positivo ou negativo.<sup>15</sup>

Não existem informações suficientes para elucidar o motivo dos pacientes não possuírem anualmente o rastreio para ILTB no ambulatório de DII da HSCMV. Dentre as hipóteses, inclui-se o equívoco durante os atendimentos feitos por universitários, tanto na falta de solicitação do exame, quanto na falta de documentação nos prontuários eletrônicos apesar do resultado trazido pelo paciente. Tratando-se de um teste realizado em UBS, pode-se considerar a falta de insumo para realização do teste em alguns locais, sendo provável que a prejudicialidade na realização foi graças ao desvio de orçamento em prol da crise sanitária. Há de reforçar a dificuldade de acesso aos locais que realizam o teste de PPD em virtude da pandemia pela COVID-19. Ademais, o não comparecimento do paciente após 72h da inoculação para a leitura

da enduração se mostra um empecilho. Existe, ainda, a possibilidade da perda do pedido do teste pelo paciente, esquecimento ou negligência quanto sua realização.

Com relação ao uso de IGRA, a desvantagem se deve a necessidade de equipamentos e trabalhadores capacitados para coleta e transporte da amostra de sangue até um laboratório especializado, possuindo um custo muito alto em comparação ao PPD e inviabilizando sua utilização para *screening* de ILTB no ambulatório do HSCMV.<sup>13</sup>

Em todos os pacientes que realizaram o PPD e apresentaram resultado reativo, foi prescrito profilaxia com INH na dosagem de 5mg/kg/dia durante seis a nove meses. Por se tratar de um medicamento de uso prolongado, podem existir casos de má adesão diminuindo a efetividade da profilaxia, e favorecendo efeitos colaterais como hepatotoxicidade, fadiga, inapetência, desconforto abdominal, náuseas, além de neuropatia periférica. Não há benefício adicional ao se fazer a profilaxia estendida por 12 meses, sendo recomendado no máximo nove meses.<sup>21</sup>

Pelos diversos impasses citados acima, os esquemas terapêuticos combinados com a rifampicina vêm ganhando cada vez mais força, por se tratar de tratamento mais curto e com eficácia semelhante, gerando ainda menos hepatotoxicidade. Apesar de maior taxa de adesão medicamentosa, o esquema terapêutico mais curto pode causar sintomas gastrointestinais, reações cutâneas, efeitos colaterais hematológicos e até alteração da coloração de fluidos corporais. O esquema combinado de INH e rifampicina é feito durante três a quatro meses, ingeridas uma vez ao dia sendo observado taxas de eficácia e prevenção da ativação de tuberculose semelhante quando comparado a isoniazida em monoterapia, apesar da maior taxa de adesão devido ao menor tempo de tratamento.<sup>18</sup> No entanto, INH em monoterapia é o esquema ainda mais prescrito para ILTB no ambulatório de DII da HSCMV.

Ao analisar os resultados obtidos na amostra quanto a positividade para TB ativa, observou-se apenas um único caso isolado presente em um paciente, o qual foi acompanhado no ambulatório de DII do HSCMV após apresentar resultados evidenciando TB ativa e que fazia uso de IB anti-TNF  $\alpha$ . Este paciente foi encaminhado ao serviço de Infectologia do HSCMV para acompanhamento conjunto da especialidade e iniciado o tratamento padrão. Após o período necessário, o paciente retornou ao tratamento com imunobiológico, porém de outra classe.

Em alguns poucos casos, testemunhou-se ao longo da coleta de informações pacientes que realizaram o rastreio para TB com PPD e radiografia de tórax com



resultados negativos, e possuíam toda a documentação necessária para iniciar o processo na farmácia cidadã para obtenção do medicamento, porém estavam aguardando sua liberação. Apesar de todos os exames de rastreio negativos para ILTB ou TB ativa, não foram considerados esses poucos pacientes na amostragem por ainda não terem iniciado o uso do imunobiológico durante a época da coleta.

A respeito da terapia medicamentosa das DII, é importante destacar e explicar o mecanismo de ação das drogas usadas. Dentre os imunossuppressores, inclui-se o MTX, que é uma droga que inibe o metabolismo do ácido fólico e interfere na síntese de DNA retardando a produção de células novas pelo sistema imunitário do organismo com intuito de reduzir a inflamação ao mesmo tempo que suprime a atividade do sistema imunitário, sendo indicado para pacientes com DC que precisam de imunossuppressores e são intolerantes à azatioprina.<sup>1</sup>

As ciclosporinas são eficazes como um tratamento de resgate em quadros de RCU grave não responsiva a corticoterapia intravenosa. É uma droga que atua reduzindo a produção de interleucina-2 (IL-2) pelos linfócitos T auxiliares, suprimindo o sistema imunitário. Tem como principais desvantagens a necessidade de monitorar os seus níveis circulantes, sua toxicidade e a interação com outras drogas. No entanto, nenhum dos pacientes do presente estudo faz uso dessa classe medicamentosa.<sup>1</sup>

A azatioprina é o imunossupressor de primeira escolha. Ainda não se sabe com certeza o mecanismo de ação pelo qual a azatioprina e o seu metabólito 6-mercaptopurina (6-MP) atuam, porém, o que se sabe é que o seu metabólito tioguanina previne a formação de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) e RNA, além de bloquear a sinalização das moléculas CD28 favorecendo a apoptose dos linfócitos T CD4, gerando imunossupressão.<sup>1</sup>

Os corticosteróides são drogas muito utilizadas para DII moderada a grave, por terem uma rápida ação. Apesar de induzirem remissão clínica na maioria dos casos quando utilizados, não promovem remissão endoscópica e histológica da doença na mesma proporção que acontece com a clínica, por isso não deve ser um medicamento usado para manutenção de tratamento e sim para quadros agudos.<sup>1</sup>

Os aminossalicilatos são uma classe medicamentosa destinada ao tratamento e redução das reações inflamatórias que acometem a mucosa gastrointestinal. Incluem a sulfassalazina e a mesalazina, que são medicamentos que interferem na síntese do folato da flora bacteriana intestinal, produzindo ácido 5-aminossalicílico (5-ASA). O 5-ASA modula a secreção de citocinas inflamatórias, inibe a produção de

leucotrienos e prostaglandinas, diminui o estresse oxidativo, inibe proliferação celular e promove apoptose.<sup>1</sup>

Há algumas peculiaridades que devem ser monitoradas antes ou durante a infusão dos imunobiológicos. Durante a infusão de IB, os pacientes devem ser monitorizados para acompanhar possíveis reações anafiláticas com início do medicamento. Caso seja detectada qualquer alteração clínica ou sintomática pelo paciente, deve-se suspender sua aplicação. Antes da primeira aplicação dos IB deve-se solicitar exames laboratoriais de provas de função hepática (aminotransferases) para avaliar se o paciente é um candidato ao tratamento, devido aos efeitos hepatotóxicos do medicamento. Rotineiramente, esses exames devem ser solicitados antes de cada dose do medicamento e, se houver alteração acima do limite superior da normalidade, o medicamento não deve ser administrado. O hemograma é um exame que deve ser solicitado periodicamente e, em caso de alteração em parâmetros hematimétricos ou leucocitários, avaliar se há alguma infecção ou doença de base associada. Os pacientes candidatos à terapia imunobiológica devem ser alertados sobre sinais de alarme e efeitos adversos possíveis dos medicamentos e informados a procurar assistência em caso de eventuais alterações.<sup>4</sup>

Em relação ao cálculo de risco relativo para verificar associação de variáveis com o desenvolvimento de tuberculose, considerou-se intervalo de confiança de 95%. O nível de rejeição da hipótese de nulidade em todos os testes seria considerado estatisticamente relevante se apresentasse dentro da faixa de 5% ( $\alpha < 0,05$ ). Ao cruzar os dados entre PPD e IB, encontrou-se valor de  $p = 0,141$ , elucidando que a amostragem do ambulatório de DII da HSCMV não apresenta relação estatística significativa entre estas duas variáveis avaliadas. Dessa forma, conclui-se que a taxa de infecção por ILTB nos pacientes que fazem uso de IB da classe anti-TNF alfa é considerável (15,3%) e se encontra em intervalo intermediário entre as taxas obtidos em estudos avaliados, onde as prevalências encontradas foram de 11,4% e 21,7%.<sup>22</sup>

## **5 CONCLUSÃO**

Diante do presente estudo, apesar das limitações quanto à coleta de dados, os resultados obtidos demonstram a importância do assunto e a necessidade de melhorar o atendimento e o manejo dos pacientes com DII e que usam IB, a partir de padronização dos prontuários eletrônicos. A prevalência de ILTB nesses pacientes é considerável e deve ser confrontada com melhor rastreio a partir da prova tuberculínica. Sendo assim, é de extrema importância a continuidade de pesquisas a respeito deste tema em prol da prevenção da saúde nos pacientes imunodebilitados que utilizam tratamento imunobiológico.

## REFERÊNCIAS

1. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arquivos de Gastroenterologia. 2010, v. 47, n. 3, pp. 313-325. [doi: 10.1590/s0004-28032010000300019](https://doi.org/10.1590/s0004-28032010000300019).
2. Doenças inflamatórias intestinais: retocolite ulcerativa e doença de Crohn - 1ª Ed. Editores: Dídya Bismara Cury, Alan Colm Moss. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011.
3. Catalan-Serra I, Brenna Ø. Immunotherapy in inflammatory bowel disease: Novel and emerging treatments. Hum Vaccin Immunother. 2018; 14(11):2597-2611. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1461297>
4. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas Doença de Crohn. Secretaria de atenção à saúde. Portaria conjunta nº 14, de 28 de Novembro de 2017. Acesso: [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria\\_Conjunta\\_14\\_PCDT\\_Doenca\\_de\\_Crohn\\_28\\_11\\_2017.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf)
5. Grinman A. Manifestações extraintestinais das doenças inflamatórias intestinais. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ; 2014.
6. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017 Jul 1;11(7):769-784. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjx009](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx009)
7. Ministério da Saúde. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, 480. Rio de Janeiro, 2019). [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatrio\\_biologicos\\_colite\\_ulcerativa\\_DECISO\\_480\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatrio_biologicos_colite_ulcerativa_DECISO_480_2019.pdf)

8. Simmons JD, Stein CM, Seshadri C, Campo M, Alter G, Fortune S, et al. Immunological mechanisms of human resistance to persistent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Nat Rev Immunol.* (2018) 18:575–89. doi: [10.1038/s41577-018-0025-3](https://doi.org/10.1038/s41577-018-0025-3).
9. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2ª ed. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2019. Acesso: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf)
10. Ayelign B, Negash M, Genetu M, Wondmagegn T, Shibabaw T. Immunological impacts of diabetes on the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol Res.* (2019). doi: [10.1155/2019/6196532](https://doi.org/10.1155/2019/6196532).
11. Cabriada JL, Ruiz-Zorrilla R, Barrio J. Screening for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: Can interferon-gamma release assays replace the tuberculin skin test?. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(3):292–298. doi: [10.5152/tjq.2018.17162](https://doi.org/10.5152/tjq.2018.17162)
12. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31(4):e00021-18. doi: [10.1128/CMR.00021-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18).
13. Zellweger J-P, Sotgiu G, Corradi M, Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav* 2020; 111, 3: 170-183. doi: [10.23749/mdl.v111i3.9983](https://doi.org/10.23749/mdl.v111i3.9983).
14. Justiz Vaillant AA, Zulfiqar H, Ramphul K. Delayed Hypersensitivity Reactions. 2021 Mar 14. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: [30085565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085565/).

15. Thi AA, Abbara A, Bouri S, et al. Challenges in screening for latent tuberculosis in inflammatory bowel disease prior to biologic treatment: a UK cohort study. *Frontline Gastroenterology* 2018; 9:234–240. doi: [10.1136/flgastro-2017-100951](https://doi.org/10.1136/flgastro-2017-100951).
16. Mulder C, Erkens C, Kouw P, et al: Tuberculin skin test reaction depends on type of purified protein derivative: implications for cut-off values. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23: 1327-1334. doi: [10.5588/ijtld.18.0838](https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0838).
17. Secretaria de Vigilância em Saúde, Leitura da Prova Tuberculínica, Ministério da Saúde, Maio – SVS – 0134/2016 – Editora MS. Acesso: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas\\_aplicacao\\_leitura\\_prova\\_tuberculínica](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica)
18. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69 (No. RR-1):1–11. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1>
19. Riestra S, De Francisco R, Arias-Guillén M. Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2016, Vol. 108, N.º 9, pp. 541-549. doi: [10.17235/reed.2016.4440/2016](https://doi.org/10.17235/reed.2016.4440/2016)
20. Taxonera C, Ponferrada Á, Bermejo F. Early Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 792–800. doi: [10.1093/ecco-icc/ijx022](https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijx022)
21. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention: Division of Tuberculosis Elimination. Publication Number 22-0468. Atlanta, Georgia - 2020. Acesso: <https://www.cdc.gov/tb/publications/tbi/pdf/LTBIbooklet508.pdf>

22. Kang J, Jeong DH, Han M, Yang S-K, Byeon J-S, Ye BD, et al. Incidence of Active Tuberculosis within One Year after Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment according to Latent Tuberculosis Infection Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Korean Medical Science*. 2018;33(47). <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e292>
  
23. Costantino F, de Carvalho Bittencourt M, Rat A-C, Loeuille D, Dintinger H, Béné MC, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis: Discrepancies Between Tuberculin Skin Test and Interferon- $\gamma$  Release Assay Results. *The Journal of Rheumatology*. 2013 Oct 1;40(12):1986–93. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130303>

## Anexo 1:

### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

#### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM TRATAMENTO IMUNOBIOLOGICO

**Pesquisador:** Ana Paula Hamer Sousa Clara

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 29720319.4.0000.5065

**Instituição Proponente:** Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.997.153

#### **Apresentação do Projeto:**

Segundo o pesquisador:

Serão selecionados pacientes no ambulatório de doença inflamatória intestinal do HSCMV em tratamento imunobiológico, aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e aos que aceitarem os termos apresentados serão obtidos os prontuários médicos de cada paciente. Através deste, serão observados os resultados do exame de prova tuberculínica (PPD) e de radiografia de tórax realizados antes da terapia com imunobiológicos. Após isso, serão solicitados novo exame de PPD e nova radiografia de tórax. Os pacientes que possuírem PPD de valor maior ou igual a 5mm serão considerados reagentes e receberão tratamento preventivo.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Segundo o pesquisador:

**Objetivo Primário:**

Avaliar a prevalência de tuberculose latente e de tuberculose ativa em pacientes com DII em início de terapia de imunobiológicos e no seguimento tratamento, a partir do resultado dos exames de PPD.

**Objetivo Secundário:**

Classificar os pacientes de acordo com o resultado de PPD e tempo de tratamento com imunobiológico. Iniciar o tratamento nos pacientes que possuírem PPD reagente para tratamento específico, não apenas no início do tratamento com imunobiológicos mas durante todo o acompanhamento ambulatorial.



**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o pesquisador:

Riscos:

O participante pode se sentir desconfortável em relação à quebra de sigilo dos seus prontuários. Pode haver desconforto durante a aplicação da injeção para a realização do exame de PPD, além de necessitar comparecer ao ambulatório 72 horas após a realização do exame para a sua devida interpretação. Pode haver desconforto durante a realização da radiografia de tórax. O participante pode sofrer efeitos colaterais dos medicamentos usados no tratamento de tuberculose e tuberculose latente, os quais serão acompanhados pelos pesquisadores e devidamente manejados, garantindo o bem estar de cada participante.

Benefícios:

Os pacientes que optarem por fazer parte da pesquisa, irão se beneficiar com o resultado do rastreio para TB e poderão iniciar terapia para TB ativa ou ILTB, se for o caso. Além disso, será possível agregar maior conhecimento teórico-prático sobre o assunto e compilar dados que possam ajudar a criar melhores estratégias de saúde pública para os portadores de DII em relação à TB.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Espera-se encontrar como resultado deste trabalho a prevalência de tuberculose latente e de tuberculose ativa em pacientes com DII em terapia de uso de imunobiológico. A identificação dessa prevalência pode auxiliar a conduta do especialista quanto à abordagem, prognóstico, tratamento e manejo clínico dos portadores da DII.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Carta de Anuência, Folha de Rosto e TCLE - adequados.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1458983.pdf	10/04/2020 20:24:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	10/04/2020 20:24:03	JORDAN PRATISSOLLI LIBALDE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	10/04/2020 20:23:49	JORDAN PRATISSOLLI LIBALDE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA.pdf	08/11/2019 11:43:38	JORDAN PRATISSOLLI LIBALDE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIA.pdf	29/10/2019 15:42:04	JORDAN PRATISSOLLI LIBALDE	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 29 de abril de 2020

---

**Assinado por: PATRICIA DE OLIVEIRA FRANCA  
(Coordenador(a))**