

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

ALYNNE MOREIRA TONINI TRISTÃO SALA  
AMANDA DE OLIVEIRA RASSELLI  
BÁRBARA PALAURO LEMPÉ

**O USO DO TESTE TUBERCULÍNICO PARA RASTREIO DE TUBERCULOSE EM  
PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

VITÓRIA  
2022

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

ALYNNE MOREIRA TONINI TRISTÃO SALA  
AMANDA DE OLIVEIRA RASSELI  
BÁRBARA PALAURO LEMPÉ

**O USO DO TESTE TUBERCULÍNICO PARA RASTREIO DE TUBERCULOSE EM  
PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola Superior de  
Ciências da Santa Casa de Misericórdia  
de Vitória para obtenção do grau de  
Médico.

Orientador: Fabiano Quarto Martins

VITÓRIA  
2022

ALYNNE MOREIRA TONINI TRISTÃO SALA  
AMANDA DE OLIVEIRA RASSELI  
BÁRBARA PALAURO LEMPÉ

**O USO DO TESTE TUBERCULÍNICO PARA RASTREIO DE TUBERCULOSE EM  
PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS**

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 28 de Abril de 2022

BANCA EXAMINADORA COM ASSINATURA

FABIANO  
QUARTO  
MARTINS:02  
263555781

Assinado de forma  
digital por FABIANO  
QUARTO  
MARTINS:02263555781  
1  
Dados: 2022.04.29  
18:02:30 -03'00'

Dr. Fabiano Quarto Martins

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –  
EMESCAM

ORIENTADOR

*N. F. Rezende Vieira*

Dr. Nilo Fernando Rezende Vieira

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –  
EMESCAM

AVALIADOR

*Caio Guimarães Araújo*

Caio Guimarães Araújo

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória –  
EMESCAM

AVALIADOR

Com muita satisfação, dedicamos este trabalho de pesquisa a todo o curso de medicina da instituição de ensino EMESCAM, ao corpo docente e discente, do qual ficamos lisonjeadas por ter feito parte.

Aos professores, por todos os ensinamentos que contribuíram para o nosso crescimento pessoal e profissional, por todas as correções, conselhos e paciência, que permitiram nosso melhor desempenho durante a elaboração deste trabalho de conclusão de curso.

Em especial, ao nosso orientador Dr Fabiano Quarto Martins e à Dra Maria das Graças Silva Mattede, nossa professora e grande incentivadora.

À professora Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni, pela disponibilidade e análise estatística dos resultados.

Aos pacientes, todos essenciais para o desenvolvimento da pesquisa.

Ao Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória e à instituição EMESCAM, que nos acolheu e nos guiou durante todos esses anos, além de fornecer dados e materiais necessários para a realização deste trabalho.

E por fim, aos colegas de turma, pela troca de experiência e companheirismo, fundamentais para nosso crescimento pessoal e profissional.

*“Curar quando possível, aliviar quase sempre, consolar sempre”*

**Hipócrates**

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o uso do teste tuberculínico para rastreamento de tuberculose em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal. **Método:** Trata-se de estudo quantitativo, transversal, retrospectivo, tipo análise documental baseado em prontuário médico já arquivado no setor de tecnologia e informação do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Resultado:** Foram incluídos 237 pacientes com Doença Inflamatória Intestinal com média de idade de 43 anos, predomínio do sexo feminino e raça parda. Da amostra, 162 apresentavam comorbidade; 120 faziam uso de imunobiológicos anti TNF-alfa e 183 faziam uso de outras medicações imunossupressoras relacionadas ao aumento do risco de progressão da infecção latente pelo *M. tuberculosis* para a forma ativa da doença. Em relação ao rastreamento da ILTB através da Prova Tuberculínica, foi realizado por 128 pacientes, sendo 19 com PT positiva, e desses, 17 realizaram tratamento profilático antes do início do tratamento da DII com imunobiológicos. De toda a amostra, apenas 8 pacientes progrediram para Tuberculose ativa, dentre os pacientes com tal evolução, 4 realizaram o rastreamento para ILTB, com 3 resultados positivos e 1 resultado negativo. Dos 3 pacientes com Prova Tuberculínica positiva, apenas 1 realizou o tratamento para ILTB. Dos 4 pacientes restantes que desenvolveram a forma ativa da doença, 2 não realizaram a PT e 2 não tinham informação em prontuário. **Conclusão:** O estudo demonstra que da totalidade de pacientes acompanhados, a minoria apresentou rastreamento positivo para tuberculose latente. Dos que evoluíram para a forma ativa da doença, houve paciente que progrediu mesmo realizando tratamento profilático para ILTB. Tais resultados reforçam a importância de ser realizado um rastreamento ativo em todos os pacientes com Doença Inflamatória Intestinal candidatos ao uso de imunobiológicos, além da importância de se fazer um tratamento profilático correto para que esses pacientes não venham a desenvolver a forma ativa da tuberculose.

**Palavras-chave:** Retocolite ulcerativa. Doença de Crohn. Tuberculose. Teste tuberculínico. Fator de necrose tumoral alfa.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the tuberculin skin test for tuberculosis screening in patients with Inflammatory Bowel Disease. **Method:** This is a transversal, retrospective, document analysis type of study, based on medical records already filed in the technology and information sector of the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Result:** 237 patients with Inflammatory Bowel Disease were included, with a mean age of 43 years, predominantly female and mixed race. Of the sample, 162 patients presented comorbidity; 120 were using anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and 183 were using other immunosuppressive medications related to the increased risk of progression from latent *M. tuberculosis* infection to the active form of the disease. Regarding the screening for LTBI through the Tuberculin Test, it was performed by 128 patients, 19 of whom had a positive test, and of these, 17 underwent prophylactic treatment before starting the treatment of Inflammatory Bowel Disease with biological agents. Of the entire sample, only 8 patients progressed to active tuberculosis, among the patients with such evolution, 4 underwent screening for LTBI, with 3 positive results and 1 negative result. Of the 3 patients with positive Tuberculin Test, only 1 underwent treatment for LTBI. Of the 4 remaining patients who developed the active form of the disease, 2 did not undergo the Tuberculin Test and 2 had no information in their medical records. **Conclusion:** The study demonstrates that of the total number of patients followed up, the minority had a positive screening for latent tuberculosis. Of those who progressed to the active form of the disease, there was a patient who progressed despite undergoing prophylactic treatment for LTBI. These results reinforce the importance of performing an active screening in all patients with Inflammatory Bowel Disease who are candidates for the use of biological agents, besides the importance of performing a correct prophylactic treatment so that these patients do not develop the active form of tuberculosis.

**Keywords:** Crohn's disease. Ulcerative colitis. Tuberculosis. Tuberculin skin test. Anti-tumor necrosis factor-alpha.



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características do perfil epidemiológico dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal	20
Tabela 2 - Frequência do diagnóstico clínico apresentado pelos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal	20
Tabela 3 - Tipos de comorbidades relatadas pelos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal	21
Tabela 4 - Medicamentos anti-TNF alfa utilizados para tratamento de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal	23
Tabela 5 - Outros medicamentos imunossuppressores utilizados para tratamento de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal	23
Tabela 6 - Prova Tuberculínica em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal	24
Tabela 7 - Pacientes submetidos ao tratamento da Tuberculose latente após Prova Tuberculínica positiva	24
Tabela 8 - Associação entre uso de medicamento anti-TNF alfa e desenvolvimento de Tuberculose após início do tratamento da Doença Inflamatória Intestinal	25
Tabela 9 - Associação entre tratamento com outro medicamento imunossupressor e desenvolvimento de Tuberculose após início do tratamento da Doença Inflamatória Intestinal	26
Tabela 10 - Associação entre Prova Tuberculínica e tratamento da Tuberculose latente com o desenvolvimento de Tuberculose após início do tratamento da Doença Inflamatória Intestinal	27

## LISTA DE SIGLAS

BAAR - Bacilo álcool-ácido resistente

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

DC - Doença de Crohn

DII - Doença Inflamatória Intestinal

DM - *Diabetes Mellitus*

DRGE - Doença do Refluxo Gastroesofágico

EMESCAM - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

H - Isoniazida

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HSCMV - Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

IGRA - *Interferon gamma release assay*

ILTB - Infecção latente pelo *M. tuberculosis*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PT - Prova tuberculínica

RCU - Retocolite ulcerativa

SUS - Sistema Único de Saúde

TB - Tuberculose

TNF - Fator de necrose tumoral

TRM-TB - Teste rápido molecular para tuberculose

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
1.1 OBJETIVOS .....	17
1.1.1 Objetivo primário .....	17
1.1.2 Objetivos secundários .....	17
1.2 JUSTIFICATIVA .....	17
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	18
2.1 TIPO DE ESTUDO .....	18
2.2 LOCAL DA COLETA DE DADOS .....	18
2.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	18
2.4 TÉCNICA DA COLETA DE DADOS.....	18
2.5 ANÁLISE DE DADOS .....	19
<b>3 RESULTADOS</b> .....	20
<b>4 DISCUSSÃO</b> .....	28
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	32
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	33
<b>ANEXOS</b> .....	36
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa .....	36

## 1 INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) compreendem a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) ou Colite Ulcerativa. Acometem principalmente jovens em fase produtiva, com pico entre a 3ª e 4ª décadas de vida. O principal sintoma é a diarreia inflamatória com pus e sangue. Ambas são idiopáticas e se manifestam clinicamente com quadros que podem se estender por anos e décadas com evolução prolongada e recidivante. Por outro lado, são doenças com algumas características fisiopatológicas e clínicas peculiares que as diferem tanto na evolução quanto na sensibilidade terapêutica. <sup>1</sup>

A etiopatogenia dessas doenças, apesar de não bem esclarecida, relaciona-se à resposta imunológica anormal à microbiota bacteriana da luz intestinal, em indivíduos geneticamente suscetíveis, que estaria associada a alterações na função de barreira da mucosa. Na RCU o processo inflamatório geralmente se inicia no reto, com extensão colônica variável, o paciente pode ter dor abdominal, urgência e tenesmo. Os sintomas podem ser debilitantes, comprometendo as atividades diárias, com ansiedade e depressão. Como a DC pode envolver qualquer segmento do trato gastrointestinal, os sintomas dependerão do local acometido e do fenótipo da doença (inflamatório, estenosante ou penetrante). Assim, apesar da maior frequência de dor abdominal e diarreia, podem estar presentes: perda ponderal, febre, anemia, déficit de crescimento, fístulas/abscessos perianais e queixas de disfagia, odinofagia e epigastralgia. <sup>1</sup>

Não existe um único padrão de referência para o diagnóstico das DIIs. O diagnóstico de DC ou RCU é baseado em uma combinação de investigações clínicas, bioquímicas, de fezes, endoscópicas, de corte transversal e histológicas. Durante o processo de diagnóstico, as infecções gastrointestinais devem ser sempre excluídas. <sup>2</sup>

Um dos maiores desafios no tratamento da DII é o racional e sábio uso e adequado posicionamento do arsenal terapêutico de que se dispõe. É inegável que o número de opções de tratamento na DII vem aumentando consideravelmente e continua a se expandir em sintonia com o melhor entendimento da fisiopatologia subjacente da RCU e da DC. Para tanto, vários fatores precisam ser considerados, tais como a eficácia da medicação, acesso do paciente aos tratamentos (ex., paciente público x conveniado), a gravidade e extensão da

doença, os fatores preditivos de mau prognóstico (ex., doença perianal na DC, úlceras profundas na DC à ileocolonosopia), as preferências do paciente (ex., via intravenosa x subcutânea), a história pregressa de infecções e neoplasias favorecendo drogas com melhor perfil de segurança, a idade, o sexo, experiência do médico e o custo-benefício.<sup>2</sup>

Atualmente, mais importante do que a medicação em si são as estratégias que serão utilizadas para tratar o paciente com DII (processo de individualização do tratamento), aproveitando a “janela de oportunidade” (momento mais precoce da doença, quando ainda não há lesões estruturais) e o monitoramento próximo e adequado do paciente. A grande maioria das terapias para as DII visa melhorar a resposta imunológica disfuncional ou apresenta efeitos anti-inflamatórios locais, especialmente no caso da RCU. As mais potentes dessas terapias são os biológicos, e o surgimento da terapia anti-TNF mudou significativamente o rumo de doenças inflamatórias autoimunes crônicas. Os aspectos a serem considerados na escolha do biológico incluem a eficácia; o acesso do paciente à medicação; preferência do paciente em relação a via de administração; custo; segurança; história pregressa de infecções e neoplasias; imunogenicidade; gravidade da doença e experiência do profissional. Atualmente existem quatro drogas anti-TNF alfa utilizadas na DII, que incluem o adalimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol e golimumabe. Além disso, outros biológicos foram adicionados ao arsenal terapêutico da DII, como o vedolizumabe e o ustekinumabe.<sup>3</sup>

O fator de necrose tumoral (TNF) alfa é um importante grupo de citocinas produzidas principalmente pelos macrófagos, mas também por linfócitos, mastócitos de neutrófilos e células endoteliais.<sup>4</sup> O TNF-alfa é um importante mediador de respostas inflamatórias e essa resposta é coordenada através de outras citocinas e pelo recrutamento de células imunes e inflamatórias por meio da indução da liberação de quimiocinas e da regulação positiva das moléculas de adesão. Existem dois tipos de receptores do TNF na superfície celular, o TNRF1 e TNRF2, ambos podem sinalizar sinais antiapoptóticos e pró-inflamatórios.<sup>5</sup>

Apesar da eficácia, a terapia com essas drogas tem aumentado a suscetibilidade à infecção por vários patógenos, sendo o principal deles a *Mycobacterium tuberculosis*, a bactéria causadora da tuberculose (TB). Estudos anteriores demonstraram a importância do TNF-alfa no controle e defesa contra a *M. tuberculosis*. O TNF-alfa é capaz de controlar a doença pela ativação de macrófagos, aumentando a capacidade dessa célula de fagocitar e matar a micobactéria além

de estimular a apoptose de macrófagos, privando os bacilos de suas células nichos e aumentando a apresentação dos antígenos e conseqüentemente a morte dessas bactérias. Além disso, o TNF-alfa tem papel importante na formação e integridade de granulomas que é uma estrutura capaz de controlar a infecção com a manutenção da tuberculose em sua forma latente. Por isso, o uso dos imunobiológicos anti TNF-alfa favorece a progressão para a doença na forma ativa e torna esses pacientes um grupo de risco para o desenvolvimento da doença ativa, mostrando a importância da investigação de tuberculose latente (infecção latente pelo *M. tuberculosis* - ILTB) nesses grupos. <sup>6</sup>

A frequência de casos de tuberculose nos pacientes que fazem uso de anti TNF-alfa é muito maior que de outras infecções oportunistas, principalmente no uso do infliximabe. Nessa condição, a tuberculose é manifestada principalmente em sua forma extrapulmonar, com comportamento atípico e muitas vezes de difícil diagnóstico. <sup>6</sup>

De acordo com as orientações das III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e as normas do Ministério da Saúde recomendam a investigação da ILTB em grupos de risco, valorizando a história de contatos anteriores com pacientes bacilíferos, a vacinação BCG prévia, o exame clínico, o uso de medicações imunossupressoras e a realização de radiografia de tórax e Prova Tuberculínica (PT), sendo a principal variável para o diagnóstico de ILTB o resultado da PT. Apesar disso seu uso é limitado para diagnóstico, pois a interpretação de seu resultado sofre influência em pessoas vacinadas com BCG e em situações de infecção por micobactérias atípicas, doenças imunodepressoras e tratamento com corticóide e imunossupressores. Pacientes que apresentam PT positiva ( $\geq 5\text{mm}$ ) e a radiografia sem evidências de tuberculose ativa, são indicados para o tratamento de ILTB. Existem diferentes tipos de regimes de tratamento profilático atualmente recomendado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o mais antigo com 270 doses de isoniazida, na dose diária de 300 mg, que poderão ser tomadas entre 9 a 12 meses, e mais recentemente, por meio da realização de doses semanais de rifapentina, em combinação com isoniazida, durante 12 semanas consecutivas (esquema 3HP). <sup>7</sup>

Entretanto, em pacientes que apresentam PT intermediária (3 a 4 mm), ou seja, que não se encaixam nos critérios para tratamento de ILTB, existe a indicação de realizar outro teste ou repetir a PT em 2 a 4 semanas. Isto é devido ao fato de que algumas pessoas infectadas pelo

*M. tuberculosis* podem ter uma diminuição da resposta de hipersensibilidade tardia à PT, especialmente após muitos anos de infecção, resultando em prova tuberculínica negativa. No entanto, a inoculação intradérmica de derivado proteico purificado pode por si só estimular a capacidade de estabelecer uma reação de hipersensibilidade, causando uma reação positiva (um “boost”) em testes tuberculínicos subsequentes.<sup>8</sup> Ademais, o rastreamento e profilaxia reduzem o risco de doença ativa, mas não o eliminam, sendo a PT importante na avaliação e a conclusão do tratamento não encerra a vigilância do adoecimento em pacientes de risco.<sup>6</sup>

A tuberculose pode acometer uma série de órgãos e/ou sistemas e a busca ativa do sintomático respiratório é uma estratégia fundamental para o controle da TB, para detecção precoce das formas pulmonares. A TB, pois, pode manifestar-se sob diferentes apresentações clínicas, relacionadas com o órgão acometido, desta forma, outros sinais e sintomas podem ocorrer e devem ser valorizados na investigação. O sintoma mais comumente associado à doença é a presença de tosse prolongada, mais característico da TB pulmonar, entretanto, existem apresentações extrapulmonares da tuberculose, como a TB pleural, empiema pleural tuberculoso, TB ganglionar periférica, TB meningoencefálica, TB pericárdica e TB óssea.<sup>9</sup>

A pesquisa bacteriológica é de fundamental importância em adultos, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de tratamento da TB. O exame microscópico direto (baciloscopia direta) é a pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), pelo método de Ziehl-Nielsen, sendo a técnica mais utilizada no Brasil. A baciloscopia do escarro, quando coletada de forma adequada, permite detectar de 60% a 80% dos casos de TB pulmonar em adultos, tendo sua sensibilidade diminuída em crianças devido à dificuldade de coleta. Esse exame deve ser solicitado caso: sintomático respiratório, durante estratégia de busca ativa; em caso de suspeita clínica e/ou radiológica de TB pulmonar, independentemente do tempo de tosse; para acompanhamento e controle de cura em casos pulmonares com confirmação laboratorial. Já o teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) está indicado, especialmente para o diagnóstico de tuberculose pulmonar e laríngea. Possui maior sensibilidade que a baciloscopia e tem suas próprias indicações. Outro exame com elevada especificidade e sensibilidade é a cultura para micobactéria. Além disso, está indicada solicitação de radiografia de tórax como exame de imagem de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da TB pulmonar,

podendo ser observados vários padrões sugestivos de atividade de doença. <sup>9</sup> A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um quarto da população mundial tenha ILTB, porém esses indivíduos não apresentam nenhum sintoma e não transmitem a doença, mas são reconhecidos por testes que detectam a imunidade contra o bacilo. <sup>10</sup>

Nas indicações para investigação de ILTB no Brasil atualmente se encontra: pessoas em uso de inibidores de TNF-alfa ou corticosteróides (equivalente a > 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês), onde se enquadram um grupo considerável de pessoas com diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal. A PT é utilizada para diagnóstico de ILTB e consiste na inoculação intradérmica de um derivado proteico purificado do *M. tuberculosis* para medir a resposta imune celular a esses antígenos. A PT reativa isoladamente, entretanto, indica apenas a presença de infecção e não é o suficiente para o diagnóstico da tuberculose. Possui alta especificidade (97%) porém sensibilidade de 77%, podendo acarretar em número relevante de reações falso-negativas. <sup>10</sup> Diante disso, observou-se a necessidade de identificar métodos mais sensíveis, sendo desenvolvido o teste de liberação de interferon-gama (*interferon gamma release assay* - IGRA), que permite a identificação de antígenos de *M. tuberculosis* ausentes na BCG e na maioria das micobactérias não tuberculosas. O IGRA apresenta maior acurácia na detecção de ILTB e capacidade para prever o desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes imunocomprometidos, sendo indicado para detecção de ILTB nesse grupo populacional. Outra vantagem do teste IGRA é o fato de ser realizado em uma única visita, com os resultados disponíveis em 24 horas, além de possuir uma interpretação padronizada. Já suas limitações são o alto custo e a necessidade de laboratório equipado com equipe treinada. Nas populações infantil, de pacientes HIV positivos ou de pacientes candidatos a transplante de medula óssea, o IGRA foi dominante em relação à PT, já em pacientes com DII, elegíveis ao tratamento com biológicos ou candidatos à transplante de órgãos sólidos, os testes apresentaram a mesma efetividade com o mesmo número de casos de tuberculose ativa.

18

Com relação ao tratamento, a TB é uma doença curável em praticamente todos os casos, desde que obedecidos os princípios básicos da terapia medicamentosa. Existem, atualmente no Brasil, diversos esquemas terapêuticos para tuberculose ativa, divididos entre esquemas



medicamentosos básicos e especiais (preconizados para diferentes populações). Já o tratamento da ILTB é indicado para prevenção de adoecimento em populações com risco de desenvolver a doença, tais como contatos de casos de TB pulmonar bacilífera, pessoas vivendo com HIV e demais situações com comprometimento da imunidade, sendo preconizado esquema preferencial de tratamento com isoniazida (H).<sup>11</sup>

Dados de 2015 revelam que cerca de 10,4 milhões de pessoas desenvolveram Tuberculose e 1,4 milhão morreram da doença. A região das Américas representa cerca de 3% da carga mundial de tuberculose, no qual o Brasil apresenta a maior relevância (33%). Embora tenha sido observada uma constante tendência de queda entre os anos de 2011 e 2016, o coeficiente de TB no Brasil aumentou entre os anos de 2017 e 2019, com queda acentuada no ano de 2020, em momento de pandemia pela covid-19.<sup>12</sup>

Vê-se, pois, que a TB persiste como importante problema no âmbito da saúde da população, sendo uma das enfermidades mais prevalentes entre as pessoas em situação de pobreza no mundo, com elevada carga de mortalidade. Dessa forma, é fundamental o desenvolvimento de novos estudos para avaliar o rastreamento para ILTB em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo primário

Avaliar o uso do teste tuberculínico para rastreio de tuberculose em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

### 1.1.2 Objetivos secundários

Verificar o perfil epidemiológico de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal;

Relacionar as comorbidades e terapias medicamentosas em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal;

Analisar a incidência de Tuberculose em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal;

Investigar a efetividade da profilaxia para Tuberculose em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal;

Ampliar o conhecimento sobre Tuberculose em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

## 1.2 JUSTIFICATIVA

Existe uma escassez de pesquisas que correlacionam a terapia com medicamentos anti-TNF alfa na Doença Inflamatória Intestinal com o diagnóstico de Tuberculose, mesmo com o rastreamento de tuberculose negativo prévio à introdução de terapia medicamentosa.

Mostra-se essencial, pois, novos estudos para avaliar possível relação de prevalência entre medicamentos anti-TNF alfa com a epidemiologia do paciente, para que se possa prevenir casos de Tuberculose nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, que já são muito suscetíveis a outras infecções oportunistas.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo quantitativo, transversal, retrospectivo, tipo análise documental baseado em dados obtidos em prontuário médico já arquivado no setor de tecnologia de informação do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória no ano de 2021 a 2022. Foram utilizados os dados de 237 pacientes que apresentaram diagnóstico confirmado de Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa ou Colite Indeterminada.

O referencial teórico fundamentou-se em literatura de relatos de caso, artigos de revisão, artigos originais analíticos sobre Tuberculose relacionada ao tratamento de Doença Inflamatória Intestinal, principalmente em relação a imunobiológicos, encontrados nos bancos de dados *Pubmed*, SciELO, World Health Organization (WHO), utilizando as palavras-chave: Retocolite ulcerativa, Doença de Crohn, Tuberculose, Teste tuberculínico, Fator de necrose tumoral alfa.

### 2.2 LOCAL DA COLETA DE DADOS

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no setor de tecnologia de informação (TI).  
Endereço: R. Dr. João dos Santos Neves, 143 - Vila Rubim, Vitória - ES, 29025-023.

### 2.3 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) sob número: 5.319.608, conforme parecer substanciado (ANEXO A).

### 2.4 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no sistema de informatização do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória por meio da análise de prontuário eletrônico. Porém, para a coleta de informações aguardou-se a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Foram considerados pacientes com diagnóstico estabelecido de Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa ou Colite Indeterminada em vigência de tratamento.

## 2.5 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados foi realizada por estatística descritiva com cálculo de variáveis de natureza categórica e analisadas por meio de frequência e percentuais. A associação entre variáveis foi realizada pelo teste qui-quadrado ou Exato de Fisher. Comparações com variáveis quantitativas foram realizadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Associações foram consideradas significativas se valor  $p < 0,05$ , utilizando o programa *IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Science)* versão 27 para elaboração de tabelas e gráficos.

### 3 RESULTADO

Foram incluídos 237 pacientes com diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal, sendo 133(56,1%) do sexo feminino e 104(43,9%) do sexo masculino, com média de idade de 43( $\pm$ 15) anos. Em relação a raça, a frequência de pardos foi de 114(48,1%), seguida de brancos com 93(39,2%), negros com 12(5,1%) e 18(7,6%) não informado (Tabela 1).

Tabela 1. Características do perfil epidemiológico dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Perfil epidemiológico		Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
Gênero	Feminino	133	56,1
	Masculino	104	43,9
Raça autodeclarada	Parda	114	48,1
	Branca	93	39,2
	Não informado	18	7,6
	Preta	12	5,1

Fonte: autoria própria, 2022.

Dentre as Doenças Inflamatórias Intestinais atendidas no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, destacam-se, 139(58,6%) Doença de Crohn, 91(38,4%) Retocolite Ulcerativa e 7(3%) Colite Indeterminada (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência do diagnóstico clínico apresentado pelos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Diagnóstico	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
Doença de Crohn	139	58,6
Colite ulcerativa	91	38,4
Colite não classificada / indeterminada	7	3,0
Total	237	100,0

Fonte: autoria própria, 2022.

Das comorbidades investigadas nos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal, destacam-se: 44(18,6%) Hipertensão Arterial Sistêmica; 22(9,3%) Doença do Refluxo Gastroesofágico; 17(7,2%) Espondiloartropatias; 15(6,3%) Ansiedade; 14(5,9%) Asma e Dislipidemia; 13(5,5%) Depressão; 11(4,6%) Diabetes Mellitus; 10(4,2%) Hipotireoidismo; 9(3,8%) Doença Hemorroidária; 7(3%) Arritmia; 5(2,1%) Intolerância à lactose, Osteoporose e Colangite Esclerosante Primária; 4(1,7%) Endometriose e 101(42,6%) relataram outra comorbidade (Tabela 3).

Tabela 3. Tipos de comorbidades relatadas pelos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Comorbidades	Resposta	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
	NÃO	75	31,6
	SIM	162	68,4
HAS	NÃO	193	81,4
	SIM	44	18,6
DRGE	NÃO	215	90,7
	SIM	22	9,3
DM	NÃO	226	95,4
	SIM	11	4,6
ESPONDILOARTROPATIA	NÃO	220	92,8
	SIM	17	7,2
ANSIEDADE	NÃO	222	93,7
	SIM	15	6,3
ASMA	NÃO	223	94,1
	SIM	14	5,9
DEPRESSÃO	NÃO	224	94,5
	SIM	13	5,5
DISLIPIDEMIA	NÃO	223	94,1
	SIM	14	5,9
HIPOTIREOIDISMO	NÃO	227	95,8
	SIM	10	4,2

Continua

DOENÇA HEMORROIDÁRIA	NÃO	228	96,2
	SIM	9	3,8
ARRITMIA	NÃO	230	97,0
	SIM	7	3,0
INTOLERÂNCIA À LACTOSE	NÃO	232	97,9
	SIM	5	2,1
OSTEOPOROSE	NÃO	232	97,9
	SIM	5	2,1
COLANGITE ESCLEROSANTE PRIMÁRIA	NÃO	232	97,9
	SIM	5	2,1
ENDOMETRIOSE	NÃO	233	98,3
	SIM	4	1,7
OUTRA COMORBIDADE	NÃO	136	57,4
	SIM	101	42,6

Fonte: autoria própria, 2022.

No que diz respeito ao uso de medicações, 120(50,6%) pacientes faziam uso de pelo menos um anti-TNF alfa, com a média de tempo de 207( $\pm$ 171) semanas, sendo que 17(14,2%) fizeram uso por até 1 ano, 64(53,3%) de 1 a 5 anos e 33(27,5%) por mais de 5 anos, com 6(5%) não informado. Dos medicamentos, o infliximabe foi o mais frequente com 75(31,6%) usuários. A frequência de uso das outras medicações foi: 64(27%) de adalimumabe e 5(2,1%) de certolizumabe (Tabela 4).

Tabela 4. Medicamentos anti-TNF alfa utilizados para tratamento de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Medicamento anti-TNF alfa	Resposta	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
INFLIXIMABE	Sem informação	1	0,4
	NÃO	161	67,9
	SIM	75	31,6
ADALIMUMABE	NÃO	173	73
	SIM	64	27
CERTOLIZUMAB	NÃO	232	97,9
	SIM	5	2,1

Fonte: autoria própria, 2022.

O uso de outros medicamentos imunossupressores foi observado em 183(77,2%) pacientes, sendo: 151(63,7%) de azatioprina, 96(40,5%) de glicocorticoide, 22(9,3%) de vedolizumab, 17(7,2%) de ustekinumab e 12(5,1%) de outra medicação imunossupressora (Tabela 5).

Tabela 5. Outros medicamentos imunossupressores utilizados para tratamento de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Medicamento imunossupressor	Resposta	Frequência	
		Absoluta	Relativa (%)
	NÃO	54	22,8
	SIM	183	77,2
AZATIOPRINA	NÃO	86	36,3
	SIM	151	63,7
USTEKINUMAB	NÃO	220	92,8
	SIM	17	7,2
VEDOLIZUMABE	NÃO	215	90,7
	SIM	22	9,3
CORTICOIDE	NÃO	141	59,5
	SIM	96	40,5
OUTRO MEDICAMENTO IMUNOSSUPRESSOR	NÃO	225	94,9
	SIM	12	5,1

Fonte: autoria própria, 2022.



A Prova Tuberculínica foi realizada por 128(54%) pacientes, 90(38%) não realizaram o teste e 19(8%) não possuíam informação em prontuário. Em relação aos que realizaram a Prova Tuberculínica, 109(46%) obtiveram resultado negativo e 19(8%) obtiveram resultado positivo (Tabela 6).

Tabela 6. Prova Tuberculínica em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal

Prova Tuberculínica	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
Não realizada	90	38,0
Negativa	109	46,0
Positiva	19	8,0
Não informado	19	8,0
Total	237	100,0

Fonte: autoria própria, 2022.

Dentre os resultados positivos, 17(89,5%) realizaram o tratamento farmacológico antes do início do tratamento com imunobiológico, enquanto 2(10,5%) não realizaram o tratamento (Tabela 7).

Tabela 7. Pacientes submetidos ao tratamento da Tuberculose latente após Prova Tuberculínica positiva

Tratamento da Tuberculose latente	Frequência	
	Absoluta	Relativa (%)
Sim	17	89,5
Não	2	10,5
Total	19	100,0

Fonte: autoria própria, 2022.

Apenas 8(3,4%) pacientes da amostra total apresentaram Tuberculose após início do tratamento da Doença Inflamatória Intestinal, com média de idade de 37,6( $\pm$ 12,1) anos, mesma frequência entre sexos, predomínio de raça parda com 6(75%), diagnóstico de Doença de Crohn com 6(75%) e tratamento entre 1 a 5 anos com 3(50%). Quanto ao tratamento, apenas 1(12,5%) paciente não fez uso de medicamento anti-TNF alfa, enquanto 7(87,5%)

fizeram uso, com prevalência do infliximabe com 5(62,5%) pacientes, seguido do adalimumabe com 3(37,5%), sendo que 1(14,28%) paciente fez uso tanto do infliximabe quanto do adalimumabe. Não houve diferença estatisticamente significativa entre desenvolvimento de Tuberculose com sexo, idade, diagnóstico e medicamento anti-TNF alfa ( $p > 0,05$ ) (Tabela 8).

Tabela 8. Associação entre uso de medicamento anti-TNF alfa e desenvolvimento de Tuberculose após início do tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Associação		Tuberculose				p
		Não		Sim		
		Frequência		Frequência		
		Absoluta	Relativa (%)	Absoluta	Relativa (%)	
Medicamento anti-TNF alfa	NÃO	116	50,7	1	12,5	0,066
	SIM	113	49,3	7	87,5	
ADALIMUMABE	NÃO	168	73,4	5	62,5	0,448
	SIM	61	26,6	3	37,5	
INFLIXIMABE	NÃO	158	69,3	3	37,5	0,114
	SIM	70	30,7	5	62,5	
CERTOLIZUMAB	NÃO	224	97,8	8	100,0	1,000
	SIM	5	2,2	0	0,0	

Fonte: autoria própria, 2022.

Dentre os pacientes que apresentaram Tuberculose, todos referiram uso de outro medicamento imunossupressor, a frequência sendo: 7(87,5%) de azatioprina, 5(62,5%) de corticoide, 2(25%) de vedolizumab e outro medicamento e 1(12,5%) de ustekinumab. Não houve diferença estatisticamente significativa entre desenvolver Tuberculose com o uso de outro medicamento imunossupressor ( $p > 0,05$ ) (Tabela 9).

Tabela 9. Associação entre tratamento com outro medicamento imunossupressor e desenvolvimento de Tuberculose após início do tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Associação		Tuberculose				p
		Não		Sim		
		Frequência		Frequência		
		Absoluta	Relativa (%)	Absoluta	Relativa (%)	
Medicamento imunossupressor	NÃO	54	23,6	0	0,0	0,204
	SIM	175	76,4	8	100,0	
AZATIOPRINA	NÃO	85	37,1	1	12,5	0,264
	SIM	144	62,9	7	87,5	
USTEKINUMAB	NÃO	213	93,0	7	87,5	0,454
	SIM	16	7,0	1	12,5	
VEDOLIZUMABE	NÃO	209	91,3	6	75,0	0,164
	SIM	20	8,7	2	25,0	
CORTICOIDE	NÃO	138	60,3	3	37,5	0,275
	SIM	91	39,7	5	62,5	
OUTRO MEDICAMENTO IMUNOSSUPRESSOR	NÃO	219	95,6	6	75,0	0,056
	SIM	10	4,4	2	25,0	

Fonte: autoria própria, 2022.

Além disso, dos pacientes que desenvolveram Tuberculose, 4(50%) realizaram a Prova Tuberculínica, com 1(25%) resultado negativo e 3(75%) resultados positivos, realizado tratamento para ILTB em 1(33,3%) dos pacientes com PT positiva. Dentre os outros 4(50%) pacientes que evoluíram com a doença ativa, 2(25%) não realizaram a Prova Tuberculínica e 2(25%) não possuíam essa informação em prontuário.

Comparativamente, houve diferença significativa em relação à Prova Tuberculínica positiva entre pacientes que desenvolveram Tuberculose (12,9% vs. 75% -  $p = 0,01$ ). Também houve diferença estatística entre os pacientes que realizaram o tratamento para ILTB em relação ao desenvolvimento de Tuberculose (100% vs. 33,3% -  $p = 0,018$ ) (Tabela 10).

Tabela 10. Associação entre Prova Tuberculínica e tratamento da Tuberculose latente com o desenvolvimento de Tuberculose após início do tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Associação		Tuberculose				p
		Não		Sim		
		Frequência		Frequência		
		Absoluta	Relativa (%)	Absoluta	Relativa (%)	
Prova Tuberculínica	Negativa	108	87,1	1	25,0	0,010*
	Positiva	16	12,9	3	75,0	
Tratamento da Tuberculose latente	Sim	16	100,0	1	33,3	0,018*
	Não	0	0,0	2	66,7	

Fonte: autoria própria, 2022.

## 4 DISCUSSÃO

A Doença Inflamatória Intestinal dispõe-se de um arsenal terapêutico com opções de tratamento que vêm aumentando consideravelmente e continuam a se expandir em sintonia com o melhor entendimento da fisiopatologia subjacente. A escolha da estratégia terapêutica deve ser feita de forma racional e eficaz, visando melhorar a resposta imunológica disfuncional e anti-inflamatória local. A terapia com imunobiológicos tem mostrado maior eficácia, sendo a terapia anti-TNF alfa um marco significativo na evolução no tratamento desses pacientes. Entretanto, o uso dessas drogas tende a aumentar a suscetibilidade a infecções por vários patógenos, sendo uma delas causada pelo *Mycobacterium Tuberculosis*, aumentando com isso a afecção e a progressão da tuberculose latente para a forma ativa da doença. <sup>5</sup>

O risco de reativação da tuberculose latente está relacionado à própria doença e ao uso de imunobiológicos. Tal relação implica na importância da realização do rastreio para tuberculose latente nesse grupo de pacientes. <sup>6</sup> Todavia, há uma escassez de pesquisas que correlacionam a terapia com medicamentos anti-TNF alfa na Doença Inflamatória Intestinal com o diagnóstico de Tuberculose.

O presente estudo teve um desenho transversal e retrospectivo e avaliou o perfil de pacientes com diagnóstico confirmado de DII, acompanhados em ambulatórios do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória do Estado do Espírito Santo, em vigência de tratamento. A amostra do estudo apresentava média de idade de 43 anos, sendo que a maioria fazia uso de medicamentos anti-TNF alfa e apresentava concomitantemente outra comorbidade, sendo as mais prevalentes a Hipertensão Arterial Sistêmica e a Doença do Refluxo Gastroesofágico.

No que tange ao uso de imunobiológicos durante o tratamento da DII, 50,6% dos pacientes faziam uso de algum medicamento anti-TNF alfa, sendo o infliximabe o mais frequente, usado por 31,6% dos pacientes, com média de tempo de uso dos biológicos anti-TNF de 207(±171) semanas.

Colocando o rastreio para tuberculose latente em evidência, um grande número de pacientes diagnosticados com DII não realizou o rastreio de ILTB com Prova Tuberculínica (38%), mas é importante destacar que destes, 95,5% não fizeram uso de medicamento anti-TNF alfa e apenas 4(4,44%) o fizeram. Lamentavelmente, todos os pacientes que não apresentavam informações sobre o rastreio de ILTB no prontuário fizeram uso de medicamento anti-TNF, fator que pode causar um viés na análise dos resultados deste trabalho. Vale ressaltar que, tudo que foi realizado e todas as indicações do que precisa ser feito com o paciente devem ser armazenados no prontuário eletrônico, estabelecendo assim um documento legítimo para sanar dúvidas com relação aos procedimentos médicos.<sup>15</sup>

Dentre os pacientes que realizaram a Prova Tuberculínica, a grande maioria obteve resultado negativo. Dentre os pacientes com resultados positivos, 17(89,5%) fizeram o tratamento farmacológico da ILTB antes do início do tratamento com imunobiológico. No que diz respeito ao desenvolvimento de Tuberculose ativa, observou-se que apenas 8(3,4%) pacientes do presente estudo tiveram essa progressão, sendo a maioria deles portadores de Doença de Crohn. Sobre o tratamento, apenas 1 paciente não fez uso de anti-TNF alfa, e dos que fizeram uso houve prevalência do infliximabe. Porém, todos fizeram uso de outras medicações imunossupressoras, havendo maior prevalência do uso da azatioprina na maioria dos pacientes (63,7%).

Já em relação aos pacientes que desenvolveram Tuberculose com rastreio positivo para ILTB, 1(33,3%) desenvolveu a forma ativa da doença mesmo após a realização de tratamento com isoniazida. Além disso, 1(25%) paciente desenvolveu a forma ativa da doença mesmo apresentando rastreio negativo para ILTB e, conseqüentemente, não sendo realizada o tratamento. Dos outros 4 pacientes, 2(50%) não realizaram o rastreio e 2(50%) não possuíam informação sobre a Prova Tuberculínica em prontuário eletrônico, impossibilitando a análise correta da relação entre efetividade do rastreio e profilaxia na totalidade da amostra.

Os resultados do presente estudo assemelham-se aos resultados obtidos em um estudo realizado por Richard Long e Michael Guardam, assim como um estudo realizado por Joseph Keane e colaboradores, nos quais foi possível observar o perfil de associação entre uso de

outras drogas imunossupressoras e doenças sistêmicas em pacientes tratados principalmente com infliximabe, sugerindo um efeito aditivo ao imunobiológico e o aumento do risco de infecções, com destaque para a tuberculose.<sup>6-13</sup> Em um outro estudo, concluiu-se que o risco relativo de apresentar tuberculose com o uso de anti-TNF é 19 vezes maior que o da população geral, enquanto o risco relativo para Tuberculose é 4 vezes o da população geral, com o uso de imunossupressores convencionais.<sup>4</sup>

No estudo realizado por Joseph Keane e colaboradores supracitado, também foi destacada a importância da realização da profilaxia nos pacientes com ILTB de forma a prevenir a doença ativa antes da administração dos biológicos anti-TNF alfa, devido a existência de resultados falso-negativos em imunossuprimidos.<sup>13-16</sup> Tal condição foi analisada pelo estudo realizado por Shah M e Dorman SE que concluiu a relevância de se repetir a Prova Tuberculínica após resultado negativo em pacientes candidatos ao início de tratamento com biológicos anti-TNF, devido a possibilidade de posterior positividade (“boost”) em testes tuberculínicos subsequentes.<sup>8</sup>

Outro trabalho traz à tona a condução da profilaxia antes do uso dos medicamentos anti-TNF, independentemente do valor da PT ou do diagnóstico de ILTB, com base numa experiência da Espanha, em que mais de mil pacientes receberam a profilaxia e apenas 1% destes evoluiu com aumento de enzimas hepáticas, mas sem evolução para óbito ou hospitalização.<sup>14</sup> Entretanto, deve-se levar em consideração que a profilaxia para Tuberculose é realizada com uso de medicações por mais de 6 meses, podendo haver relutância de indivíduos sem ILTB confirmada em se submeter a um curso prolongado de tratamento para uma condição assintomática, sendo vista uma baixa adesão terapêutica na maioria dos países asiáticos em estudo realizado por Paton NI e colaboradores que avalia o diagnóstico e manejo da infecção latente por Tuberculose na Ásia.<sup>17</sup> Em vista disso, o regime com doses semanais de rifapentina, em combinação com isoniazida, durante 12 semanas consecutivas (esquema 3HP), foi evidenciado como uma possível forma de contornar esse obstáculo, sendo clinicamente comprovado como tão eficaz quanto monoterapia com isoniazida, mas com taxas de conclusão de tratamento significativamente mais altas, melhor segurança com menor

risco de hepatotoxicidade e maior custo-efetividade, sendo recentemente implantado como regime de tratamento de ILTB preconizado pelo SUS.<sup>7-17</sup>

Nosso estudo tem importantes implicações na conduta e seguimento dos pacientes com DII candidatos ao uso de imunobiológicos, visto que, de acordo com nossos resultados, o tratamento profilático evitou a progressão da tuberculose para sua forma ativa na maior parte dos pacientes com rastreio positivo para ILTB. Cabe aos médicos, cientes desse risco e das possíveis manifestações decorrentes de tal ativação, saberem como conduzir e aconselhar os pacientes com ILTB candidatos ao uso de imunobiológicos, além de se manterem atualizados sobre novas recomendações de triagem e tratamento.



## 5 CONCLUSÃO

O presente estudo incluiu pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa ou Colite Indeterminada que, em sua maioria, eram mulheres com média de idade de 43 anos, pardos, em uso de anti-TNF alfa. Foi possível observar que, da totalidade de pacientes acompanhados, a minoria apresentou rastreamento positivo para tuberculose latente.

Dos pacientes que evoluíram para a forma ativa da doença, não foi possível avaliar o rastreamento pela Prova Tuberculínica na totalidade dos pacientes, devido ausência de informação, justificando a importância do armazenamento em prontuário eletrônico de dados essenciais, como a Prova Tuberculínica, para acompanhamento de pacientes em uso de imunossupressores.

Além disso, nota-se que houve paciente que evoluiu com a doença mesmo realizando tratamento para ILTB, demonstrando como é fundamental o rastreamento ativo e realização do tratamento correto para tuberculose latente em pacientes com diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal, com destaque para candidatos ao uso de imunobiológicos.

## REFERÊNCIAS

1. Maranhão DD, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. JBM [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 8];103(1):9-15. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2015/v103n1/a4920.pdf>.
2. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis [Internet]. 2019;13(2):144–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>.
3. Hossne RG, Coy CSR. Atualização em doenças inflamatórias intestinais: Conectando ciência à prática diária. São Paulo: Office Publicações Científicas Ltda; 2019. p .108. Available from: [https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2020/09/Livro\\_GEEDIB\\_2019\\_Rev2-2.pdf](https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2020/09/Livro_GEEDIB_2019_Rev2-2.pdf).
4. Wallis RS, Broder M, Wong J, Lee A, Hoq L. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. Clin Infect Dis [Internet]. 2005;41 Suppl 3(Supplement\_3):S194-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/429996>.
5. Lopes DM de A, Pinheiro VGF, Monteiro HSA, Queiroz JAN, Madeira L dos S, Lopes MM de A. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF- $\alpha$ . J Bras Pneumol [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 3];37(3):308–16. Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/WwSVy3N5NFDkG4RHSvvrwPq/?lang=pt>.
6. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. CMAJ. 2003;168(9):1153–6. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153687/>.
7. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium Tuberculosis (ILTb) [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio\\_Rifapentina\\_Isoniazida\\_ILTB\\_CP\\_14\\_2020\\_.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Rifapentina_Isoniazida_ILTB_CP_14_2020_.pdf).

8. Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. Solomon CG, editor. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):2271–80. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2108501>.
9. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2000 Apr;161(4):1376–95. Available from: [http://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/course-material/%5Bnid%5D/1.\\_basic\\_concepts\\_web.pdf](http://www.currytbcenter.ucsf.edu/sites/default/files/course-material/%5Bnid%5D/1._basic_concepts_web.pdf).
10. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA INFECCÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE -ILTb [Internet]. Available from: [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/nota\\_informativa\\_05\\_2020\\_diag\\_trat\\_tuberculose.pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/nota_informativa_05_2020_diag_trat_tuberculose.pdf).
11. Lopes DM de A, Pinheiro VGF, Monteiro HSA. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 2];45(6). Available from: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/jrHMkbGhXsWrJB6FYhZZwf/?format=pdf&lang=pt>.
12. Global Tuberculosis Control [Internet]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866\\_eng.pdf?sequence=1 &isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866_eng.pdf?sequence=1 &isAllowed=y).
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa011110?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa011110?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov).
14. Gómez-Reino J, Carmona L. Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists. *Acta Reumatol Port*. 2006;31(3):201-3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.22768>.
15. Almeida, Maria José Guedes Gondim et al. Discussão Ética sobre o Prontuário Eletrônico do Paciente. *Revista Brasileira de Educação Médica* [online]. 2016, v. 40, n. 3 [Acessado 12

Abril 2022] , pp. 521-527. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e01372015>.

16. Muñoz L, Casas S, Juanola X, Bordas X, Martinez C, Santin M. Prevention of Anti-Tumor Necrosis Factor–Associated Tuberculosis: A 10-Year Longitudinal Cohort Study, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 60, Issue 3, 1 February 2015, Pages 349–356. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu796>.

17. Paton NI, Borand L, Benedicto J, Kyi MM, Mahmud AM, Norazmi MN, Sharma N, Chuchottaworn C, Huang YW, Kaswandani N, Van HL, Lui GC, Mao TE. Diagnosis and management of latent tuberculosis infection in Asia: Review of current status and challenges, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 87, 2019, Pages 21-29, ISSN 1201-9712. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.004>.

18. Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos [Internet]. [cited 2022 Apr 26]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_IGRA\\_ILTB\\_CP\\_47\\_2020\\_GLMA.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_IGRA_ILTB_CP_47_2020_GLMA.pdf).

## ANEXOS

### ANEXO A - Parecer Consubstanciado (EMESCAM)

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



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** INCIDÊNCIA DA TUBERCULOSE NOS PACIENTES DE AMBULATÓRIOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS

**Pesquisador:** Fabiano Quarto Martins

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 56503222.6.0000.5065

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.319.608

##### Apresentação do Projeto:

A Doença Inflamatória Intestinal é uma condição inflamatória crônica representada por duas principais doenças, a Doença de Crohn e a Retocolite Ulcerativa. Apesar de incerta, sua etiologia multifatorial acarreta na resposta anormal à microbiota bacteriana da luz intestinal. Com relação ao tratamento, uma das terapêuticas mais potentes para a Doença Inflamatória Intestinal é representada pelos imunobiológicos, principalmente por Agentes Antifatores De Necrose Tumoral. Apesar disso, os imunobiológicos acarretam em diminuição da imunidade e aumento da susceptibilidade a infecções. Nesse contexto, faz-se necessário realizar em todos os pacientes candidatos à terapia com imunobiológicos o rastreamento com teste tuberculínico, a fim de identificar casos de tuberculose latente e assim, tratá-los de maneira correta antes que desenvolvam quadros mais graves da doença. Porém, mesmo com rastreamento negativo, surgem novos casos de tuberculose durante a terapia com os imunobiológicos.

##### METODOLOGIA

##### TIPO DE ESTUDO

Estudo quantitativo, transversal, retrospectivo, tipo análise documental baseado em prontuário médico já arquivado no setor de tecnologia de informação do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.


**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa

**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402

**UF:** ES **Município:** VITORIA

**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

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



Continuação do Parecer: 5.319.608

A análise contará com o apoio a literatura de artigos de revisão e artigos originais analíticos sobre Tuberculose relacionada ao tratamento de Doença Inflamatória Intestinal, principalmente em relação a imunobiológicos, encontrados nos bancos de dados Pubmed, SciELO, World Health Organization (WHO), utilizando as palavras-chave: Retocolite ulcerativa, Doença de Crohn, Tuberculose, Teste tuberculínico, Fator de necrose tumoral alfa.

**LOCAL DA INVESTIGAÇÃO**

Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no setor de tecnologia de informação (TI).  
Porém, a coleta das informações será após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Analisar a incidência de tuberculose em pacientes com doença inflamatória intestinal e que fazem tratamento com imunobiológicos.

Objetivo Secundário:

Verificar o perfil epidemiológico dos casos de reativação da tuberculose latente em pacientes com doença inflamatória intestinal em uso de imunobiológicos;

Investigar a diferença na incidência de tuberculose nos pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa;

Relacionar as comorbidades e outras terapias medicamentosas na incidência de tuberculose nos pacientes com DI;

Avaliar realização de rastreio para ILTB em pacientes em uso de imunobiológicos e o desfecho do tratamento com quimioprofilaxia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:


Considerando tratar de um estudo retrospectivo em que as informações que serão utilizadas estão armazenadas no sistema de informação do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, os riscos tornam-se eventuais. As informações serão sigilosas sobre o paciente e esses terão garantia contra acesso indevido, monitorado pelo pesquisador responsável.

Benefícios:

Os benefícios estão configurados na amplitude do conhecimento científico, na colaboração do

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

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



Continuação do Parecer: 5.319.608

entendimento sobre a incidência de tuberculose nos pacientes em tratamento com imunobiológicos, como também, nos benefícios que podem advir para o meio social em geral a partir de informações sobre a epidemiologia e comorbidades relacionados com a Doença Inflamatória Intestinal em tratamento medicamentoso, especialmente com imunobiológicos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não há.

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

Adequados.

Propõe dispensa do TCLE? Sim

Justificativa:

Por se tratar apenas de uma análise documental de exames passados, já armazenados no TI, existe a impossibilidade de contato com o paciente, que não se encontram mais em atendimento no serviço, tornando-se inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Nos procedimentos empregados de coleta dos dados dos exames no sistema de informação eletrônica do laboratório, serão assegurados a confidencialidade e a privacidade, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou comunidade, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou aspectos econômico-financeiros, sob a responsabilidade do pesquisador responsável.

**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.

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br

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



Continuação do Parecer: 5.319.608

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1894618.pdf	07/03/2022 10:45:50		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_2.pdf	07/03/2022 10:43:04	Fabiano Quarto Martins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_ANUENCIA_1.pdf	07/03/2022 10:42:37	Fabiano Quarto Martins	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.pdf	07/03/2022 10:42:09	Fabiano Quarto Martins	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	07/03/2022 10:39:44	Fabiano Quarto Martins	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 29 de Março de 2022

---

**Assinado por:  
rubens josé loureiro  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 - Centro de Pesquisa  
**Bairro:** Bairro Santa Luiza **CEP:** 29.045-402  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3334-3586 **Fax:** (27)3334-3586 **E-mail:** comite.etica@emescam.br