

# Normas Clínicas

## Clinical Guidelines

João Eurico Fonseca<sup>1</sup>  
Helena Lucas<sup>2</sup>  
Helena Canhão<sup>1</sup>  
Raquel Duarte<sup>2</sup>  
Maria José Santos<sup>1</sup>  
Miguel Villar<sup>2</sup>  
Augusto Faustino<sup>1</sup>  
Elena Raymundo<sup>2</sup>

### Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa

### *Guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases proposed for treatment with tumour necrosis factor alpha antagonists drugs*

Recebido para publicação/received for publication: 06.10.12

Aceite para publicação/accepted for publication: 06.10.12

#### Resumo

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) e a Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP) elaboraram recomendações para o diagnóstico e terapêutica da tuberculose latente (TL) e activa (TD) em doentes com doenças inflamatórias articulares (DIA), nomeadamente artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, tratadas com antagonistas do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Devido ao elevado risco de tuberculose (TB) em doentes com DIA deverá proceder-se ao rastreio de TD e TL tão precocemente quanto possível, preferenci-

#### Abstract

The Portuguese Society of Rheumatology (SPR) and the Portuguese Society of Pulmonology (SPP) have developed guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) and active tuberculosis (AT) in patients with inflammatory joint diseases (IJD), namely rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, treated with tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) antagonists.

Due to the high risk of tuberculosis (TB) in patients with IJD, LTBI and AT screening should be performed as soon as possible, ideally at the mo-

<sup>1</sup> Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

<sup>2</sup> Comissão de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia

O presente artigo foi publicado simultaneamente na *Acta Reum Port* 2006;31:237-245

This article has been copublished in *Acta Reum Port* 2006;31:237-245

#### Endereço para correspondência:

Sociedade Portuguesa de Reumatologia  
Rua D. Estefânia 177, 1<sup>o</sup> D1000-154 Lisboa  
E-mail: info@spreumatologia.pt

almente no momento do diagnóstico da doença reumática. No entanto, e mesmo que o rastreio já tenha sido efectuado no início da doença, a avaliação deverá ser repetida antes do início da terapêutica anti-TNF $\alpha$ . Sempre que houver indicação para terapêutica de tuberculose (TL ou TD), esta deverá ser, de preferência, cumprida integralmente antes de se iniciar o anti-TNF- $\alpha$ . No caso da actividade da DIA o exigir, o anti-TNF- $\alpha$  poderá ser iniciado ao fim de dois meses de terapêutica antibacilar, no caso de TD, ou ao fim de um mês, no caso de TL. Todos os doentes devem realizar radiografia do tórax. Alterações compatíveis com complexo de Gohn devem ser tratadas como TL. Lesões residuais obrigam a excluir TB em actividade e se se detectar história anterior de TB não tratada ou tratada de forma incorrecta ou incompleta, esta deverá ser tratada como TL. Se se suspeitar de lesões em actividade, o diagnóstico de TD deve ser confirmado e o tratamento adequado instituído. A prova tuberculínica (PT), com 2 Unidades de Tuberculina RT23, deverá ser efectuada em todos os doentes. Se a induração for inferior a 5 mm, a prova deve ser repetida 1 a 2 semanas depois, no antebraço oposto, e considerada negativa se o segundo resultado for igualmente inferior a 5 mm. As PT positivas obrigam a tratamento de TL. Se a PT é realizada em fase de imunodepressão, o doente deve ser submetido a tratamento de TL antes de iniciar terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , mesmo que a prova seja negativa.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (5): 603-613**

**Palavras-Chave:** Recomendações; Sociedade Portuguesa de Reumatologia; Sociedade Portuguesa de Pneumologia; tuberculose; terapêutica anti-TNF $\alpha$

ment of IJD diagnosis. Even if TB screening was performed at the beginning of the disease, the evaluation should be repeated before starting anti-TNF- $\alpha$  therapy. When TB (LTBI or AT) treatment is indicated, it should be performed before the beginning of anti-TNF- $\alpha$  therapy. If the IJD activity requires urgent anti-TNF- $\alpha$  therapy, these drugs can be started after two months of antituberculosis therapy in AT cases, or after one month in LTBI cases. Chest X-ray is mandatory for all patients. If abnormal, e.g. Gohn complex, the patient should be treated as LTBI; residual lesions require the exclusion of AT and patients with history of untreated or incomplete TB treatment should be treated as LTBI. In cases of suspected active lesions, AT diagnosis should be confirmed and adequate therapy initiated. Tuberculin skin test (TST), with two units of RT23, should be performed in all patients. If induration is less than 5 mm, the test should be repeated after 1 to 2 weeks, on the opposite forearm, and should be considered negative if the result is again inferior to 5 mm. Positive TST implicates LTBI treatment. If TST is performed in immunosuppressed IJD patients, LTBI treatment should be offered to the patient before starting anti-TNF $\alpha$  therapy, even in the presence of a negative test.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (5): 603-613**

**Keywords:** Guidelines; Portuguese Society of Rheumatology; Portuguese Society of Pulmonology; tuberculosis; anti-TNF $\alpha$  drugs

Os fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) têm sido utilizados no tratamento de doenças inflamatórias articulares (DIA) como a artrite reumatóide (AR), a artrite psoriática (AP) e a espondilite anquilosante (EA). Em populações com incidência elevada de tuberculose (TB), documentou-se um aumento do número de casos de TB nos doentes sob estas terapêuticas.<sup>1</sup> De facto, o risco relativo (RR) de desenvolver TB em doentes com AR medicados com terapêutica anti-TNF- $\alpha$  é 19 vezes superior por comparação com os doentes com AR que não fazem esta terapêutica.<sup>1</sup> No entanto, é relevante salientar, que mesmo os doentes com AR tratados com fármacos imunossuppressores convencionais têm um RR de TB 4 vezes superior ao da população geral.<sup>1</sup>

A TB que surge em doentes sob terapêutica anti-TNF- $\alpha$  resulta, na maioria das vezes, da reactivação de uma infecção latente. Tem início geralmente nos primeiros meses de tratamento, exibindo frequentemente um comportamento atípico, por vezes difícil de diagnosticar.<sup>2</sup> Nos países com elevada incidência de TB surgem também casos provocados por infecções de novo. O TNF- $\alpha$  é fundamental para a defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente para a formação e manutenção dos granulomas. Em modelo animal é possível documentar a reactivação da TB após administração de anticorpos anti-TNF- $\alpha$ .<sup>3</sup>

Os fármacos anti-TNF- $\alpha$  neste momento disponíveis são o adalimumab, o etanercept e o infliximab. Estes três medicamentos têm aprovação para ser utilizados na AR, EA e AP. O etanercept tem também aprovação para utilização na artrite idiopática juvenil e na psoríase e o infliximab na psoríase e na doença de Crohn.

Pelo maior impacto epidemiológico face às outras DIA, a AR tem constituído um modelo para a introdução de novas terapêuticas biotecnológicas modeladoras do sistema imunitário.<sup>4,5</sup> Esta doença afecta cerca de 1% da população mundial e pode ter uma evolução muito agressiva, causando incapacidade e aumento da co-morbilidade e mortalidade.<sup>6,7</sup> Por este motivo a terapêutica da AR com fármacos modificadores da doença (*disease modifying antirheumatic drugs* – DMARD) deve ser instituída o mais precocemente possível, sendo o metotrexato (MTX) o fármaco «âncora» desta abordagem terapêutica. Nos casos em que há contra-indicação para o uso de MTX ou não é possível atingir uma dose adequada por intolerância ou toxicidade podem ser utilizados outros fármacos imunomoduladores dos quais se destacam a leflunomida, ciclosporina e sulfassalazina. Nos doentes que mantêm doença activa, apesar da terapêutica com MTX na dose máxima tolerada, devem ser instituídas medidas terapêuticas alternativas, nomeadamente a introdução de um fármaco bloqueador do TNF- $\alpha$ . Esta atitude é apoiada por recomendações internacionais<sup>8</sup> e pelas normas para a utilização de agentes biológicos na terapêutica da AR<sup>9</sup> publicadas pelo Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR). A experiência nacional no uso de terapêuticas biológicas na AR foi recentemente analisada pela SPR.<sup>10</sup>

A SPR promoveu também a elaboração de recomendações para o início de terapêutica biológica na EA<sup>11</sup> e publicou a experiência nacional sobre o uso de terapêutica biológica na EA.<sup>12</sup> Não existem recomendações específicas sobre o início de terapêutica biológica na AP, mas segue-se o princípio de que

---

**A TB que surge em doentes sob terapêutica anti-TNF- $\alpha$  resulta, na maioria das vezes, da reactivação de uma infecção latente**

---

**Os fármacos anti-TNF- $\alpha$  neste momento disponíveis são o adalimumab, o etanercept e o infliximab**

as formas poliarticulares semelhantes à AR são abordadas de acordo com as recomendações da SPR para a AR e os casos com predomínio axial de acordo com as recomendações da SPR para a EA.

Salienta-se ainda que a manutenção dos doentes em terapêuticas anti-TNF- $\alpha$  está dependente da documentação de eficácia.

Os três fármacos antagonistas do TNF- $\alpha$  aparentam uma eficácia clínica semelhante nas patologias acima referidas. No entanto, do ponto de vista molecular existem algumas diferenças e os mecanismos de acção também não são exactamente sobreponíveis. O etanercept é uma proteína dimérica, resultante da fusão do ligando extra-celular do receptor do TNF p75 com o fragmento Fc da IgG1 humana. Liga-se de forma estável à forma trimérica do TNF- $\alpha$  solúvel e ao TNF- $\beta$  (linfotóxina), impedindo-os de interagirem com os respectivos receptores. Interage também com a forma monomérica do TNF- $\alpha$  e com o TNF- $\alpha$  transmembranar, mas de uma forma transitória e com baixa afinidade (90% do TNF- $\alpha$  transmembranar fica livre da ligação do etanercept ao fim de 10 minutos). É administrado por via sub-cutânea na dose de 25 mg duas vezes por semana. Pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX (com documentação de maior eficácia<sup>13</sup>) na AR.<sup>14</sup> A aprovação do seu uso para a EA e AP foi em monoterapia,<sup>14</sup> mas é utilizado frequentemente em conjunto com o MTX na AP. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico com uma elevada afinidade e especificidade para o TNF- $\alpha$ , formando complexos estáveis com a forma monomérica e trimérica do TNF- $\alpha$  e com o TNF- $\alpha$  transmembranar. O infliximab não tem afinidade para o TNF- $\beta$  (linfotóxina). A ligação ao TNF- $\alpha$  transmembranar induz lise celular mediada pelo complemento ou citotoxicidade

dependente de anticorpos e é também passível de induzir apoptose, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos, mas que envolvem as caspases.<sup>15</sup> Estes efeitos celulares causam uma redução no número de células produtoras de TNF- $\alpha$  (monócitos e linfócitos CD4 e CD8), facto que não é observado com o etanercept.<sup>16</sup> O infliximab é utilizado por via endovenosa, em doses variáveis, de acordo com a patologia e com a resposta clínica.<sup>17</sup> Na AR é utilizado em associação com o MTX, geralmente na dose de 3mg/Kg de 8 em 8 semanas.<sup>17</sup> Na AP é utilizado em associação com o MTX, geralmente na dose de 5mg/Kg de 8 em 8 semanas.<sup>17</sup> Na EA é utilizado em monoterapia na dose de 5mg/Kg de 6 em 6 semanas.<sup>17</sup> O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1, recombinante humano, com um mecanismo de acção semelhante ao do infliximab. É administrado por via subcutânea, na dose de 40 mg quinzenal.<sup>18</sup> Na AR pode ser utilizado em monoterapia ou em associação com o MTX<sup>18</sup> (com documentação de maior eficácia).<sup>19</sup> Está aprovado para utilização na AP e na EA em monoterapia.<sup>18</sup>

Nos Estados Unidos da América (EUA), onde a incidência anual de TB é de 6,2 casos por 100.000 habitantes, a incidência nos doentes tratados com infliximab é de 54 por 100.000 e com etanercept de 28 por 100.000. Esta diferença poderá ser motivada apenas por exposição de populações com riscos diferentes de reactivação de TB aos vários fármacos anti-TNF- $\alpha$ .<sup>20</sup> No entanto, o mecanismo de acção poderá também explicar um menor risco de reactivação de TB nos doentes tratados com etanercept. De facto, o efeito já referido dos anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$  sobre as células que expressam TNF- $\alpha$  e a sua capacidade de inibir de forma irreversível a sinalização via receptor p75 e p55, aspectos que não

**Os três fármacos antagonistas do TNF- $\alpha$  aparentam uma eficácia clínica semelhante nas patologias acima referidas**

se verificam com o etanercept, constituem razões hipotéticas para uma menor preservação da estrutura do granuloma durante a terapêutica contínua com infliximab e adalimumab.<sup>21</sup>

Desde 2002 e até à actualidade têm sido seguidas recomendações específicas para o rastreio de TB activa (ou TB doença – TD) e de TB latente (TL)<sup>9</sup> nos doentes candidatos a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . No entanto, apesar destas medidas, têm ocorrido casos de TB neste grupo de doentes, sobretudo nos que cumprem terapêutica com anticorpos monoclonais (infliximab e adalimumab). Este facto foi verificado em Portugal num trabalho efectuado pela SPR e publicado na *Acta Reumatológica Portuguesa*.<sup>22</sup>

A elevada incidência de TB na população geral em Portugal (33,74/100.000 habitantes em 2004),<sup>23</sup> muito superior à observada nos EUA e na maioria dos países Europeus, e o reconhecido risco acrescido de TB nos doentes submetidos a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ ,<sup>1</sup> exige que se adaptem ao nosso país as recomendações internacionais de rastreio e tratamento de TB nestes indivíduos, as quais são oriundas de realidades epidemiológicas diferentes da nossa.

Pelos motivos expostos, o GEAR da SPR e a *Comissão de Tuberculose* (CT) da *Sociedade Portuguesa de Pneumologia* (SPP) elaboraram recomendações para o diagnóstico e terapêutica de TL e TD em doentes com DIA tratadas com terapêutica anti-TNF- $\alpha$  e outros fármacos imunossuppressores.

O objectivo principal destas recomendações é o de uniformizar os procedimentos relativamente ao rastreio e prevenção da TB nos doentes candidatos a terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$  em Portugal e, assim, contribuir para a redução do número de casos de reactivação de TL e de infecções de

novo nestes doentes. Estas recomendações visam ainda uniformizar os procedimentos relativamente ao rastreio e prevenção de tuberculose na avaliação inicial nos doentes com DIA, preferencialmente antes de qualquer medicação imunossupressora.

Para a elaboração destas recomendações foi constituído um grupo de peritos nomeados pelo GEAR da SPR e pela CT da SPP. O grupo procedeu a extensa revisão bibliográfica utilizando como motor de busca o *PubMed/ Medline* (palavras-chave: *tuberculosis and TNF- $\alpha$  antagonists* – 199 publicações, *tuberculosis and infliximab* – 184 publicações, *tuberculosis and adalimumab* – 48 publicações, *tuberculosis and etanercept* – 89 publicações, *isoniazide and methotrexate* – 26 publicações), revisão de dados nacionais de TB em doentes sob terapêutica anti-TNF,<sup>22</sup> revisão dos dados da Direcção Geral de Saúde referentes à TB,<sup>23</sup> revisão das normas nacionais para o tratamento da TL<sup>24</sup> e revisão de recomendações internacionais sobre o rastreio e prevenção da TB nos doentes candidatos a terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$ .<sup>25-28</sup> A redacção das recomendações baseou-se ainda na análise do funcionamento dos Centros de Diagnóstico Pneumológico (CDP) e dos Serviços de Pneumologia (SP) e Reumatologia. Após a elaboração das recomendações e antes da redacção final do documento foi efectuada a sua revisão por dois dos elementos responsáveis pela validação das recomendações espanholas (LC e JGR) e por um infecciosologista com experiência no tratamento de tuberculose (Dr. Germano do Carmo). Foi realizada uma apresentação e discussão pública das recomendações no Congresso Português de Reumatologia (Abril de 2006), numa mesa redonda dedicada a este tema, que contou com o Presidente da SPR, 1 representante do grupo de peritos

---

**O objectivo principal destas recomendações é o de uniformizar os procedimentos relativamente ao rastreio e prevenção da TB nos doentes candidatos a terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$  em Portugal**

(JEF), o Presidente da Sociedade Espanhola de Reumatologia e 2 dos responsáveis pela validação das recomendações espanholas (LC e JGR). Foi também feita a apresentação e discussão pública das recomendações no Dia Mundial da TB (Março de 2006). A versão escrita provisória destas recomendações foi colocada na página da *Internet* da SPR, durante o mês de Junho de 2006, para permitir a discussão pública. Com base nas sugestões e críticas recebidas durante este processo de discussão pública foram redigidas as presentes recomendações.

A avaliação da aplicabilidade, eficácia e segurança destas recomendações, será regularmente efectuada pelas Sociedades Promotoras (SPR e SPP) e as recomendações serão revistas sempre que novos dados e evidências o justifiquem.

## Recomendações

Dado o compromisso imunitário que se verifica nos doentes com AR e outras DIA, secundário à própria fisiopatologia da doença e às terapêuticas imunossupressoras<sup>26</sup>, o reumatologista deverá proceder ao rastreio de TD e TL (Fig. 1) tão precocemente quanto possível, preferencialmente no momento do diagnóstico da doença reumática. Esta atitude tem como objectivo obter, para cada doente, uma avaliação antes do início de qualquer terapêutica imunossupressora. Nesta fase a acuidade diagnóstica da prova tuberculínica é sobreponível à da população geral, permitindo dirigir o tratamento a indivíduos com maior probabilidade de terem efectivamente TL. No entanto, e mesmo que o rastreio já tenha sido efectuado no início da doença, a avaliação deverá ser repetida antes do início da terapêu-

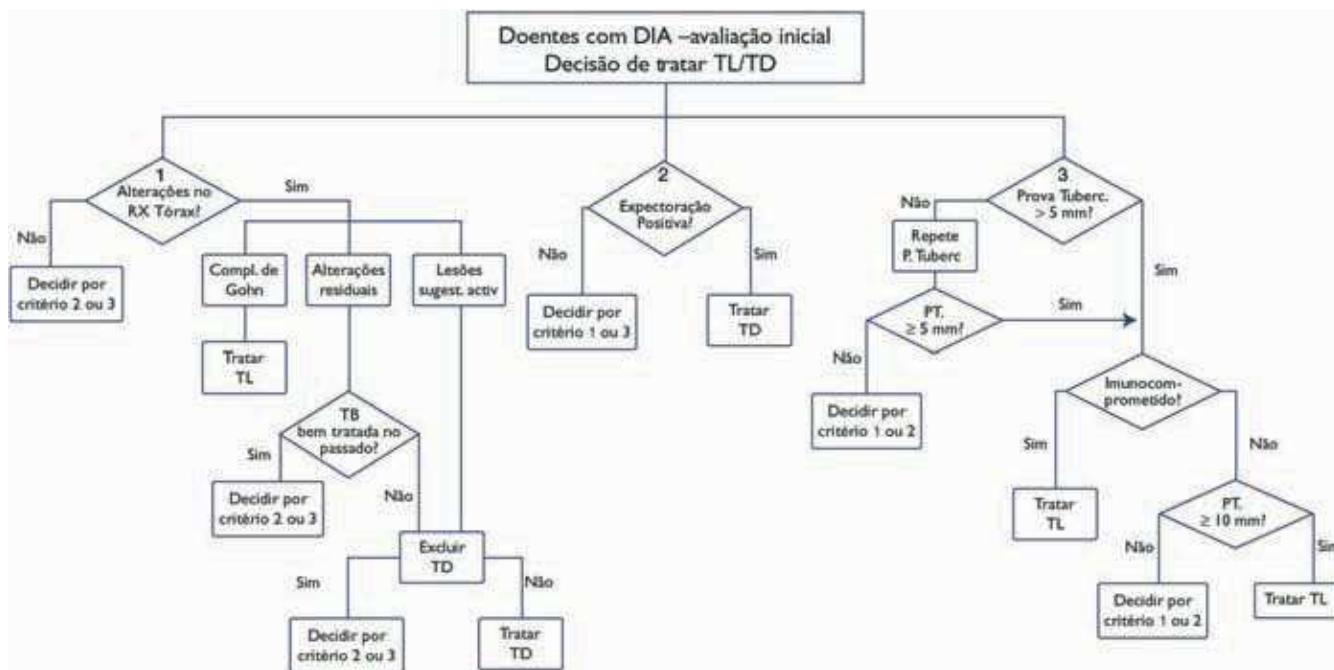


Fig. 1 – Doentes com DIA – avaliação inicial. Decisão de tratar TL/TD. Se critérios 1, 2 e 3 negativos não tratar TL/TD  
DIA: Doenças inflamatórias articulares; TB: Tuberculose; TL: Tuberculose latente; TD: Tuberculose doença; PT: Prova tuberculínica

RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE E ACTIVA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ARTICULARES CANDIDATAS A TRATAMENTO COM FÁRMACOS INIBIDORES DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

João Eurico Fonseca, Helena Lucas, Helena Canhão, Raquel Duarte, Maria José Santos, Miguel Villar, Augusto Faustino, Elena Raymundo

tica anti-TNF- $\alpha$  (Fig. 2). Se a avaliação inicial foi negativa, esta segunda avaliação tem como objectivo o rastreio de TL ou TD, que entretanto possa ter ocorrido. Em indivíduos em que a TL foi previamente tratada pretende-se, com esta segunda avaliação, excluir uma eventual TD. O tratamento para TL, se tiver sido cumprido correctamente, é efectuado apenas uma vez.

Para avaliação destes doentes deverá proceder-se à colheita da história clínica, focando os factores de risco para TB, e à realização de exames complementares para o diagnóstico de TD ou TL.

O doente deve ser referenciado a um CDP ou SP se tiver indicação para terapêutica de

TL ou TD e ainda se apresentar sintomas sugestivos de TD, factores de risco para TB, complexo de Gohn na radiografia do tórax, lesões residuais na radiografia do tórax com história de TB não tratada, prova tuberculínica (PT) com critérios de positividade ou DIA candidato a anti-TNF $\alpha$  com critérios de imunossupressão.

Sempre que houver indicação para terapêutica de tuberculose (TL ou TD), esta deverá ser, de preferência, cumprida integralmente antes de se iniciar o anti-TNF $\alpha$ . No caso da actividade da DIA o exigir, o anti-TNF $\alpha$  poderá ser iniciado ao fim de 2 meses de terapêutica antibacilar, no caso de TD, ou ao fim de um mês, no caso de TL<sup>25,29,30</sup>.

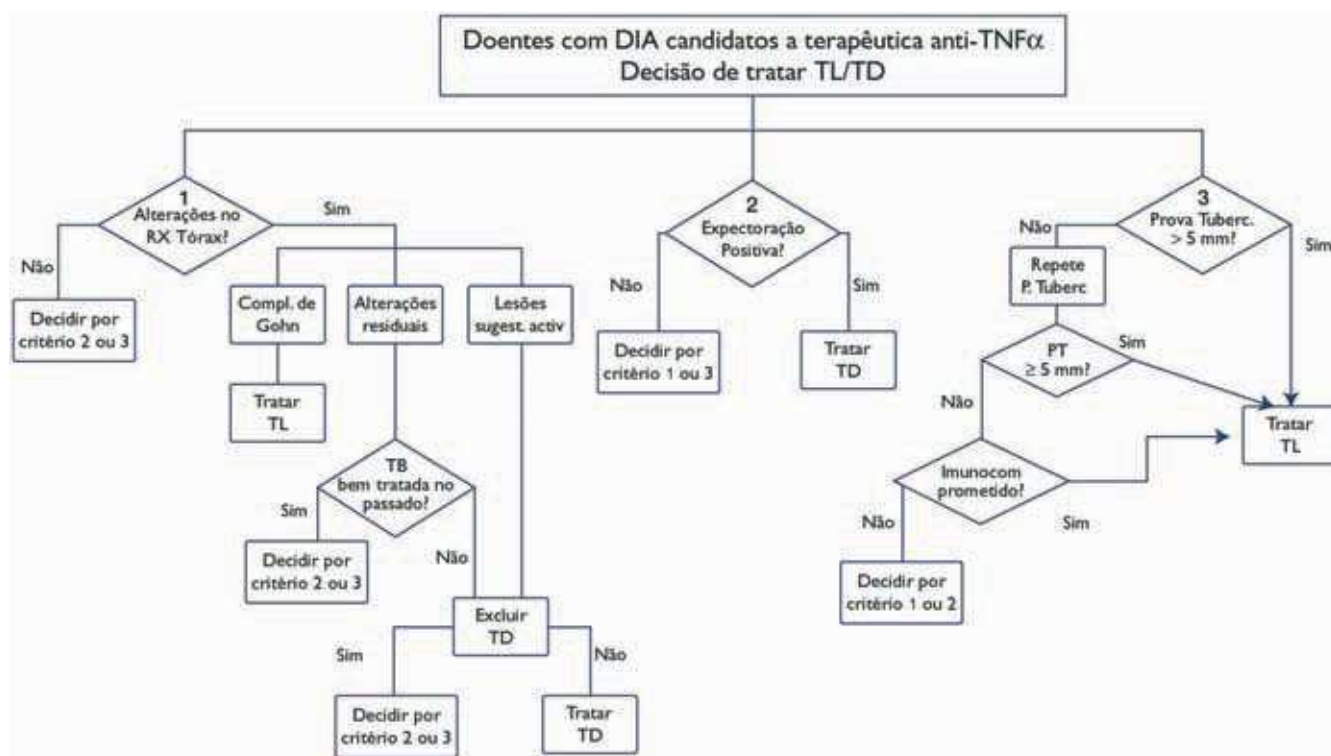


Fig. 2 – Doentes com DIA candidatos a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . Decisão de tratar TL/TD.

Se critérios 1, 2 e 3 negativos não tratar TL/TD.

DIA: Doenças inflamatórias articulares; TB: Tuberculose; TL: Tuberculose latente; TD: Tuberculose doença; PT: Prova tuberculínica

### História clínica

- a) Sintomas sugestivos de TD → Se sim, enviar a CDP/SP
- b) Nos antecedentes pessoais, pesquisar factores de risco para TB: → Se sim, enviar a CDP/SP
  - i. antecedentes de TB
  - ii. imigrantes recentes de países de alta prevalência para a TB
  - iii. contactos recentes com doentes bacilíferos
  - iv. profissionais de saúde
  - v. toxicod dependência endovenosa
  - vi. diabetes, infecção pelo VIH, leucemias, linfomas, neoplasia da cabeça, pescoço ou pulmão

### Exames complementares a realizar

- c) Radiografia do tórax, que pode apresentar-se:
  - i. normal
  - ii. com alterações
    1. complexo de Gohn → tratar como TL, enviar a CDP/SP
    2. lesões residuais
      - a. história anterior de TB correctamente tratada → decisão dependente dos restantes procedimentos
      - b. história anterior de TB não tratada ou tratada de forma incorrecta ou incompleta → excluir TD → tratar como TL, enviar a CDP/SP
    3. lesões em actividade → confirmar diagnóstico de TD → tratar como TD, enviar a CDP/SP
- d) Pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* directo e cultural, com antibiograma, se houver sintomas ou alterações radiológicas sugestivas de tuberculose em actividade

- e) PT, que deverá ser interpretada da seguinte forma:

- i. < 5 mm – negativa → repetir PT 7 a 14 dias depois, no antebraço oposto. Se o segundo teste for positivo ( $\geq 5$  mm), só este último deve ser valorizado.
- ii.  $\geq 5$  mm – considerado positiva em qualquer doente que vá iniciar anti-TNF $\alpha$  ou na avaliação inicial de um doente com DIA que preencha os critérios de doente imunocomprometido.
- iii.  $\geq 10$  mm – considerado positiva na avaliação inicial de um doente com DIA que não preencha os critérios de doente imunocomprometido.

### Actuação de acordo com PT:

- se positiva (ii e iii) → tratar como TL, enviar a CDP/SP
- se negativa:
  - a) doente imunocompetente → pode iniciar anti-TNF $\alpha$
  - b) doente imunocomprometido → tratar como TL, enviar a CDP/SP

### Notas

- Consideram-se doentes imunocomprometidos, doentes com DIA estabelecida e medicados com corticóides (prednisolona em dose superior a 10 mg/dia) e/ou com fármacos imunossuppressores como o MTX, ciclosporina, azatioprina, leflunomida ou ciclofosfamida, independentemente das doses.
- Num doente imunocomprometido, uma PT negativa não exclui TB. Por este motivo, se a PT é realizada apenas em fase de imunodepressão, o doente deve ser submetido a tratamento de TL antes de iniciar terapêutica anti-TNF $\alpha$ , mesmo que a prova seja negativa.



- Alguns autores<sup>31</sup> defendem não realizar PT nos doentes imunodeprimidos candidatos a antagonistas do TNF- $\alpha$ , uma vez que a decisão é tratar TL, independentemente do resultado da PT. Nas presentes recomendações defende-se a sua realização, pois esta medida poderá ser útil no futuro para determinar a sensibilidade e especificidade da PT nestes doentes e avaliar o impacto do tratamento da TL baseado no resultado da PT.
- O limiar de positividade da PT foi reduzido de 10 mm para 5 mm nos doentes que vão iniciar terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$ , mesmo na ausência de critérios de imunodepressão, dado o elevado risco de desenvolvimento de formas graves de TB que estes fármacos condicionam.

#### Esquemas terapêuticos para tuberculose latente

- a) Isoniazida durante 6 meses (6H) – Eficácia de 60%. *Nível de evidência: A*<sup>29</sup>
- b) Isoniazida durante 9 meses (9H) – Eficácia de 70%. *Nível de evidência: A*<sup>26</sup>
- c) Isoniazida e Rifampicina durante 3 meses (3HR) – Eficácia de 50%. *Nível de evidência: A*<sup>29</sup>
- d) Isoniazida, Rifampicina e Pirazinamida durante 2 meses (2HRZ) – Estudo de eficácia em curso. *Nível de evidência: D*<sup>32</sup>

#### Esquema terapêutico para tuberculose doença

- e) Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol durante 2 meses, seguido de Isoniazida e Rifampicina durante 4 meses<sup>33,34</sup>.
- f) Outros esquemas poderão ser propostos em casos especiais (comorbilidades, como insuficiência hepática ou renal, ou se o antibiograma revelar resistência a algum dos fármacos iniciais).

#### Comentários

1. O rastreio e tratamento de TL ou TD deve ser efectuado na fase inicial da avaliação da doença reumática e quando o doente é proposto para iniciar terapêutica anti-TNF- $\alpha$ .
2. Apesar do rastreio prévio ser mandatório para todos os doentes sob terapêutica antagonista do TNF- $\alpha$ , nenhum dos esquemas de tratamento de TL tem uma eficácia de 100%. Por outro lado, os doentes frequentam ambientes hospitalares com elevado risco de TB, o que aumenta o risco de infecções de novo. Por estes motivos recomenda-se vigilância clínica durante todo o período de administração de fármacos anti-TNF- $\alpha$  e nos 6 meses após a sua suspensão. Esta vigilância clínica deve ser complementada, quando necessário, por radiografias e outros exames complementares de diagnóstico adequados<sup>25</sup>.
3. A terapêutica da TD deve ser efectuada em administração sob observação directa (TOD).
4. A PT (ou Teste de Mantoux) deve ser sempre realizada com 2 Unidades de Tuberculina RT23.
5. Existem novos testes para o diagnóstico de TL, como o doseamento de interferão- $\gamma$ ; a sua utilidade em doentes imunocomprometidos está actualmente em avaliação.
6. O tratamento de TD ou TL, bem como o esclarecimento de dúvidas diagnósticas ou terapêuticas, deverão ser orientados pelo Pneumologista.
7. Existe toxicidade associada à terapêutica da TL, nomeadamente hepatite tóxica. O risco de hepatotoxicidade aumenta com a idade. São poucos os dados dis-

---

**O tratamento de TD ou TL, bem como o esclarecimento de dúvidas diagnósticas ou terapêuticas, deverão ser orientados pelo Pneumologista**

poníveis sobre o risco de toxicidade hepática em doentes com DIA medicados com DMARD e antibacilares.<sup>35</sup> Os doentes devem ser vigiados clínica e laboratorialmente no SP ou no CDP, de acordo com as normas aceites.<sup>24</sup>

8. Em doentes não imunocomprometidos o risco de evolução de TL para TD é de 10% ao longo da vida.<sup>24,36,37</sup> A terapêutica da TL reduz o risco de evolução para TD para cerca de 0,5%.<sup>36,37</sup>
9. Em doentes imunocomprometidos o risco de evolução da TL para TD é de 8 a 10% em cada ano de vida.<sup>38</sup> Nestes doentes a TD tem habitualmente uma apresentação atípica (o que dificulta e atrasa o diagnóstico), é mais grave e associa-se a maior mortalidade.
10. O efeito da terapêutica da TL prolonga-se por mais de 20 anos, admitindo-se mesmo que o seu efeito se mantenha durante toda a vida.<sup>38</sup> Por este motivo o tratamento da TL faz-se uma única vez. Os esquemas e duração da terapêutica da TL são idênticos para doentes imunocompetentes e imunodeprimidos.

## Bibliografia

1. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
2. Vidal CG, Fernandez SR, Lacasa JM, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 756-759.
3. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847-1855.
4. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344(12): 907-916.
5. Olsen N Stein M. New Drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-2179.
6. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. National Arthritis Data Work Groups. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1351-1362.
7. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-494.
8. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor a (TNF $\alpha$ ) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: ii2-ii12.
9. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide – actualização de Dezembro de 2005. *Acta Reum Port* 2005; 30: 349-353.
10. Grupo de Estudo de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de 376 doentes com artrite reumatóide submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005; 30: 63-71.
11. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos sobre a utilização de antagonistas do TNF-alfa na terapêutica da espondilite anquilosante. *Acta Reum Port* 2005; 30: 155-159.
12. Grupo de Consensos para as Terapêuticas Biológicas na Espondilite Anquilosante da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Análise de doentes com espondilite anquilosante submetidos a terapêutica biológica registados na base de dados de agentes biológicos da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2005; 30: 253-260.
13. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
14. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/014600en6.pdf>

## RECOMENDAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TUBERCULOSE LATENTE E ACTIVA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS ARTICULARES CANDIDATAS A TRATAMENTO COM FÁRMACOS INIBIDORES DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

João Eurico Fonseca, Helena Lucas, Helena Canhão, Raquel Duarte, Maria José Santos, Miguel Villar, Augusto Faustino, Elena Raymundo

15. Ehlers S. Tumour necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 3): S199-203.
16. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol* 2005; 74(Suppl): 40-47.
17. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/22027005en.pdf>.
18. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/20715105en.pdf>
19. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
20. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: Correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254-1255.
21. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 714-720.
22. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port* 2006; 31:247-53.
23. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direção-Geral da Saúde – Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>
24. Duarte R, Amado J, Lucas H, Sapage M, Comissão de Trabalho de Tuberculose da Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Tratamento da tuberculose latente – revisão das normas. *Rev Port Pneumol* 2006 (*in press*)
25. Ledingham J, Deighton C. British Society for Rheumatology Standards (SGAWG). Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF\_ blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005; 44: 157-163.
26. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 48: 1766-1772.
27. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:791.
28. Bieber J, Kavanaugh A. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:257-270.
29. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti- TNF $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005; 60(10): 800-805.
30. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 148-155.
31. Rampton DS. Preventing TB in patients with Crohn's disease needing infliximab or other anti-TNF therapy. *Gut* 2005; 54(10): 1360-1362.
32. Pamplona P, Carvalho JM. Normas para a quimioprofilaxia da tuberculose. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Pneumologia* 2000; 35: 35-41.
33. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-662.
34. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
35. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1241-1242.
36. *In A tuberculose na viragem do milénio.* Jaime Pina, Ed. Lidel 2000.37. K. H. Hsu. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA* 1984; 251 (10) 38. JB Bass Jr, LS Farer, PC Hopewell et al. Treatment of latent tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (5): 1359-1374