

# Tuberculose e imunobiológicos

Cláudia Henrique da Costa

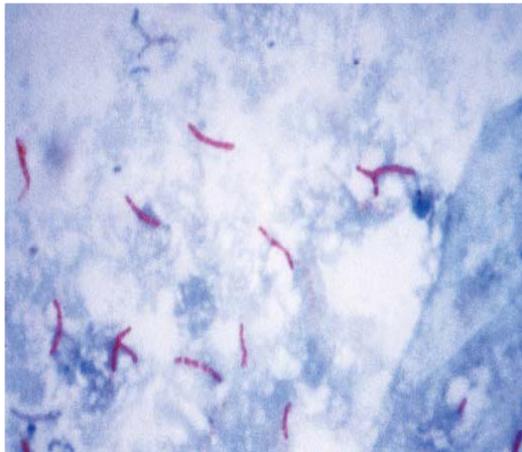
Universidade do Estado do Rio de Janeiro



FÓRUM

**Unimed**   
Rio

# Mycobacterium tuberculosis



Mycobacterium tuberculosis – 10 micrômetros.

Domina o mundo

Dois bilhões de pessoas infectadas



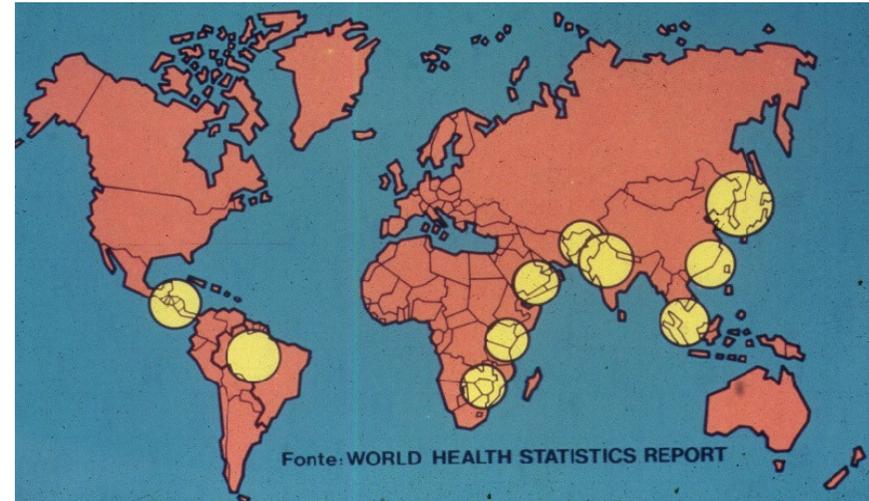
# Mycobacterium tuberculosis



FÓRUM

Unimed  
Rio

Opção pela população pobre



# Mycobacterium tuberculosis



*Brasil ± 73 mil novos casos de TB por ano, com 4,5 mil óbitos.*

***Maracanã - 73.000 pessoas***

***O número de novos casos é igual a um Maracanã lotado!***

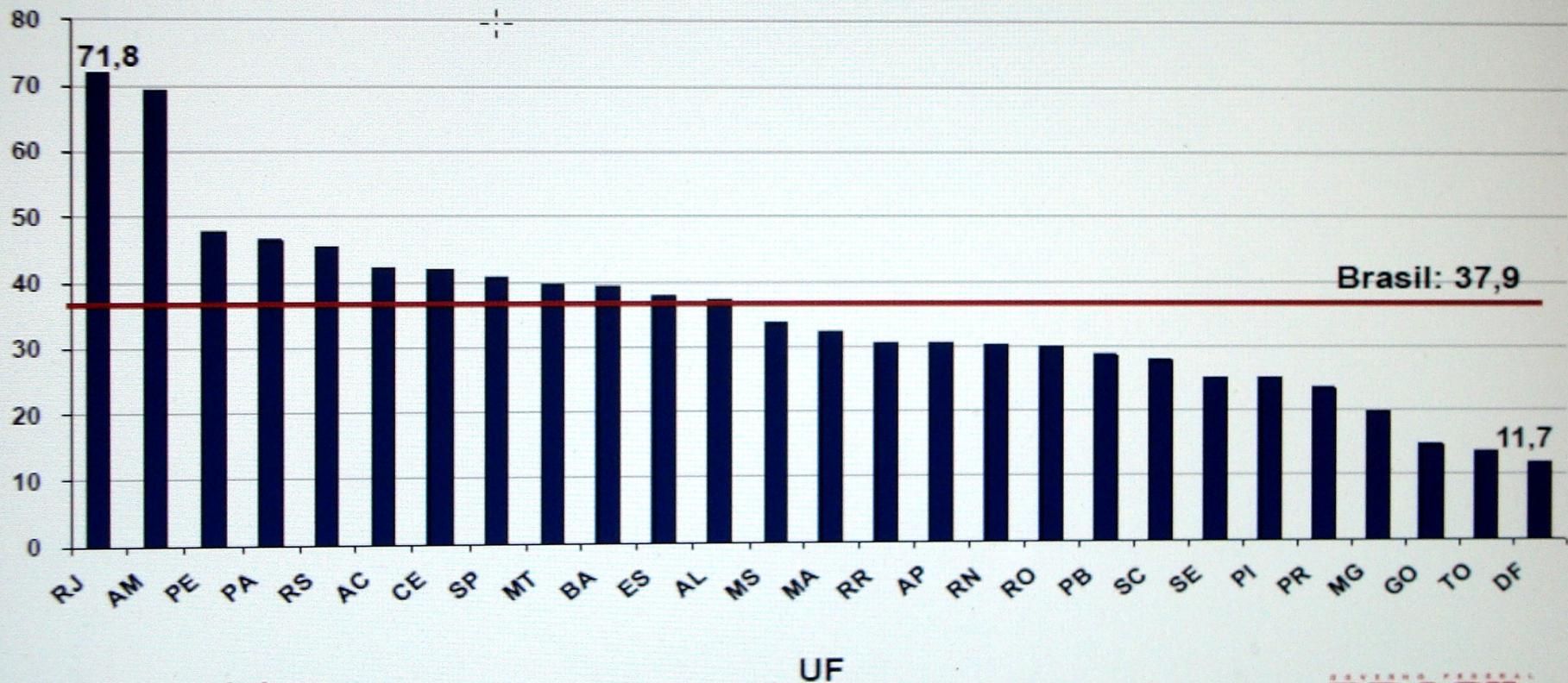


# Mycobacterium tuberculosis



## Taxa de incidência de TB por UF. Brasil, 2010\*

Por 100.000 hab.



## **Incidência da tuberculose**



***Brasil***

*38/100 mil*

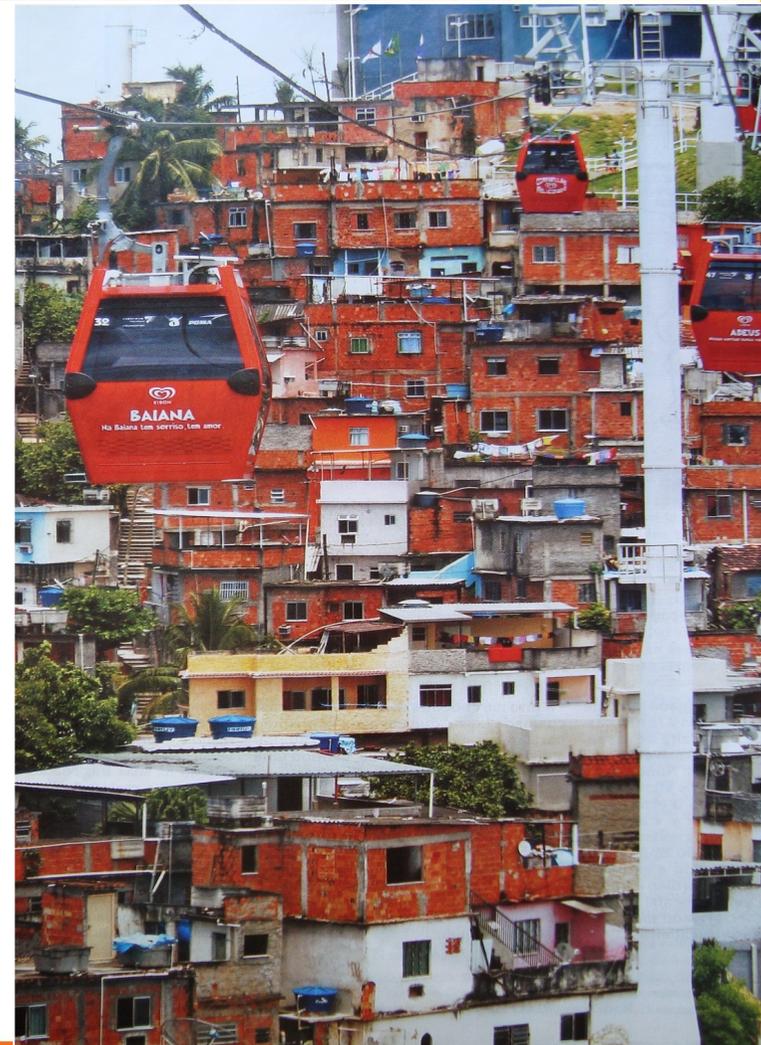
***Estado do Rio de Janeiro***

*71,8/100 mil*

***Cidade do Rio de Janeiro***

*98/100mil*

***Comunidades***



# Mycobacterium tuberculosis



- Bacilo imóvel, não encapsulado
- Não produz exotoxina
- Característica tintorial – bacilo álcool – ácido resistente
- BAAR positivo +/3 ++/3 +++/3
- Aeróbio estrito
- Transmissão inter - humana apenas por via respiratória
- Multiplicação lenta – divide-se a cada 12 – 20h
- Imunidade mediada por células CD4 CD8
- Forma granuloma e produz abscesso frio
- Resistência bacteriana por mutação genética
- Transmite a resistência ao(s) fármaco(s) que adquiriu

## Uso de imunobiológicos



- ❖ Artrite reumatoide
- ❖ Artrite reumatoide juvenil
- ❖ Artrite psoriática
- ❖ Lupus eritemaso sistêmico
- ❖ Dermatomiosite
- ❖ Polimiosite
- ❖ Espondilite anquilosante
- ❖ Doença de Crohn
- ❖ Linfoma

## Lista de imunobiológicos



- ❖ Adalimumab (anti TNF  $\alpha$ )
- ❖ Infliximab (anti TNF  $\alpha$ )
- ❖ Etanercept (anti TNF  $\alpha$ )
- ❖ Rituximab (anti CD20)
- ❖ Belimumab (anti BLYS)
- ❖ Atacicept (anti TACI e anti BLYS)
- ❖ Tocilizumab (inibidor receptor IL-6)
- ❖ Abatacept (CTLA-4 liga no CD80/CD86)
- ❖ Epratuzumab (anti CD22 humanizado)
- ❖ Rontalizumab (anti INF  $\alpha$  humanizado)
- ❖ Golimimab (anti INF  $\alpha$  humano)
- ❖ Sifalizumab (anti INF  $\alpha$  humano)

# Incidência da Tuberculose



## Estados Unidos

- ✓ Incidência anual TB 6,2 / 100.000 hab.
- ✓ Incidência TB em pacientes tratados com
  - ✓ infliximab - 54 / 100.000 hab.
  - ✓ etanercet – 28 / 100.000 hab.

# Imunobiológicos



A principal causa de TB ativa durante o tratamento com biológicos é a reativação

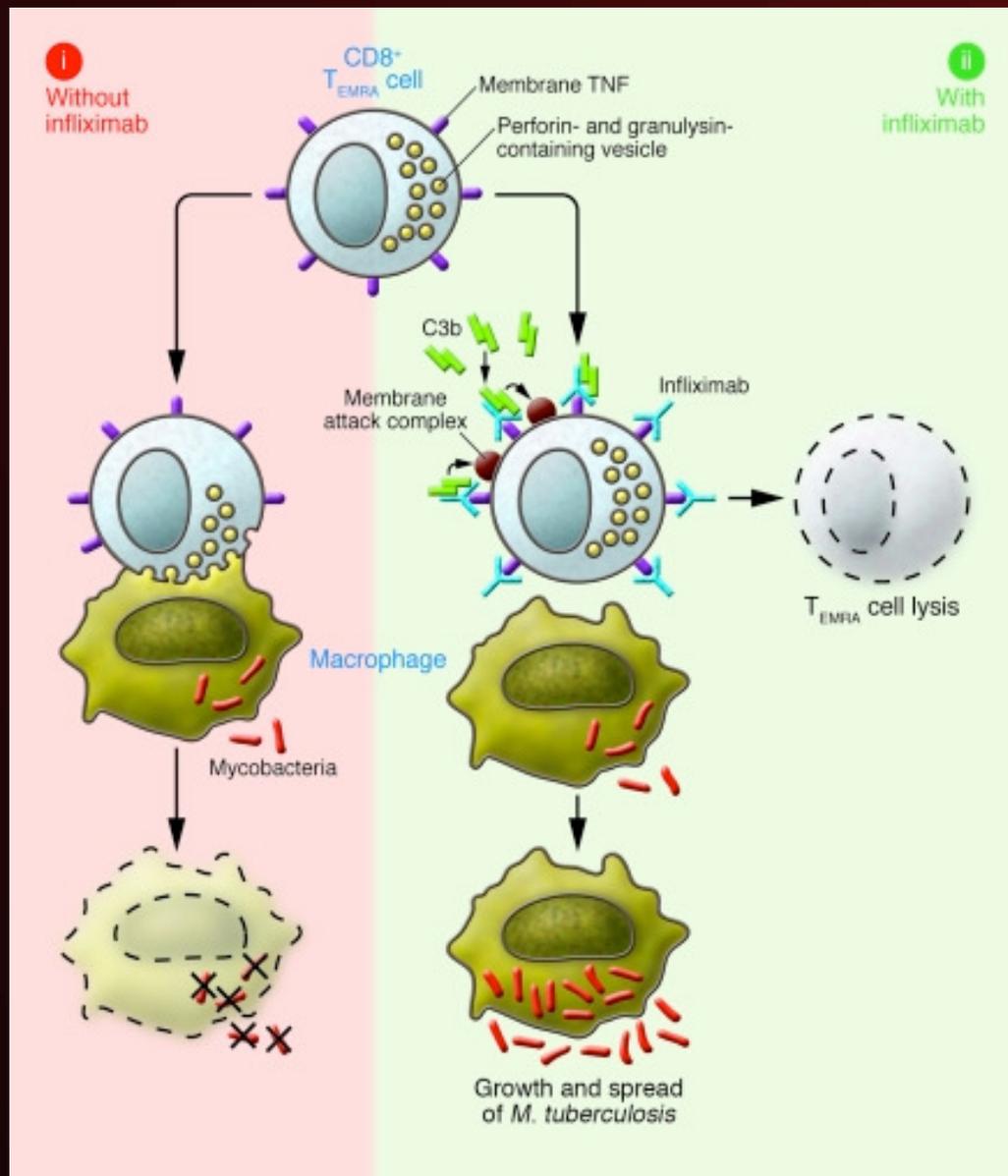
Reativação da TB é maior em pacientes tratados com anti-TNF  $\alpha$

Infliximab apresenta maior risco do que adalimumab e etanercept

O Infliximab se liga na membrana e inibe a formação de granulomas

J Immunol 2012;188:3169

# Imunobiológicos



O Infliximab diminui a atuação de linfócitos T CD8+ CD45RA+

*J Clin Invest* 2009 May; 119(5):107

### BiodataBrasil

Levantamento de pacientes que utilizaram biológicos para o tratamento de artrite reumatoide no Brasil

750 pacientes

3 casos de desenvolvimento de TB ativa

## Imunobiológicos

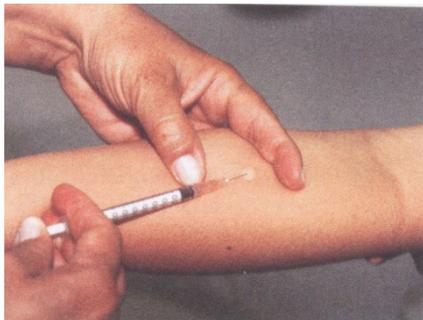


Todo paciente que vai iniciar o uso de imunobiológico deve ser rastreado para tuberculose ativa e latente

Fazer Rx de tórax e PPD (mínimo)

É necessário fazer IGRA?

# PPD



PPD – derivado proteico comum a todas as micobactérias

Injeção de 0,1 mL intradérmica – braço esquerdo

Leitura em 48 - 72h

0 a 4 mm não reator

$\geq 5$  mm = reator



**PPD** Indicações:

Possibilidade de TB ativa (?)

Controle de viragem tuberculínica

Controle de TB latente

Fazer sempre RX de tórax

## Interferon-gama Release Assay (IGRA)



*IGRAS –diagnosticam infecção pelo MTB, mas não doença*

*insensíveis à vacinação BCG*



*É positivo quando o sangue do paciente, com linfócitos T CD4 ativados pelo MTB (doença ou infecção latente) é colocado em contato com antígenos específicos só encontrados no MTB (ESAT 6 e CFP10) e libera significativa quantidade de INF- $\gamma$ , mensurado pelo método Elisa (Quantiferon ) ou por número de linfócitos ativados (T spot)*

# Interferon-gama Release Assay (IGRA)



## Quantiferon

*Positivo ----- IFN  $\delta$  mais alto do que controle*

*Negativo ----- IFN  $\delta$  mais baixo do que controle*

*Indeterminado -- IFN  $\delta$  em título semelhante ao controle*



# Interferon-gama Release Assay (IGRA)



- Estudo feito em Israel
- PPD e QuantiFeron

35 pacientes com AR ---- 45% PPD  $\geq$  5mm

15 controles ---- 26% PPD  $\geq$  5mm

Pacientes: QuantiFeron   11,45% positivo  
60% negativo  
28,4% indeterminado

*Int J Tuberc lung Dis 2009;13:1427*

# Interferon-gama Release Assay (IGRA)



- Estudo feito em área com Tuberculose prevalente – Peru (Lima)
- PPD e QuantiFeron
- Pacientes com AR

QuantiFeron → { 44,6% positivo  
26,7% negativo

*J Rheumatol 2008;35:776*

## Interferon-gama Release Assay (IGRA)



- Estudo clínico na UERJ
- PPD e QuantiFeron
- 20 Pacientes com AR → 12 com QuantiFeron positivo, desses, 5 com PPD  $\geq$  5 mm
- Nenhum paciente foi PPD + e QF -

Dados sugerem que os IGRAS sejam mais sensíveis do que PPD nas áreas endêmicas para TB

## Vantagens e desvantagens do (IGRA)



### Vantagens

- Paciente vem apenas 1 vez ao laboratório
- Exame mais sensível
- Não necessita de leitura (dado subjetivo)
- Não recebe interferência pela vacinação

### Desvantagens

- Mais caros
- Laboratório mais sofisticado
- Não estão validados no Brasil
- Resultados indeterminados em crianças pequenas, def. vit. D, presença de outras infecções (malária, helmintoses)

## Tratamento da tuberculose latente



*Isoniazida – 6 meses.*

*5 a 10 mg/kg peso/dia (máximo 300mg)*

*Descartar tuberculose ativa - Paciente sem clínica e com RX tórax normal e sem escarro BAAR (+) se tiver!*

**PPD  $\geq$  5 mm**

- *Comunicantes e familiares de bacilífero*
- *Viragem tuberculínica recente (até 12 meses)*
- *Grupos de risco - silicose, alcoolismo, gastrectomia, diabetes, neoplasias, doenças renais, HIV*
- *Pacientes que vão se submeter a tratamento imunossupressor*

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

## Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D., Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D., Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N., Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,  
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team\*

Rifapentina 900mg + isoniazida 900mg semanal  
3 meses  
DOT (Directed Observed Therapy)

3986 pacientes  
7 desenvolveram TB (33 meses)

isoniazida diária (300mg)  
9 meses  
Sem DOT

3745 pacientes  
15 desenvolveram TB (33 meses)

Combinação foi tão efetiva quanto INH e teve maior taxa de adesão (82% x 69%)