



RISCO DE REATIVAÇÃO DA TUBERCULOSE LATENTE INDIVÍDUOS COM ARTRITE REUMATÓIDE EM USO DE MEDICAMENTO ANTI-TNF ALFA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

REIS, José Henrique¹; FERREIRA, Raphael Gomes²;

RESUMO

O *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) causa tuberculose (TB) e é uma das principais causas infecciosas de morte mundial e há risco da infecção latente evoluir para a forma ativa, quando usados concomitantemente à inibidores do TNF- α para tratar Artrite Reumatoide (AR). O objetivo do estudo é descrever a associação dos inibidores do TNF- α com o risco de reativação da ILTB, além de analisar as mudanças no tratamento, fatores de risco e estratégias de prevenção. Para isso foi realizada uma revisão narrativa com busca eletrônica nas bases MEDLINE/PubMed, Embase e Scopus entre 2013 e 2023. Foram incluídos artigos sobre a relação entre ILTB e inibidores de TNF- α em pacientes com AR. Foram analisados 8 estudos de diversos países, destacando a prevalência e manejo da ILTB em diferentes populações. O uso de inibidores de TNF- α é eficaz no tratamento da AR, mas aumenta o risco de reativação da TB latente. Barreiras como adesão ao tratamento, acesso a serviços de saúde e infraestrutura afetam o manejo adequado da ILTB. Dessa forma: a triagem

1 Bolsista do Programa de Iniciação Científica (PIBIC/PIBITI). Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT), Faculdade de Ciências da Saúde. E-mai: henrique.alves@mail.ufnt.edu.br

2 Programa de Pós-Graduação em Sanidade Animal e Saúde Pública nos Trópicos. Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT). E-mail: raphael.ferreira@ufnt.edu.br | [Orcid.org/0000-0002-1199-937](https://orcid.org/0000-0002-1199-937)

anual para ILTB é recomendada em pacientes tratados com inibidores de TNF-alfa. Fatores regionais e socioeconômicos devem ser considerados na criação de estratégias de manejo e prevenção da ILTB.

Palavras-chave: Tuberculose Latente; Artrite reumatoide; TNF-alfa Inibidores

I. INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

O *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) é o causador da tuberculose (TB), uma das doenças mais prevalentes e fatais no mundo. O hospedeiro humano serve como reservatório natural do MBT, e a infecção pode permanecer latente (Infecção Latente da Tuberculose- ILTB) ou evoluir para a forma ativa em 5 a 10% dos indivíduos infectados, sendo que metade desses casos ocorre nos primeiros anos após a infecção (COMSTOCK, 1982).

Os inibidores de TNF-alfa são usados no tratamento de várias doenças inflamatórias, como a artrite reumatoide (AR), mas interferem na resposta imune contra o MBT, aumentando o risco de reativação da TB (TANAKA, 2012). A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica que causa danos articulares progressivos, e o uso de fármacos como metotrexato (MTX) e, em casos de falha, inibidores de TNF-alfa, é comum no tratamento. No entanto, o uso desses inibidores requer cautela, especialmente em relação à triagem de ILTB (ANDERSON; BOLOGNESE; FELSON, 2003).

Embora os inibidores de TNF-alfa, como infliximabe e adalimumabe, ofereçam benefícios terapêuticos para doenças inflamatórias, eles aumentam significativamente o risco de TB, em comparação com outros fármacos como etanercepte (KEANE et al., 2001). Casos de TB em pacientes tratados com novos agentes, como certolizumabe e golimumabe, também foram relatados, indicando a necessidade de triagem rigorosa para ILTB antes de iniciar a terapia (HSIA et al., 2012). A reativação da TB em áreas de baixa prevalência também sugere que novas infecções podem ocorrer devido à imunossupressão causada por esses medicamentos (BYKERK et al., 2015). Pelas informações apresentadas, percebe-se a importância desse presente estudo para discussão sobre o tratamento da AR e relação com a ILTB sendo contemplado com a grande área do conhecimento Ciências Biológicas e da Saúde.

II. BASE TEÓRICA

Durante a execução da pesquisa, dialogamos com diversos autores cujos estudos foram essenciais para fundamentar a discussão levando em consideração as bases de dados selecionadas. Um dos autores centrais nesse diálogo foi Comstock (1982, 1999), cujas pesquisas destacaram a importância da identificação e tratamento da ILTB para a prevenção da evolução para a forma ativa da doença, estabelecendo o risco de reativação em pacientes com imunossupressão. Outro autor fundamental foi Pai et al. (2016), que explorou a dinâmica da contenção imunológica do *Mycobacterium tuberculosis* e o papel crítico de uma triagem eficaz em pacientes imunocomprometidos.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Fazer um levantamento bibliográfico nos principais bancos de dados sobre o risco de reativação de ILTB em indivíduos em uso fármacos anti-FNT alfa para o tratamento de AR no período de 2013 a 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Identificar e descrever os diferentes inibidores do TNF-alfa utilizados no tratamento da AR e sua associação com o risco de ativação da ILTB.

-Perceber mudanças na avaliação e tratamento em relação ao uso de medicamentos anti-tnf alfa em pacientes com AR.

-Investigar os fatores de risco associados à ativação da ILTB nessa população específica, bem como analisar as estratégias de prevenção e manejo dessa patologia.

-Discutir os mecanismos biológicos subjacentes à ativação ILTB em pacientes em uso de inibidores do TNF-alfa, considerando aspectos imunológicos e interações farmacológicas.

-Analisar os impactos econômicos e sociais decorrentes do quadro analisado no presente estudo.

IV. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca bibliográfica em três plataformas, sendo elas Scopus, Embase e MEDLINE/PubMed. Foram selecionados trabalhos publicados no período

de 2013 a 2023 que abordaram a interação da tuberculose latente e fármacos anti-TNF alfa em pacientes em tratamento de AR. Os descritores utilizados foram “latent tuberculosis”, “rheumatoid arthritis”, “TNF- α ”, “Tumor Necrosis Factor-alpha”, “TNF Inhibitors” e combinações. Foram incluídos estudos apresentados em inglês ou português, realizados em humanos e integralmente disponíveis no banco de dados. Foram excluídos os artigos não relacionados ao tema de estudo. Foram selecionados 2 artigos na plataforma Scopus, 2 na plataforma PubMed e 4 na plataforma Embase.

V. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A inclusão de estudos internacionais como referências para a presente revisão amplia a compreensão sobre a infecção latente de tuberculose (ILTB) em pacientes com artrite reumatoide (AR). Ao considerar dados de diferentes contextos geográficos, culturais e socioeconômicos, como Estados Unidos, Coreia do Sul, Brasil, Índia, Eslováquia e Taiwan, foi possível identificar variações epidemiológicas importantes que influenciam a prevalência e o manejo da ILTB. Essas variações são observadas em fatores como distribuição etária, predominância de mulheres e prevalência de comorbidades, refletindo diferenças nas práticas de saúde pública e nos sistemas de saúde (Goel et al., 2020; Song et al., 2021; Yonekura et al., 2021).

A diversidade dos dados permite uma comparação crítica e a identificação de fatores comuns e divergentes que impactam a triagem e o tratamento de pacientes com ILTB. Além disso, oferece subsídios para a formulação de políticas de saúde pública mais eficazes e inclusivas, considerando variáveis regionais como prevalência de tuberculose e condições socioeconômicas (Rathod et al., 2021; Malinová et al., 2021).

O uso de imunobiológicos, como inibidores de TNF- α , transformou o tratamento da AR, reduzindo a inflamação e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Arkema et al., 2015; Song et al., 2021). No entanto, esses medicamentos aumentam o risco de reativação da ILTB, sendo crucial a triagem prévia e o manejo adequado da infecção. Estudos realizados nos Estados Unidos e na Coreia do Sul destacam a importância de protocolos rigorosos de triagem antes do início do tratamento com imunobiológicos para mitigar o risco de complicações (Goel et al., 2020; Song et al., 2021).

Apesar dos avanços no tratamento da AR com imunobiológicos, desafios como adesão ao tratamento, altos custos e infraestrutura inadequada limitam sua eficácia, especialmente em regiões de poucos recursos, como o Brasil (Yonekura et al., 2021). Investimentos na capacitação de profissionais de saúde, ampliação da capacidade diagnóstica e políticas públicas que promovam o acesso equitativo a esses tratamentos são necessários para garantir melhores resultados terapêuticos (Shin et al., 2021).

A reativação da tuberculose pode ser reduzida significativamente quando regimes de tratamento adequados são seguidos, conforme demonstrado em estudos realizados na Califórnia e na Coreia do Sul (Goel et al., 2020; Song et al., 2021). Contudo, a falta de acesso adequado aos serviços de saúde, triagem inadequada e diagnósticos tardios, especialmente em regiões com infraestrutura limitada, comprometem o tratamento eficaz da ILTB. Assim, é necessário investir em programas de saúde pública que garantam o monitoramento contínuo dos pacientes e a adesão ao tratamento (Singh et al., 2016).

VI. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão dos oito artigos destaca uma variação significativa na prevalência de infecção latente por tuberculose (ILTB) em pacientes com artrite reumatoide (AR), influenciada por fatores regionais, socioeconômicos e pelo tipo de tratamento biológico utilizado. Fatores como etnia e o tipo de imunobiológico são importantes na determinação do risco, enfatizando a necessidade de protocolos de triagem adaptados a dados locais para prevenir a reativação da tuberculose em pacientes que necessitam de terapias imunossupressoras.

Os principais desafios incluem a necessidade de maior adesão ao tratamento, superando barreiras econômicas e os efeitos colaterais dos medicamentos. A literatura aponta que políticas públicas eficientes e programas de saúde estruturados são essenciais para garantir acesso equitativo a diagnósticos e tratamentos. Investimentos em capacitação de profissionais de saúde e educação dos pacientes são fundamentais para aumentar a adesão e melhorar os resultados clínicos. Olhando para o futuro, é essencial continuar o desenvolvimento de novos tratamentos e protocolos para melhorar o manejo da AR e da ILTB, além de garantir uma implementação consistente de práticas preventivas em diferentes regiões.

VII. REFERÊNCIAS

- ALGOD, H. M. S.; LIN, P. L.; FLYNN, J. A. L. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 41, Suppl 3, n. 3, p. 1–7, 2005.
- ANDERSON, J. J.; BOLOGNESE, J. A.; FELSON, D. T. Comparison of Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Outcome Measures: A Simulation Study. *Arthritis and Rheumatism*, v. 48, n. 11, p. 3031–3038, nov. 2003.
- ARKEMA, E. V. et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, n. 6, p. 1212–1217, 2015.
- BEKKER, L.-G. et al. TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. **Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 166, n. 11, p. 6728–6734, 2001.
- COMSTOCK, G. W. Epidemiology of tuberculosis. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 125, n. 3, p. 8–15, 1982.
- GOEL, N. et al. Screening for acquired latent tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumor necrosis factor inhibition therapy in Southern California. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 8, p. 2291–2297, 2020.
- HATALOVÁ, A. Risk of latent tuberculosis in the cohort of patients with rheumatoid arthritis in Slovakia. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/354053214>.
- KEANE, J. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 15, p. 1098–1104, 2001.
- LEUNG, A. N. Pulmonary tuberculosis: the essentials. **Radiology**, v. 210, n. 2, p. 307–322, 1999.
- LIM, C. H. et al. One-year tuberculosis risk in rheumatoid arthritis patients starting their first tumor necrosis factor inhibitor therapy from 2008 to 2012 in Taiwan: **A nationwide population-based cohort study. PLoS ONE**, v. 11, n. 11, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório global de tuberculose 2019.**

Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em: 26 maio 2023.

PAI, M. et al. Tuberculosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, v. 2, p. 1–15, 2016.

RATHOD, C. A. et al. To Study the Proportion and Risk of Latent Tuberculosis in Patients Diagnosed with Rheumatoid Arthritis Before Starting Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDS). **International Journal of Academic Medicine and Pharmacy**, [s.d.].

SHIN, A. et al. Tuberculosis risk with biologics by screening-guided preventive strategy in rheumatoid arthritis under intermediate tuberculosis burden.

Rheumatology (United Kingdom), v. 60, n. 6, p. 2755–2764, jun. 2021.

SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. **Annual Review of Psychology**, v. 70, p. 747–770, jan. 2019.

SONG, Y. J. et al. Risk of Tuberculosis Development in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Targeted Therapy: a Prospective Single Center Cohort Study.

Journal of Korean Medical Science, v. 36, n. 10, 2021.

TANAKA, Y. Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 24, n. 3, p. 319–326, maio 2012.

YONEKURA, C. L. et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). **Revista Brasileira de Reumatologia** (English Edition), v. 57, p. 477–483, 2017.

VIII. AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Dr. Raphael Ferreira pela orientação e às instituições UFNT e FAPT pelo apoio, destacando a importância do financiamento e incentivo à pesquisa científica para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde mais efetivas.