



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIANA BAPTISTA ANGELUCI

**INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE EM PACIENTES COM PSORÍASE
EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**

**Presidente Prudente - SP
2024**



**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS GRADUAÇÃO
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARIANA BAPTISTA ANGELUCI

**INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE EM PACIENTES COM PSORÍASE
EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**

Dissertação apresentada Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do Oeste Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde – Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

Presidente Prudente - SP
2024

Catálogo Internacional na Publicação (CIP)

616.995 Angeluci, Mariana Baptista
A585i Infecção latente por tuberculose em pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos: um estudo observacional / Mariana Baptista Angeluci; orientadora Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu. -- Presidente Prudente, 2024.
27 f.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade do Oeste Paulista – Unoeste, Presidente Prudente, SP, 2024.
Bibliografia.

1. Imunossupressores. 2. Mycobacterium tuberculosis. 3. Produtos Biológicos. 4. Terapia Biológica. 5. Teste Tuberculínico. I. Abreu, Marilda Aparecida Milanez Morgado de, orient. II. Título.

MARIANA BAPTISTA ANGELUCI

**INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE EM PACIENTES COM PSORÍASE
EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS: UM ESTUDO OBSERVACIONAL**

Dissertação apresentada Pró-Reitoria de
Pesquisa e Pós-Graduação, Universidade do
Oeste Paulista, como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre em
Ciências da Saúde

Presidente Prudente, 5 de junho de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Ricardo Romiti
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

Prof. Dr. Luiz Euribel Prestes Carneiro
Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente - SP

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Claitton Affonso Angeluci e Marisa dos Santos Baptista Angeluci, por serem minha base, fonte de apoio e incentivo durante todas as etapas da minha vida.

Aos meus tios, Cleber Affonso Angeluci e Gismelli Cristiane Angeluci, que sempre se fizeram presentes e contribuíram para minha formação pessoal e profissional.

À Prof^a Dr^a Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu, por todo amparo durante esses anos e por todos os ensinamentos ofertados na Dermatologia.

À Sta. Marta Vieira da Silva, responsável pela aplicação e leitura dos testes tuberculínicos.

Agradeço a todos que contribuíram, de alguma forma, para a conclusão deste trabalho e desta etapa.

LISTA DE SIGLAS

Anti-IL	– Anti-interleucina
Anti-TNF	– Inibidores do fator de necrose tumoral
CD	– Células dendríticas
IGRA	– Ensaio de liberação de interferon- γ
ILTb	– Infecção latente por tuberculose
IL	– Interleucina
IFN- γ	– Interferon- γ
<i>Mtb</i>	– <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
PPD	– Derivado de proteína purificada
PT	– Prova tuberculínica
TB	– Tuberculose
TNF- α	– Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e clínicas dos pacientes de psoríase em uso de imunobiológico.....	16
Tabela 2 -	Associação entre a positividade da 2ª prova tuberculínica ou aumento maior que 10mm com as características demográficas e clínicas dos pacientes de psoríase em uso de imunobiológico.....	18

SUMÁRIO

ARTIGO CIENTÍFICO – Infecção latente por tuberculose em pacientes com psoríase em uso de imunobiológicos: um estudo observacional.....	8
Introdução.....	12
Métodos.....	13
Resultados.....	15
Discussão.....	19
Referências.....	24

INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS: UM ESTUDO OBSERVACIONAL

Mariana Baptista Angeluci¹, Cristhiana Kise Saito², Felipe Puga Barbosa³, Ana Claudia Cavalcante Espósito Lemos⁴, Eduardo Vinicius Mendes Roncada⁵, Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu⁶

¹ Mestranda – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

² Especialista em Dermatologia – Departamento de Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

³ Acadêmico - Faculdade de Medicina, Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

⁴ Doutora – Departamento de Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

⁵ Mestre – Departamento de Dermatologia, Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

⁶ Doutora – Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Oeste Paulista/UNOESTE, Presidente Prudente, SP, Brasil

Autor correspondente:

Profa. Dra. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

Rua São Paulo, 1949, Centro, Dracena, São Paulo, Brasil.

Telefone: +55 18 99618-0408

Email: marilda@morgadoeabreu.com.br

O trabalho está apresentado sob a forma de artigo, segundo as normas do periódico ao qual será submetido: *Clinical Microbiology and Infection*, Fator de impacto 14.2, Qualis A1

TITLE PAGE**Categoria: Original Article****Infecção por tuberculose em pacientes com psoríase em uso de
imunobiológicos: um estudo observacional**

Mariana Baptista Angeluci¹, Cristhiana Kise Saito², Felipe Puga Barbosa¹, Ana
Claudia Cavalcante Espósito Lemos^{1,2}, Eduardo Vinicius Mendes Roncada^{1,2},
Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu^{1,2}

[1] Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil

[2] Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

Autor correspondente: Profa. Dra. Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu

Rua São Paulo, 1949, Centro, Dracena, São Paulo, Brasil.

Telefone: +55 18 99618-0408

Email: marilda@morgadoeabreu.com.br

1 RESUMO

2 OBJETIVO: Avaliar, por meio da prova tuberculínica (PT), a taxa de prevalência da
3 infecção latente por tuberculose (ILTb) em pacientes que fazem uso de terapia com
4 imunobiológicos para tratamento de psoríase.

5 MÉTODOS: Foi realizado um estudo transversal em pacientes portadores de
6 psoríase, em uso de terapia imunobiológica, acompanhados no Hospital Regional de
7 Presidente Prudente, SP, que haviam realizado PT previamente ao início do
8 tratamento. Uma segunda PT foi realizada durante o uso da terapia com
9 imunobiológicos e os resultados foram comparados. Foi considerado como resultado
10 positivo um diâmetro da induração maior ou igual a 5 mm para um teste prévio com
11 valor zero, ou um aumento de 10 mm ou mais no valor da PT prévia. Os dados
12 encontrados foram analisados estatisticamente, correlacionando com dados
13 demográficos, agente imunobiológico em uso e o seu tempo de uso e o uso prévio de
14 inibidor do fator de necrose tumoral (anti-TNF) e metotrexato, de forma a avaliar a
15 existência de relação entre as variáveis.

16 RESULTADOS: Dos 85 participantes, 74 tinham a primeira PT negativa. No total, em
17 11,8% dos casos houve conversão tuberculínica e 77,6% destes estavam em uso de
18 anti-interleucinas (anti-IL). Analisando as características que estavam sendo
19 avaliadas em conjunto, não houve significância estatística em nenhuma delas.

20 CONCLUSÕES: Demonstramos que houve positividade para ILTB em uma parte
21 significativa dos pacientes, a maioria em uso de anti-IL. Nenhum paciente
22 desenvolveu TB ativa, o que pode demonstrar a segurança da medicação.

23

24 **Palavras-chave:** Imunossupressores, *Mycobacterium tuberculosis*, Produtos
25 Biológicos, Terapia Biológica, Teste Tuberculínico

26

27

28

29

30 **ABSTRACT**

31 **OBJECTIVE:** To evaluate, using the tuberculin skin test (PT), the prevalence rate of
32 latent tuberculosis infection (ILTB) in patients using immunosuppressive therapy with
33 immunobiologics to treat psoriasis.

34 **METHODS:** A cross-sectional study was carried out on 85 patients with psoriasis,
35 using immunobiological therapy, followed at the Hospital Regional de Presidente
36 Prudente, SP, who had undergone PT during the treatment. A second PT was
37 performed after the use of immunobiological therapy and the results were compared.
38 A positive result was considered to be an induration diameter greater than or equal to
39 5 mm for a previous test with a zero value, or an increase of 10 mm or more in the
40 previous PT value. The data found were analyzed statistically, correlating with
41 demographic data, immunobiological agent in use and its duration of use and previous
42 use of tumor necrosis factor inhibitor (anti-TNF) and methotrexate, in order to assess
43 the existence of a relationship between the variables.

44 **RESULTS:** Of the 85 participants, 74 had a negative first PT. In total, only 11.8% of
45 cases had tuberculin conversion and 77.6% of these were using anti-interleukins (anti-
46 IL). Analyzing the characteristics that were being evaluated together, there was no
47 statistical significance in any of them.

48 **CONCLUSIONS:** We demonstrated that there was positivity for ILTB in a significant
49 portion of the patients, the majority of whom were using anti-IL. No patient developed
50 active TB, which may demonstrate the possible safety of the medication.

51

52 **Keywords:** Immunosuppressive Agents, Biological Products, Biological Therapy,
53 *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculin test

54

55

56

57

58 INTRODUÇÃO

59 Os imunobiológicos consistem numa terapêutica cada vez mais importante no
60 contexto das doenças inflamatórias, principalmente na dermatologia, com inúmeros
61 medicamentos aprovados, que proporcionaram um grande impacto no tratamento de
62 doenças como psoríase, dermatite atópica, hidradenite supurativa, urticária,
63 dermatoses bolhosas autoimunes e doenças do tecido conjuntivo. Dentre os
64 imunobiológicos empregados na psoríase, alguns exemplos são citados a seguir:
65 inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) (infliximabe, adalimumabe,
66 certolizumabe pegol e etanercept); agentes anti-interleucinas (anti-IL), como anti-IL-
67 12/23 (ustequinumabe), anti-IL-17 (secuquinumabe, ixequizumabe e
68 bimequizumabe), anti-receptor de IL17 (brodalumabe), anti-IL-23 (risanquizumabe e
69 guselcumabe) e anti-IL-36 (espesolimabe).^{1,2}

70 Apesar da relevância no tratamento de doenças inflamatórias
71 imunomediadas, o uso desses agentes associa-se a efeitos de imunomodulação da
72 resposta imunológica, e, conseqüentemente, aumentando o risco de reativação de
73 infecções latentes, como tuberculose (TB), hepatite B e hepatite C.² A reativação da
74 TB se aplica principalmente aos anti-TNF, visto que o TNF- α é uma citocina pró-
75 inflamatória liberada pelos macrófagos alveolares após a fagocitose do bacilo da TB
76 e à medida que a infecção progride, ele desempenha um papel importante na
77 formação e na manutenção do granuloma tuberculoso.²⁻⁵

78 Quando o bacilo sobrevive às defesas fagocíticas iniciais, ele começa a se
79 multiplicar dentro dos macrófagos e células dendríticas (CD), estimulando a produção
80 de diversas citocinas com capacidade de recrutar e ativar diferentes populações de
81 leucócitos.⁵ Dentre elas, a IL-12 tem um papel fundamental na estimulação do
82 desenvolvimento de uma resposta Th1, com capacidade de influenciar múltiplas
83 células efectoras e induzir a secreção de interferon-gama (IFN- γ), citocina chave que
84 contém o crescimento micobacteriano a longo prazo.^{4,5} A IL-23 é importante na
85 produção de IFN- γ e na ativação de células Th17, responsáveis pela produção de IL-
86 17, citocina que desempenha um papel inicial na secreção de IFN- γ e é um potente
87 indutor da expressão de quimiocinas que causam a migração de leucócitos do sangue
88 para o local da infecção.^{4,5}

89 A infecção latente por tuberculose (ILTB) se caracteriza pela presença de
90 infecção assintomática pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), onde o indivíduo não
91 transmite a doença, porém possui risco aumentado para desenvolvimento de TB
92 ativa.⁶ Segundo a Organização Mundial da Saúde, cerca de 25% das pessoas estão
93 infectadas pelo *Mtb* em todo o mundo, sendo que o Brasil integra a lista dos 30 países
94 com maior número de casos de TB, apresentando um coeficiente de incidência de 37
95 casos por 100 mil habitantes.⁷ Atualmente, dois testes de triagem estão disponíveis
96 para detectar ILTB: prova tuberculínica (PT) ou os ensaios de liberação de IFN- γ
97 (IGRA).⁶

98 Diretrizes recentes recomendam realizar a triagem para a TB antes do início
99 do tratamento com qualquer imunobiológico, utilizando-se a PT ou o IGRA, bem como
100 ser repetida anualmente em pacientes de alto risco (contato com indivíduos com TB
101 ativa, seja devido a contato familiar, viagens ou trabalho e pacientes com condições
102 médicas subjacentes). Para pacientes que não são considerados de alto risco, a
103 triagem deve ser feita a critério do médico, sendo que, esta triagem é particularmente
104 importante para aqueles em uso de anti-TNF, porém também pode se aplicar aos
105 agentes anti-IL⁸.

106 Tendo em vista os efeitos no sistema imunológico causados pelos
107 imunobiológicos e a possível ocorrência de infecção ou reativação de infecção latente
108 numa parcela dos pacientes tratados com estes agentes, o objetivo do presente
109 estudo foi avaliar, por meio da PT, a taxa de prevalência da infecção por TB em
110 pacientes que fazem uso de terapia imunobiológica para psoríase, justificando, assim,
111 enfatizar a recomendação da realização periódica de teste de triagem de TB para o
112 diagnóstico e tratamento precoce desses pacientes.

113

114 **MÉTODOS**

115 Este estudo foi realizado no Hospital Regional de Presidente Prudente, centro
116 de atendimento terciário que atende pacientes referenciados de 45 municípios do
117 Oeste Paulista, unicamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em Presidente
118 Prudente – SP, no período de outubro de 2022 a dezembro de 2023.

119 Trata-se de um estudo transversal prospectivo, onde foram incluídos pacientes
120 de 18 anos ou mais, com diagnóstico de psoríase, em uso de agentes
121 imunobiológicos, por pelo menos 6 meses, acompanhados no ambulatório de
122 psoríase, e que haviam realizado PT antes do início do tratamento. Foram excluídos
123 portadores de outras doenças imunossupressoras ou com antecedente de TB prévia.

124 As seguintes informações dos participantes foram analisadas: idade, sexo, cor
125 da pele, tempo de diagnóstico da psoríase, imunobiológico em uso e seu tempo de
126 uso, uso prévio de anti-TNF pelos pacientes usuários de anti-IL, uso concomitante de
127 metotrexato, valor da PT prévia, valor da segunda PT, tempo decorrido entre as PT's
128 e, nos casos da segunda PT positiva, presença de sintomas e sinais de TB e resultado
129 da radiografia de tórax. Foram feitas correlações entre essas variáveis com a
130 positividade da PT.

131 A aplicação e a leitura da PT foram realizadas por uma colaboradora treinada,
132 responsável por este procedimento no município, sendo que ela consiste na
133 inoculação de proteínas de cepas selecionadas do *Mtb* na pele, que desencadeia uma
134 resposta de hipersensibilidade tardia, que envolve linfócitos T previamente
135 sensibilizados, através do método de Mantoux. Esses linfócitos, após serem expostos
136 novamente a estruturas antigênicas do bacilo, tornam-se ativados formando um
137 infiltrado de células no local da injeção.⁹

138 Apesar do IGRA ser um teste com maior especificidade no diagnóstico da
139 ILTB, os pacientes incluídos neste estudo realizaram previamente apenas a PT, visto
140 que o IGRA possui um custo elevado e atualmente está disponível no SUS apenas
141 para determinadas condições selecionadas.¹⁰ O IGRA é um exame de sangue total
142 que mede a liberação de IFN- γ em resposta à estimulação *in vitro* de células T
143 sensibilizadas com antígenos específicos do *Mtb*.⁶

144 Foi injetado 0,1ml (0,04mcg) da tuberculina PPD-RT23 (derivado de proteína
145 purificada, Statens Serum Institute, Dinamarca, lote TB0052B, validade 10/2025), por
146 via intradérmica, na região anterior do antebraço esquerdo, utilizando-se seringa e
147 agulha descartável. Após 72 horas, a resposta formada foi avaliada, medindo-se em
148 milímetros o maior diâmetro transversal da induração palpável, no local da injeção.

149 O resultado da PT foi considerado negativo quando não houve formação de
150 induração ou esta foi menor que 5 mm. Foi considerado como resultado positivo, a
151 presença de induração com um diâmetro maior ou igual a 5 mm, quando a PT prévia
152 era zero, ou se houve um aumento de 10 mm ou mais no valor da PT prévia, caso
153 esta fosse positiva. Estes valores foram considerados seguindo as orientações do
154 Ministério da Saúde do Brasil.^{9,11}

155 Após, foi feita a comparação do valor entre os dois testes. Nos pacientes com
156 resultado positivo, o imunobiológico foi suspenso e foram avaliados clinicamente
157 quanto a sinais e sintomas de TB e pela radiografia de tórax, para verificar a existência
158 de doença ativa. O diagnóstico de TB ativa implicaria em suspensão do
159 imunobiológico e encaminhamento ao especialista para tratamento. Aqueles que
160 tiveram TB latente, ou seja, PT positiva, mas sem doença ativa, receberam
161 quimioprofilaxia com isoniazida e rifapentina por 3 meses e o imunobiológico foi
162 reintroduzido após um mês do início da quimioprofilaxia, conforme preconizado na
163 literatura.¹² Já, para aqueles que apresentaram resultado de PT negativa, o
164 imunobiológico foi mantido.

165

166 **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

167 Os dados foram apresentados em forma de distribuições de frequências para
168 as variáveis categóricas, e em medidas-resumo para as variáveis quantitativas, sendo
169 média e desvio-padrão para as que apresentaram normalidade pelo teste de Shapiro-
170 Wilk, e mediana e intervalo interquartil para as que não-normais. Para a comparação
171 de grupos foram utilizados o teste de Qui-Quadrado e o teste exato de Fisher para as
172 variáveis qualitativas (a depender da ocorrência de contingências menores do que 5),
173 e os testes T-Student e Mann-Whitney para as quantitativas, a depender da
174 normalidade dos dados. O software RStudio (R-Tools Technology) foi utilizado para
175 auxiliar as análises, e em todos os testes o nível de significância adotado foi $\alpha = 5\%$.

176

177

178 **RESULTADOS**

179 Foram avaliados os dados de um total de 85 pacientes, dos quais 51,8% eram
 180 do sexo masculino, com média de idade de $54,2 \pm 14,1$ anos, e em sua maioria de cor
 181 branca (67,1%). O tempo mediano de diagnóstico da psoríase foi de 9 (5,7 – 12,0)
 182 anos e o tempo total de uso de imunobiológicos foi de 42 (26 – 60) meses. Os
 183 imunobiológicos em uso foram os anti-IL para 77,6% dos participantes, sendo 25 em
 184 uso de ustequinumabe, 30 em uso de secuquinumabe e 11 em uso de
 185 risanquizumabe; enquanto 22,4% dos participantes estavam em uso de anti-TNF,
 186 sendo 18 de adalimumabe e 1 de etanercept. O uso concomitante de metotrexato
 187 ocorreu por 63,0% dos pacientes e o uso de anti-TNF prévio ocorreu por 37,6%. A PT
 188 prévia foi negativa para 87,1% e a segunda PT positivou (ou aumentou mais de 10mm)
 189 para 11,8% dos participantes. Dentre os pacientes que positivaram a segunda PT, 8
 190 apresentavam a primeira PT negativa; em apenas 2 pacientes a primeira PT era
 191 positiva. O tempo mediano decorrido entre as PT's foi de 38 (22 – 55) meses. Esses
 192 dados são demonstrados na tabela 1.

193 A Tabela 2 apresenta o cruzamento dos dados das características dos
 194 participantes com a positividade da segunda PT ou aumento maior que 10 mm. Não
 195 foram observadas associações estatisticamente significativas para nenhuma das
 196 características avaliadas.

197

198 **Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes de psoríase em**
 199 **uso de imunobiológico**

Característica	Opções	Respostas	Média \pm desvio padrão	Mediana (IIQ)
Sexo	Masculino	44 (51,8%)		
	Feminino	41 (48,2%)		
Idade	Mínimo	25	$54,2 \pm 14,1$	
	Máximo	86		
Cor/raça	Branca	53 (67,1%)		

Característica	Opções	Respostas	Média ± desvio padrão	Mediana (IIQ)
	Parda	21 (26,6%)		
	Preta	4 (5,1%)		
	Amarela	1 (1,3%)		
Tempo de diagnóstico da psoríase (anos)	Mínimo	3		9 (5,7 – 12,0)
	Máximo	43		
Tempo total de uso de imunobiológicos (meses)	Mínimo	11		42 (26 – 60)
	Máximo	170		
Imunobiológico em uso	anti-IL	66 (77,6%)		
	anti-TNF	19 (22,4%)		
Uso concomitante de metotrexato	Sim	46 (63,0%)		
	Não	39 (37,0%)		
Uso de anti-TNF prévio	Sim	32 (37,6%)		
	Não	53 (62,4%)		
PT prévia	Negativa	74 (87,1%)		
	Positiva	11 (12,9%)		
2ª PT positivou ou aumentou > 10mm	Sim	10 (11,8%)		
	Não	75 (88,2%)		
Tempo decorrido entre as PT's (meses)	Mínimo	9		38 (22 – 55)
	Máximo	156		

200 PT: prova tuberculínica. anti-TNF: anti-fator de necrose tumoral. IIQ: intervalo
201 interquartil. Nota: Valores apresentados em forma de frequências simples e
202 porcentagens para as variáveis categóricas, e para as quantitativas em média±desvio-
203 padrão para as que apresentaram normalidade e mediana (IIQ) para as que não
204 apresentaram normalidade. Percentuais e medidas-resumo calculados para os totais
205 de respostas válidas para cada variável.

206

207 **Tabela 2 – Associação entre a positividade da 2ª prova tuberculínica ou aumento**
 208 **maior que 10mm com as características demográficas e clínicas dos pacientes**
 209 **de psoríase em uso de imunobiológico**

Característica	2º PDD positivou ou aumentou > 10mm		P-valor
	Sim	Não	
Sexo			
Masculino	5 (50,0%)	39 (52,0%)	0,905
Feminino	5 (50,0%)	36 (48,0%)	
Idade	54,3 ± 16,1	54,2 ± 13,9	0,986
Cor			
Branca	6 (75,0%)	47 (66,2%)	1,0
Parda	2 (25,0%)	19 (26,8%)	
Preta	0 (0,0%)	4 (5,6%)	
Amarela	0 (0,0%)	1 (1,4%)	
Tempo de diagnóstico da psoríase (anos)	8,5 (6,2 – 13,7)	9,5 (5,0 – 12,0)	0,629
Tempo total de uso de imunobiológicos (meses)	26 (22,7 – 50,0)	44 (30,5 – 60,0)	0,238
Imunobiológico em uso			
anti-IL	9 (90,0%)	57 (76,0%)	0,445
anti-TNF	1 (10,0%)	18 (24,0%)	
Uso concomitante de metotrexato			
Sim	5 (50,0%)	41 (65,1%)	0,359
Não	5 (50,0%)	22 (34,9%)	
Uso de anti-TNF prévio			
Sim	4 (40,0%)	28 (37,3%)	1,0
Não	6 (60,0%)	47 (62,7%)	

Característica	2º PDD positivou ou aumentou > 10mm		P-valor
	Sim	Não	
PT prévia			
Negativo	8 (80,0%)	66 (88,0%)	0,611
Positivo	2 (20,0%)	9 (12,0%)	
Tempo decorrido entre as PT's (meses)	27,5 (26,0 – 47,2)	41 (21,0 – 55,5)	0,843

210 anti-IL: anti-interleucina. anti-TNF: anti-fator de necrose tumoral. PT: prova
 211 tuberculínica. Nota: Valores apresentados em Média \pm Desvio-padrão para a variável
 212 idade, mediana (IIQ) para as demais características quantitativas, e frequências
 213 simples (%) para as variáveis categóricas. P-valores referentes ao teste Qui-Quadrado
 214 ou exato de Fisher (quando apropriado) para as variáveis categóricas, teste de Mann-
 215 Whitney para a comparação entre as medianas, e teste T-Student para a idade.

216

217 DISCUSSÃO

218 Nosso estudo se desenvolveu na região do Pontal do Paranapanema, que
 219 compreende 32 municípios do extremo oeste do estado de São Paulo. O índice médio
 220 de casos confirmados de TB na região, entre 2018 e 2023, foi 44 a cada 100 mil
 221 habitantes, superior ao encontrado no país no mesmo período, fato que pode estar
 222 associado a grande quantidade de unidades prisionais presentes nesse território.¹³

223 Do total de 85 participantes, 74 apresentaram a primeira PT negativa e 11
 224 positiva, com uma taxa de ILTB pré-tratamento de 12,9%. A segunda PT foi positiva,
 225 sendo realizado diagnóstico de ILTB, em 10 (11,7%) pacientes, destes 9 com anti-IL
 226 (5 com secuquinumabe, 3 com ustequinumabe e 1 com risanquizumabe) e somente 1
 227 paciente com anti-TNF, especificamente adalimumabe. Apesar da prevalência maior
 228 de positividade nos pacientes em uso de anti-IL, não houve significância estatística,
 229 provavelmente porque a grande maioria dos pacientes incluídos no estudo estavam
 230 em uso de anti-IL. A média de tempo decorrido entre a repetição das PTs foi de 38
 231 meses.

232 A maioria dos pacientes que positivaram a segunda PT eram negativos na
233 primeira, sugerindo que podem ter adquirido a infecção durante o uso do
234 imunobiológico. No entanto, deve ser considerada a possibilidade de ocorrência do
235 efeito booster naqueles que tinham a primeira PT negativa, mesmo o teste tendo sido
236 repetido muito tempo após 1 a 3 semanas, que é o intervalo de tempo recomendado
237 para análise de tal efeito. Isso significaria que eles contraíram a infecção antes do
238 início do imunobiológico, porém eram anérgicos e após nova exposição às proteínas
239 do *Mtb* com a aplicação da segunda PT, passaram a responder ao teste.^{9,11}

240 Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase (PCDT) no
241 Brasil, o tratamento biológico deve ser iniciado com agente anti-TNF, especificamente
242 com adalimumabe ou, no caso de crianças, etanercept. Em casos de ausência de
243 melhora clínica, recomenda-se a troca do medicamento para um agente anti-IL,
244 podendo ser ustequinumabe, secuquinumabe ou risanquizumabe¹⁴. Dentre os 9
245 pacientes positivos do nosso estudo, em uso de anti-IL, 4 haviam feito uso prévio de
246 anti-TNF, sendo 1 de infliximabe e 3 de adalimumabe, o que impossibilita inferir à qual
247 medicação a positividade estaria implicada ou se a mesma ocorreu por soma dos
248 efeitos das duas terapêuticas. Porém, nenhum dos pacientes evoluiu para TB ativa.

249 A PT apresenta certas limitações, podendo apresentar resultados falso
250 positivos pela vacinação com BCG e exposição a micobactérias não tuberculosas.⁶
251 Os efeitos da vacinação com BCG nos resultados da PT são menores após 15 anos,
252 e testes fortemente positivos, com induração igual ou superior a 15mm, têm maior
253 chance de ser infecção por TB do que resultado da vacina.^{15,16} Como a vacina BCG
254 no Brasil é realizada no primeiro ano de vida, e os pacientes incluídos neste estudo
255 eram maiores de 18 anos, provavelmente a positividade da PT não é devido à BCG.
256 Além disso, a maioria dos pacientes tiveram resultados acima de 15mm, o que
257 também sugere que a positividade do teste foi devido à infecção. Falsos negativos
258 também podem ocorrer devido a problemas com o reagente, administração ou
259 interpretação inadequada do teste, anergia tuberculínica, em crianças e
260 imunocomprometidos, incluindo o uso do metotrexato.¹¹ Porém, o PPD estava dentro
261 da validade, conservado em ambiente adequado e o teste foi realizado por uma
262 profissional capacitada, sendo que a única causa de imunossupressão desses
263 pacientes era o uso do metotrexato e dos imunobiológicos.

264 Na literatura mundial, a maioria dos estudos sobre o tema envolvem pacientes
265 reumatológicos e o uso do anti-TNF, avaliando a prevalência de TB antes do início do
266 tratamento e alguns comparando a taxa de conversão da PT ou IGRA durante o uso
267 do imunobiológico. No entanto, existem poucos trabalhos, como este, relatando o risco
268 de TB e a conversão tuberculínica nos pacientes com psoríase em uso de anti-IL, que
269 até o momento, os estudos demonstraram maior perfil de segurança.¹⁷⁻²¹ Em um país
270 endêmico, como o nosso, as pessoas estão em risco de se infectar a qualquer
271 momento. Porém, para os usuários de imunobiológico, espera-se uma maior chance
272 de desenvolvimento de TB ativa, o que não ocorreu neste estudo, podendo denotar a
273 segurança dos anti-IL.

274 Estudos demonstram que o risco de TB é indiscutivelmente maior com o uso
275 dos anti-TNF, apesar de adequada triagem e tratamento da ILTB quando presente, o
276 que reforça a necessidade de vigilância contínua, principalmente em países onde a
277 doença ainda é altamente prevalente, como é o caso do Brasil.^{22,23} No entanto, pode
278 existir também um risco de desenvolvimento da infecção com o uso dos anti-IL-12/23
279 devido à inibição da IL-12, que é responsável pelo desenvolvimento de resposta Th1
280 contra o bacilo.¹⁷ Quanto aos inibidores da IL-17 e da IL-23, pesquisas sugerem que
281 o risco de desenvolvimento de TB em pacientes com psoríase não parece aumentar
282 com tais agentes.¹⁸⁻²¹ Como demonstrado no nosso estudo, houve positividade para
283 5 pacientes em uso de secuquinumabe, 3 em uso de ustequinumabe e 1 em uso de
284 risanquizumabe, sendo que este fato pode estar relacionado à proporção maior de
285 uso dessas medicações pelos participantes e não por apresentarem maior risco de
286 ILTB.

287 Numa coorte retrospectiva de Israel, com 264 pacientes psoriáticos em uso de
288 variados imunobiológicos, incluindo os anti-IL, verificou-se que 95 dos pacientes
289 (36%) apresentaram resultado positivo na PT antes ou durante o tratamento. Porém,
290 entre aqueles com teste positivo, 43 foram submetidos à confirmação através do
291 IGRA, e destes, a maioria apresentou resultados negativos sendo descartado ILTB²⁴.
292 Tais achados podem estar relacionados ao fato de se tratar de um país com baixa
293 incidência de TB, diferente do Brasil, associado à possibilidade de resultados falso
294 positivos da PT em pacientes de baixo risco. Além disso, em uma clínica privada dos
295 EUA, através de metodologia semelhante ao nosso estudo, foi demonstrado que 10

296 entre 444 pacientes, ou seja, 2,25% converteram a PT durante o seguimento anual,
297 sendo este percentual muito menor do que o do nosso estudo, provavelmente por se
298 tratar de um país desenvolvido com baixa carga de TB. O tempo de conversão do
299 teste variou de 8 meses a 5 anos, o que denota a importância do acompanhamento
300 periódico²⁵.

301 Uma limitação significativa deste estudo é que foi realizado em uma única
302 instituição e com um grupo amostral reduzido, devido a um desabastecimento do PPD
303 que perdurou por meses a nível nacional, o que diminuiu o número de participantes.
304 Além disso, não houve intervalo definido entre a realização das duas PT, dessa forma
305 não foi possível caracterizar em que momento os pacientes adquiriram a ILTB. Outras
306 limitações consistem em não ter sido analisada a vacinação com BCG e que alguns
307 pacientes usaram concomitantemente metotrexato ou usaram previamente anti-TNF,
308 fatores que podem influenciar no resultado da PT.

309 Como conclusão, este estudo demonstra o desenvolvimento de ILTB em
310 pacientes em uso de imunobiológicos, a maioria em uso de anti-IL. Ademais, nenhum
311 paciente desenvolveu TB ativa, o que pode demonstrar a possível segurança deste
312 grupo de imunobiológico. Enfatizamos a necessidade da avaliação periódica da TB
313 durante o tratamento com imunobiológico, principalmente em países endêmicos,
314 como é o caso da América Latina, no sentido de realizar a detecção precoce e evitar
315 doença ativa.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Mariana Baptista Angeluci: conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, pesquisa, metodologia, administração do projeto, validação de dados e experimentos, design da apresentação de dados, redação do manuscrito original

Marilda Aparecida Milanez Morgado de Abreu: conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, metodologia, administração do projeto, supervisão, validação de dados e experimentos, redação – revisão e edição

Ana Cláudia Cavalcante Esposito Lemos: conceitualização, administração do projeto, supervisão, redação – revisão e edição

Eduardo Vinicius Mendes Roncada: conceitualização, curadoria de dados, análise de dados, validação de dados e experimentos, redação – revisão e edição

Cristhiana Kise Saito: curadoria de dados, análise de dados, pesquisa, validação de dados e experimentos, redação do manuscrito original

Felipe Puga Barbosa: curadoria de dados, análise de dados, redação do manuscrito original

CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses neste estudo.

DECLARAÇÃO

Este estudo foi iniciado apenas após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste Paulista (Protocolo: 65581122.0.0000.5515) e participaram da pesquisa aqueles que assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

FINANCIAMENTO

Não houve nenhum tipo de financiamento recebido para este estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Silva DLF da, Secamilli EN, Beleli MV, Massuda JY, Franca AFEC, Magalhães RF. Immunobiologicals in dermatology. *An Bras de Dermatol.* 2022; 97(3):275-83. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.016
2. Romiti R, Hirayama AL da S, Porro AM, Gonçalves H de S, Miot LDB, Durães SMB, et al. Infections in the era of immunobiologicals. *An Bras Dermatol.* 2024;99(2):167–80. doi:10.1016/j.abd.2023.08.004
3. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Microbiol Spectr.* 2019;7(4).
4. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader SA. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5).
5. Alves ACFPB, Prado AIF, Takenami I. Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2022;6(2):239–50.
6. Pai M, Behr M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection and interferon-gamma release assays. *Microbiol Spectr.* 2016;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0023-2016
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim epidemiológico de Tuberculose. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view#:~:text=boletim especial TB 2024 internet.pdf>
8. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1029–72. doi:10.1016/j.jaad.2018.11.057
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova

- tuberculínica. 2014. 54 p. Disponível em:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. 2020. Disponível em:
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/20201113_relatorio_de_recomendacao_573_igra.pdf
 11. Pahal P, Pollard EJ, Sharma S. PPD skin test. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 13 de março de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556037/>
 12. Romiti R, Carvalho AVE de, Duarte GV, Grupo de trabalho do Consenso Brasileiro de Psoríase da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Brazilian consensus on psoriasis 2020 and treatment algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2021;96(6):778–81. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.007
 13. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Tabnet. Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 29 abril 2024.
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211021_relatorio_652_pcdt_psoríase.pdf

15. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804–9. doi:10.1136/thorax.57.9.804
16. Hizel K, Maral I, Karakus R, Aktas F. The influence of BCG immunization on tuberculin reactivity and booster effect in adults in a country with a high prevalence of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(11):980-983. doi:10.1111/j.1469-0691.2004.00970.x
17. Hsiao CY, Chiu HY, Wang TS, Tsai TF. Serial QuantiFERON-TB Gold testing in patients with psoriasis treated with ustekinumab. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184178. doi: 10.1371/journal.pone.0184178
18. Ribero S, Licciardello M, Quaglino P, Dapavo P. Efficacy and safety of secukinumab in patients with plaque psoriasis and latent tuberculosis. *Case Rep Dermatol*. 2019;11(Suppl 1):23–8. doi: 10.1159/000501989
19. Wu CY, Chiu HY, Tsai TF. The seroconversion rate of Quantiferon-TB Gold in-tube test in psoriatic patients receiving secukinumab and ixekizumab, the anti-interleukin-17A monoclonal antibodies. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225112. doi: 10.1371/journal.pone.0225112
20. Nogueira M, Warren RB, Torres T. Risk of tuberculosis reactivation with interleukin (IL)-17 and IL-23 inhibitors in psoriasis - time for a paradigm change. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):824–34. doi: 10.1111/jdv.16866
21. Torres T, Chiricozzi A, Puig L, Lé AM, Marzano AV, Dapavo P, et al. Treatment of Psoriasis Patients with Latent Tuberculosis Using IL-17 and IL-23 Inhibitors: A Retrospective, Multinational, Multicentre Study. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(2):333–42.
22. Coşkunol İ, Turan O, Baysak A, Solmaz D, Can G. Frequency of latent tuberculosis in patients receiving anti-TNF-alpha therapy. *Afr Health Sci*. 2023;23(2):128–32. doi:10.4314/ahs.v23i2.14

23. Kaptan Y, Suner A, Taş MN, Oksel F, Aksu K, Sayiner A. Tuberculosis despite latent infection screening and treatment in patients receiving TNF inhibitor therapy. *Clin Rheumatol*. 2021;40(9):3783–8. doi:10.1007/s10067-021-05697-5
24. Snast I, Bercovici E, Avni T, Shitenberg D, Hodak E, Pavlovsky L. Tuberculosis screening in patients with psoriasis receiving biologic therapy: a retrospective cohort study. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018;98(10):979–80. doi:10.2340/00015555-3007
25. Medina-Gil C, Dehesa L, Vega A, Kerdel F. Prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe psoriasis taking biologic therapies in a dermatologic private practice in Miami, Florida. *Int J Dermatol*. 2015;54(7):846–52. doi:10.1111/ijd.12679