

Perfil clínico dos pacientes com Doença Inflamatória Intestinal e prevalência de Tuberculose Latente em centro de referência terciário

Palavras-Chave: Tuberculose latente, Imunobiológico, Doença Inflamatória Intestinal

Fernanda de Brito Fortuna - Pontifícia Universidade Católica de Campinas

Dra. Glaucia Fernanda Soares Ruppert Reis- Universidade Estadual de Campinas

Prof.^a Dr.^a Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz – Universidade Estadual de Campinas

INTRODUÇÃO:

A incidência e a prevalência das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) estão aumentando, principalmente no mundo ocidental (1). O advento de fármacos como os agentes inibidores do fator de necrose tumoral (Anti-TNFs), modificaram a história natural destas doenças (2,3). No Brasil, há alta incidência e prevalência de Tuberculose (TB) e o uso da terapia biológica pode culminar em reativação da Infecção Latente da Tuberculose (ILTB)(2,4). Por isso, estes pacientes têm indicação de rastreamento de ILTB pela Prova Tuberculínica (PT) e profilaxia com Isoniazida (H), preferencialmente antes da introdução do imunobiológico (4,5). Devido ao grande impacto que as DII representam na qualidade de vida dos pacientes e devido ao contexto epidemiológico da TB no Brasil, objetivamos identificar aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos destes pacientes, bem como conhecer a prevalência da ILTB, correlacionar com características clínicas dos pacientes e avaliar o tratamento com H.

METODOLOGIA:

Estudo retrospectivo, observacional, transversal dos pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU) acompanhados no ambulatório de Diarreias Crônicas da disciplina de Gastroenterologia da UNICAMP, atendidos entre janeiro de 2015 e janeiro de 2020. Dados clínicos, epidemiológicos, laboratoriais e endoscópicos foram registrados em banco de dados. Para classificação, foi utilizada a escala Montreal. Considerada Idade de Diagnóstico

(A) A1 ≤ 16 anos, A2 de 17 - 40 anos e A3 ≥ 41 anos. Na DC utilizada a classificação de localização L1 (ileal), L2 (colônica) ou L3 (ileocólica) e classificação de Comportamento (B) como não estenosante (B1), estenosante (B2) e penetrante (B3). Na RCU considerada extensão de comprometimento macroscópico: proctite (E1), Colite esquerda (E2) e Pancolite (E3). Foram comparados os grupos DC e RCU. Posteriormente, selecionados apenas os pacientes que realizaram PT durante o seguimento ambulatorial e comparados os grupos com PT positiva e negativa, além da análise da adesão e efeitos adversos do tratamento da ILTB.

RESULTADOS:

Foram analisados 240 pacientes portadores de diagnóstico de DII. 127 (53%) diagnosticados com DC e 113 (47%) com RCU. A idade média foi de 46,3±17,7 anos, com predomínio do sexo feminino (60%) e etnia caucasiana (63,7%). A média de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico foi de 1,6±3,8 anos. Encontrado histórico familiar de DII em 10,3% dos casos, histórico de tabagismo em 23,5%, (8% tabagismo ativo). Manifestação extraintestinal presente em 26,3%, sendo mais frequentes as manifestações articulares. Na DC, houve predomínio da classificação Montreal A2 (67,2%), L3 (62%), B1 (49,5%) e acometimento perianal em 14,1% dos casos. Na RCU predominou a classificação A2 (68,1%) E3 (53,6%). A apresentação inicial cirúrgica foi restrita aos pacientes com DC e houve necessidade de intervenção cirúrgica em 39,4% dos pacientes com

este diagnóstico. A principal cirurgia foi a fistulectomia, em 11,8% dos pacientes com DC, seguida pela colectomia em 11%. O perfil clínico dos pacientes está representado na Tabela 1.

Tabela 1-Perfil clínico dos pacientes estudados

Características	TOTAL n= 240
Idade (anos)	46,3±17,7
Sexo feminino	144 (60%)
Etnia	
Caucasiano	153 (63,7%)
Pardo	68 (28,3%)
Negro	18 (7,5%)
Amarelo	1 (0,4%)
Idade ao diagnóstico n=238	
A1 (≤16 anos)	16 (6,7%)
A2 (17-40 anos)	161 (67,6%)
A3 ≥ (41 anos)	61 (25,6%)
Histórico Familiar n=203	21 (10,3%)
1o grau	15 (7,4%)
Tabagismo n=213	50 (23,5%)
Intervalo de tempo entre sintomas e diagnóstico (anos)	1,6±3,8
Manifestação extraintestinal	63 (26,3%)
Articular	45
Dermatológica	8
Hepática	8
Uveíte	2
Apresentação Inicial n=226	
Clínica	201 (88,9%)
Cirúrgica	25 (11,1%)
Complicações n=210	54 (22,5%)
Cirurgias por DII	53 (22,1%)
Atividade Endoscópica n=159	101 (63,5%)
Atividade Clínica n=103	44 (42,7%)

Em relação ao tratamento, foi necessário uso de corticóide em 127 (52,9%), sendo que 15% no último ano. Pacientes em terapia atual com aminossalicilatos (5-ASA) somaram 39,6%, com Azatioprina (AZA) 45% (57 pacientes em monoterapia e 51 pacientes em uso de AZA associada ao anti-TNF). Quase metade dos pacientes em seguimento estão em tratamento com anti-TNF (n=108,4%), destes 52% em monoterapia. Em relação aos anti-TNFs, 52 (48%) estão em uso de Infliximabe, 51 (47%) em uso de Adalimumabe e 5 (4,6%) em uso de Certolizumabe.

Ao comparar os pacientes com DC e RCU (Tabela 2), não observamos diferenças relacionadas à sexo (p=1), idade (p=0,235), etnia, intervalo entre sintomas e diagnóstico (p=0,47), presença de histórico familiar (p=0,22), tabagismo (p=0,628) associação com MEI (p=0,561), atividade clínica (p=0,321) ou endoscópica (p=0,124).

Observado que nos pacientes com DC a apresentação inicial cirúrgica foi mais frequente (DC 22,1% x 0%, p<0,05), a taxa de complicações durante o seguimento clínico foi maior (DC 38,6% x 4,4%, p<0,05), sendo a mais frequente a obstrução intestinal. A necessidade de intervenção cirúrgica também foi mais frequente (DC 39,4% x RCU 2,6%, p<0,05). Comparando-se a terapêutica entre os grupos, não houve diferenças relacionadas à necessidade de corticoterapia no último ano (DC 12,6% x RCU 17,7%, p=0,28) e uso de azatioprina (DC 48,8% x RCU 43,4%, p=0,43). O uso atual de 5-ASA foi mais frequente no grupo com RCU (59,3% x 22%, p<0,05). Houve uma tendência de maior uso de anti-TNF nos pacientes com DC (51,18% x 38% RCU, p=0,05).

Tabela 2-Comparação pacientes DC x RCU

Características	DC (53% n=127)	RCU (47% n=113)	p valor
Idade	45,2±14,7	47,6±15,1	0,235
Sexo feminino	76 (59,8%)	68 (60%)	1
Etnia			
Caucasiano	78 (61,4%)	75 (66,4%)	
Pardo	38 (29,9%)	30 (26,5%)	
Negro	10 (7,9%)	8 (7,1%)	
Amarelo	1 (0,8%)	0 (0%)	
Idade ao diagnóstico n=125			
A1 (≤16 anos)	11 (8,8%)	5 (4,4%)	0,37
A2 (17-40 anos)	84 (67,2%)	77 (68,1%)	
A3 ≥ (41 anos)	30 (24%)	31 (27,4%)	
Histórico Familiar n=104		n=99	
1o grau	12 (11,5%)	9 (9,1%)	0,22
1o grau	10 (9,6%)	5 (5,1%)	
Tabagismo n=110		n=103	
Tabagismo	24 (21,8%)	26 (25,2%)	0,628
Intervalo de tempo entre sintomas e diagnóstico	1,8±4,0	1,4±3,7	0,47
Manifestação extraintestinal	36 (28,3%)	28 (24,8%)	0,561
Apresentação Inicial n=113			
Clínica	88 (77,9%)	113 (100%)	<0,05
Cirúrgica	25 (22,1%)	0 (0%)	
Complicações n=98		n=112	
Complicações	49 (38,6%)	5 (4,4%)	<0,05
Cirurgias por DII n=76			
Cirurgias por DII	50 (39,4%)	3 (2,65%)	<0,05
Necessidade de corticoterapia	54 (71,1%)	73 (64,2%)	0,43
Uso de corticoide no último ano	16 (12,6%)	20 (17,7%)	0,283
Uso de 5ASA	28 (22%)	67 (59,3%)	<0,05
Uso de Anti-TNF	65 (51,18%)	43 (38%)	0,05
Uso de Imunossupressor n=106		n=106	
Uso de Imunossupressor	62 (48,8%)	46 (43,4%)	0,359
Atividade Endoscópica n=103		n=56	
Atividade Endoscópica	70 (68%)	31 (55,4%)	0,124
Atividade Clínica n=57		n=46	
Atividade Clínica	27 (47,4%)	17 (37%)	0,321

Dos 240 pacientes em seguimento ambulatorial, 163 (67,9%) realizaram a PT (idade média 45,17 ± 15,4 anos).

A principal indicação para a PT foi pré tratamento com anti-TNF (n=90, 55,2%) e imunossupressor (n=53, 32,5%). As principais características dos pacientes estudados estão representadas na Tabela 3. A PT foi positiva em 21,1% (n=36/163), sendo 20,9% ILTB e 1,2% TB ativa. A média de induração foi de 12,14 mm (resultados variando de 5 a 22mm), sendo maior que 10mm em 64,7%. Houve alteração radiográfica em 14,7% dos pacientes com ILTB.

Tabela 3- Pacientes que realizaram PT

Características clínicas n=163	n(%)
Idade (anos)	45,17±15,43
Sexo n=162	
Feminino	96 (59,3)
Masculino	66 (40,7)
Etnia n=162	
Caucasiano	100 (61,7)
Pardo	49 (30,3)
Negro	12 (7,4)
Amarelo	1 (0,6)
Diagnóstico DII n=162	
Doença de Crohn	91 (56,2)
Retocolite Ulcerativa	71 (43,8)
Indicação	
Pré Anti TNF	90 (55,2)
Pré Imunossupressor	53 (32,5)
Caso novo	20 (12,3)
Prova tuberculínica (PT)	
PT > 5mm	36 (21,1)
ILTB	34 (20,9)
Tuberculose ativa	2 (1,2)

Os pacientes diagnosticados ILTB no presente estudo foram predominantemente mulheres (n=24, 70,6%), com média de tempo entre data do diagnóstico da DII à PT de 10±8,3 anos. 64,7% (n=22) são pacientes diagnosticados com CD e 73,5% (n=25) em atividade endoscópica da doença.

A profilaxia com Isoniazida foi indicada para 25 dos 36 pacientes com PT positiva, destes 24% (n=6) não completaram o tratamento (n=4 por não aderência e n=2 por efeitos colaterais) (Tabela 4). A ocorrência de efeito adversos foi de 40%, sendo a hepatotoxicidade a mais prevalente (15%, n=3) seguida de manifestações dermatológicas em 10% (n=2), intolerância gástrica em 10% (n=2) e febre em 5% (n=1). Os efeitos colaterais estão representados na Tabela 5.

Tabela 4-Pacientes com indicação de profilaxia

Profilaxia com isoniazida	
n total=25	n (%)
6 meses	19 (76)
<6 meses	5 (20)
Não adesão	3
Suspensão por efeito colateral	2
Não concordou com o tratamento	1 (4)

Tabela 5-Efeitos colaterais da Isoniazida

Efeitos colaterais com Isoniazida	n (%)
Hepatotoxicidade	3 (15)
Gastrointestinal	2 (10)
Dermatológico	2 (10)
Febre	1 (5)
Total	10 (40)

Comparando-se os grupos PT positiva e negativa (Tabela 6) não houve diferença estatística nas variáveis idade (p=0,61), gênero (p=0,34), tipo de DII (p=0,18), histórico familiar de DII (p=0,08), tabagismo (p=0,07), manifestações extraintestinais (p=1,0), atividade endoscópica (p=0,82), complicações (p=1,0) e cirurgias por DII (p=1,0). Também não houve diferenças na terapêutica: uso de corticoide (p=0,44), 5-ASA (p=0,34), imunossupressores (p=0,57) e anti-TNF (p=0,45).

Tabela 6-Comparação pacientes PT positiva e negativa

Características n (%)	Total pacientes n(%)	PT <5 mm	PT ≥ 5mm	P valor
Idade	45,17±15,43	41,18±14,56	42,52±12,60	0,61
Sexo Feminino n=162	96 (59,3)	72 (57,1)	24 (66,7)	0,341
Diagnóstico n=162				
Doença de Crohn	91 (56,2)	67 (53,2)	24 (66,7)	0,184
Retocolite Ulcerativa	71 (43,8)	59 (46,8)	12 (33,3)	
Histórico Familiar de DII n=136	15 (11)	9 (8,3)	6 (21,4)	0,083
Tabagismo n=145	39 (26,9)	26 (23)	13 (40,6)	0,069
Manifestações Extraintestinais n=162	46 (28,4)	36 (28,6)	10 (27,8)	1
Complicações n=139	36 (25,9)	28 (25,9)	8 (25,8)	1
Cirurgia por DII n=139	32 (23)	24 (22,9)	8 (23,5)	1
Uso corticoide no último ano n=128	27 (21,1)	23 (22,8)	4 (14,8)	0,438
Uso de 5-ASA n=157	64 (40,8)	52 (43)	12 (33,3)	0,339
Uso de Imunossupressor n=157	77 (49)	58 (47,5)	19 (54,3)	0,566
Uso de Anti-TNF n=162	73 (45,1)	59 (46,8)	14 (38,9)	0,451
Atividade Endoscópica n=121	87 (72)	61 (70,9)	26 (74,3)	0,825

DISCUSSÃO:

O perfil dos pacientes com DII do nosso estudo é de maioria do sexo feminino, com predomínio de caucasianos e idade média de 46 anos, conforme epidemiologia clássica, com pico de incidência das DII entre 2ª e 4ª década de vida, principalmente nesta etnia (1,8,9).

O diagnóstico de DC representou a maior parte dos casos. A maior complexidade dos casos de DC justifica o predomínio da doença no ambulatório de serviço terciário. Foram pacientes que apresentaram mais complicações e necessidade de intervenção cirúrgica. A apresentação inicial cirúrgica também foi reservada a estes pacientes.

Isto é observado devido a diferença no padrão clínico entre as duas doenças. Os portadores de RCU usualmente apresentam sintomas leves a moderados na apresentação inicial, enquanto os pacientes com DC tem clínica progressiva e podem mais comumente necessitar de intervenção cirúrgica(1). Em termos quantitativos, metade dos pacientes com DC necessitarão de intervenção cirúrgica dentro de 10 anos de diagnóstico, sendo 18 a 33% nos primeiros 5 anos de doença. Em contrapartida, 20 a 30% dos pacientes com RCU podem evoluir para tratamento cirúrgico durante o curso da doença (1,7).

Dentre os pacientes com RCU, observou-se predominância dos casos com pancolite, pacientes que necessitam de manejo mais especializado. Os pacientes que respondem à terapia com 5-ASA (sulfasalazina e/ou mesalazina) geralmente mantêm seguimento clínico em serviços de menor complexidade.

No estudo, o uso atual de 5-ASA foi mais frequente no grupo com RCU, enquanto o uso atual de anti-TNF foi mais frequente nos pacientes com DC. Com o advento dos novos fármacos, o uso dos 5-ASA ficou praticamente restrito ao tratamento da RCU leve a moderada. Por outro lado, na DC a indicação do tratamento com imunobiológicos é crescente, muitos pacientes com DC já são encaminhados após falha com outras terapêuticas (6,7).

Dos 240 pacientes estudados, 163 realizaram rastreio para ILTB. A principal indicação para a PT

em nossa casuística foi pré tratamento com anti-TNF e imunossupressor.

No ambulatório de Diarreias Crônicas da UNICAMP, o rastreio evidenciou significativa taxa de positividade da PT de 22,1% dos pacientes avaliados e concluiu uma prevalência de ILTB de 20,9% e prevalência de TB ativa de 1,2%. A prevalência de ILTB nos pacientes com DII assemelha-se à da população brasileira geral, reforçando a importância da adesão às diretrizes nacionais e internacionais em relação à pesquisa de ILTB antes da introdução de imunossupressores e imunobiológicos.

É descrita na literatura anergia nos pacientes em uso de drogas imunossupressoras, levando ao resultado falso negativo da PT (10). Apesar desse efeito negativo da imunossupressão (11), não foi evidenciada associação da terapia imunossupressora e esteroides com a positividade do teste PT em nosso estudo. Além disso, a suspensão do tratamento com esteróides e imunossupressores antes da realização do teste pode culminar em descompensação grave da doença de base (11).

A média de induração nestes pacientes está em concordância com outros dados brasileiros, em que foi encontrada média de 14,6mm com 66,7% com resultados superiores a 10mm (10).

Podem ser encontradas alterações radiológicas em 10 a 20 % dos pacientes com diagnóstico de ILTB, usualmente caracterizadas por calcificação, presença de espessamento pleural ou opacidades lineares(10,11). Dentre nossos 34 pacientes, 5 (14,7%) tiveram alteração sugestiva de TB em radiografia de tórax, necessitando investigação para TB ativa, que, em todos os casos, foi descartada pela infectologia.

A ILTB por definição é assintomática, em nosso estudo não foram demonstradas diferenças entre os grupos com PT positiva ou negativa. A quimioprofilaxia com Isoniazida 300mg por dia por 6 meses foi indicada aos pacientes com PT com induração ≥ 5 mm antes da introdução de Anti-TNF, excluída possibilidade de infecção ativa.

Apesar do tratamento da ILTB reduzir o risco de adoecimento por TB ativa em 60 a 90%, o

tratamento correto da ILTB ainda é um desafio(5). Um quarto dos pacientes não completou o tratamento, taxa semelhante à descrita por outros autores (variando entre 21,9 e 37,1%)(10). A prevalência de efeitos adversos foi alta e chegou a 40%, sendo a hepatotoxicidade o principal efeito colateral, indicando que a monitorização da função hepática e transaminases é fundamental.

CONCLUSÕES:

Os pacientes são principalmente mulheres jovens caucasianas. A DC está mais relacionada a indicação de tratamento cirúrgico e complicações da DII. Atualmente a terapêutica com 5-ASA é mais utilizada nos pacientes com RCU e a terapia com anti-TNF nos pacientes com DC. A ILTB foi diagnosticada em um quinto dos pacientes portadores de DII. Não houve diferenças entre os grupos com PT positiva e negativa. Houve alta prevalência de efeitos colaterais com a isoniazida e um quarto dos pacientes não completou a quimioprofilaxia.

BIBLIOGRAFIA:

1. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 13];44(4):673–92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454317301045>
2. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:1–15.
3. Abreu C, Afonso J, Dias CC, Ruas R, Sarmiento A, Magroc F. Serial tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients receiving anti-TNF α therapy. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(10):1223–9.
4. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2014;8(6):443–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
5. Brasil. Ministério da saúde. secretaria de Vigilância em saúde. departamento de Vigilância das doenças transmissíveis. Manual de para o Controle da Tuberculose. 2nd ed. Brasilia; 2019. 25–363 p.
6. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* [Internet]. 2018;64(2):20–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
7. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,. *Disease-a-Month* [Internet]. 2019;65(12):100851. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>
8. Cardoso IP, De Almeida NP, Gotardo DR, Cardeal M, Santana GO. Tuberculin skin testing in inflammatory bowel disease patients from an endemic area of Brazil. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2014;18(1):60–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.05.008>
9. Taxonera C, Ponferrada Á, Bermejo F, Riestra S, Saro C, Martín-Arranz MD, et al. Early tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory Bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(7):792–800.
10. Lopes Diana Maria de Almeida, Pinheiro Valéria Goes Ferreira, Monteiro Helena Serra Azul, Queiroz José Ajax Nogueira, Madeira Lucivaldo dos Santos LMM de A. Diagnóstico e tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e uso de imunobiológicos inibidores do TNF- α . *J bras pneumol*. 37(3):308–16.
11. Akyuz F, Cavus B, Iliaz R, Soyer OM, Ormeçi A, Evirgen S, et al. Inflammatory bowel disease and mycobacteria: how much can we trust isoniazid prophylaxis during antitumor necrosis factor therapy? *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Apr 5 [cited 2019 May 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30964811>