

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL



---

“INTERFERÊNCIA DO METOTREXATO SOBRE OS TESTES DE TRIAGEM DE  
TUBERCULOSE LATENTE E SUA RELAÇÃO COM A ATIVIDADE CLÍNICA,  
INFLAMATÓRIA E IMUNOLÓGICA DA PSORÍASE.”

---

TESE DE DOUTORADO

Autora: Vanessa Lucília Silveira de Medeiros

Orientadora: Prof. Dra. Vera Magalhães da Silveira

Coorientadora: Prof. Dra. Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

RECIFE 2018

“INTERFERENCIA DO METOTREXATO SOBRE OS TESTES DE TRIAGEM DE TUBERCULOSE E SUA RELAÇÃO COM A ATIVIDADE CLÍNICA, INFLAMATÓRIA E IMUNOLÓGICA DA PSORÍASE.”

Tese de doutorado apresentada a banca examinadora do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor.

**Orientadora:** Prof. Dra. Vera Magalhães da Silveira

**Coorientadora:** Prof. Dra Líbia Cristina Rocha Vilela Moura

Recife/PE

2018

Catálogo na fonte:  
bibliotecário: Aécio Oberdam CRB4:1895

M488i Medeiros, Vanessa Lucília Silveira de.  
Interferência do metotrexato sobre os testes de triagem de tuberculose e sua relação com a atividade clínica, inflamatória e imunológica da psoríase / Vanessa Lucília Silveira de Medeiros. – Recife: o autor, 2018.  
122 f.; il; 30 cm.

Orientadora: Vera Magalhães da Silveira.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências da Saúde. Programa de pós-graduação em medicina tropical.  
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Tuberculose latente. 2. Teste tuberculínico. 3. Testes de liberação de interferon-gamma. 4. Psoríase. I. Silveira, Vera Magalhães da (orientadora). II. Título.

616 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS 2018 - 079)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

---

**VANESSA LUCÍLIA SILVEIRA DE MEDEIROS**

**INTERFERÊNCIA DO METOTREXATO SOBRE OS TESTES DE TRIAGEM DE  
TUBERCULOSE LATENTE E SUA RELAÇÃO COM A ATIVIDADE CLÍNICA  
INFLAMATÓRIA E IMUNOLÓGICA DA PSORÍASE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Medicina Tropical.

**Aprovada em: 22/02/2018.**

**BANCA EXAMINADORA:**

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Valdênia Maria Oliveira de Souza (Examinadora Interna)  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo (Examinador Externo)  
Instituto Aggeu Magalhães (FIOCRUZ)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Márcia Almeida Galvão Teixeira (Examinadora Externa)  
Universidade de Pernambuco (UPE)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Silvana Maria de Moraes Cavalcanti (Examinadora Externa)  
Universidade de Pernambuco (UPE)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Matilde Campos Carréra (Examinadora Externa)  
Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP)

Dedico essa tese a minha amada mãe, Marilúcia Simões Silveira, que segurou minha mão o quanto pode na jornada da vida (*in memoriam*) e a minha doce filha Sophie Silveira de Medeiros que me deu forças para seguir adiante.

## AGRADECIMENTOS

*Podemos chamar o outro de amigo quando confiamos a ele nossas ideias.*

*Santo Agostinho*

Ao meu marido, Rodrigo Castro de Medeiros, que compartilha comigo o apreço pelo conhecimento.

Ao meu irmão, Eduardo Brindizi Simões Silveira, doutor em filosofia, que me inspira a ir mais longe.

Ao meu pai, José Orlando Silveira, que me ensinou a ter perseverança e persistência.

A minha orientadora Dra. Vera Magalhães da Silveira, por ser uma mentora e me permitir desenvolver minhas habilidades.

A Dra. Líbia Cristina Souza pelo acolhimento nos momentos de dificuldade.

A Prof. Dra. Lílian Lapa Montenegro, Fabiana Fulco, Yuri e a equipe do Laboratório de imunoepidemiologia do departamento de Imunologia do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM)-Fiocruz por terem aberto as portas para que essa pesquisa se realizasse.

A Prof. Dra. Valdênia Souza e a Maria da Conceição Silva e toda a equipe laboratório de Imunopatologia Keizo Asami-LIKA pela presteza e envolvimento com o projeto.

Ao Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves de Lima Neto pelo auxílio no teste tuberculínico e cujas fotos enriqueceram esse trabalho.

A Dra. Carolina Chacon e Rui do rego Barros pelo encaminhamento de pacientes para a pesquisa.

Aos Enfermeiros do ambulatório de doenças infecto-parasitárias Roque, Elizangela, Cleuma e Yane pela amizade e pela colaboração no atendimento dos pacientes.

Aos queridos pacientes que se doaram para a realização dessa pesquisa.

*Às vezes tudo se ilumina de uma intensa irrealidade e é como se agora este pobre, esse único,  
esse efêmero instante, estivesse pintado numa tela, sempre....*

Mário Quintana

## RESUMO

Não é estabelecido se o teste tuberculínico (TT) ou o Ensaio de Liberação de Interferon-Gama (IGRA) são afetados pelo metotrexato (MTX), fatores clínicos, demográficos e inflamatórios. Verificar em pacientes com psoríase provenientes de área endêmica para de tuberculose (TB) se o MTX afeta o TT ou o IGRA e verificar a associação dos resultados dos testes com fatores clínicos, demográficos, inflamatórios e imunológicos. Estudo quasi-experimental, auto-controlado, associado a uma coorte. Foram determinadas a concordância do TT e IGRA separadamente, e entre eles, antes após o tratamento com metotrexato por 12 semanas. Foi verificada a associação entre os testes positivos e negativos com marcadores inflamatórios, características clínicas e demográficas dos pacientes. O TT apresentou maior concordância ( $\kappa = 0.46/0,57$ ) do que o IGRA ( $\kappa = 0.34/0,27$ ). O IGRA apresentou mudanças aleatórias não relacionadas a imunossupressão ( $p = 0,135$ ). Antes do tratamento, IGRA positivos foram associados com maiores níveis de velocidade de hemossedimentação (VHS) ( $p = 0,038$ ). O TT apresentou aumento significativo no número de testes positivos após o tratamento ( $p = 0,037/0,032$ ). O interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) aumentou após o tratamento ( $p = 0,005$ ) e houve uma tendência a maiores níveis de IFN- $\gamma$  nos TT positivos ( $p = 0,072$ ). Não houve diferença na concordância ( $\kappa = 0.34/0.32$ ) e na discordância ( $p = 1/0,289$ ) entre o IGRA e o TT antes e após o tratamento. O IGRA mudou independente da imunossupressão. Os maiores níveis de VHS encontrados nos IGRA positivos podem refletir uma parte da via T helper 1. As conversões do TT podem ter sido influenciadas pelo aumento do IFN- $\gamma$  decorrente do tratamento com MTX. Nenhum dos testes foi superior na triagem de TBL. Usar o IGRA como teste confirmatório nos casos com TT indeterminados pode ser uma estratégia efetiva.

**Palavras-chave:** Tuberculose latente. Teste Tuberculínico. Testes de Liberação de Interferon-gama. Psoríase.

## ABSTRACT

It is not established whether the results of tuberculin skin test (TST) or interferon-gamma release assay (IGRA) are affected by methotrexate (MTX), clinical, inflammatory or immunological influences. Determine whether MTX affects TST or IGRA results in a tuberculosis (TB)-endemic area and to investigate the association of the test results with clinical, demographic, inflammatory and immunological factors. A self-controlled quasi-experimental study was conducted. The concordance of TST and IGRA and between the tests was determined before and after 12 weeks of MTX administration. Associations between positive/negative tests and inflammatory, demographic and clinical characteristics were investigated. TST presented greater agreement ( $\kappa = 0.46/0.57$ ) than IGRA ( $\kappa = 0.34/0.27$ ), which changed randomly ( $P = 0.135/1$ ). Positive IGRA before treatment was associated with higher erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels ( $P = 0.038$ ). The TST become significantly positive on the second test ( $P=0.037/0.032$ ). Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) increased after treatment ( $P = 0.005$ ). IFN- $\gamma$  tended to be higher in patients with a positive TST. There was no difference in agreement ( $\kappa = 0.34/0.32$ ) and in disagreements ( $P = 1/0.289$ ) between IGRA and TST results before and after MTX treatment. IGRA results changed independent of immunosuppression. The association between positive IGRA and ESR may reflect part of T helper-1 pathway. The TST conversions may be related to IFN- $\gamma$  elevation due to MTX treatment. None of the test was superior in TBLI screening. Using IGRA as a confirmatory test in cases of indeterminate TST results may be an effective strategy.

**Key words:** Latent tuberculosis infection. Methotrexate. Tuberculin skin test. Interferon-gamma Release Tests. Psoriasis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Psoríase palmo-plantar .....	Pg 22
<b>Figura 2</b>	Psoríase pustulosa.....	Pg 23
<b>Figura 3</b>	Psoríase eritrodérmica .....	Pg 23
<b>Figura 4</b>	Psoríase ungueal .....	Pg 24
<b>Figura 5</b>	Modelo do estudo .....	Pg 54
<b>Figura 6</b>	Sequência de coleta do QuantiFERON Gold: tubo cinza , tubo vermelho e o tubo roxo.....	Pg 62
<b>Figura 7</b>	Fluxograma das principais fases da coleta de dados da pesquisa.....	Pg 64

### Figuras do artigo 1

<b>Figura 1</b>	Testes tuberculínicos positivos antes e após 12 semanas de tratamento com metotrexate.....	pg 72
<b>Figura 2</b>	Testes tuberculínicos inicialmente negativos e positivos após 12 semanas de tratamento com metotrexate.....	Pg 72

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Critérios CASPAR para identificação de artrite psoriática em pacientes com psoríase.....Pg 29
- Tabela 2** Nome, mecanismo de ação e percentual de melhora dos medicamentos imunobiológicos disponíveis ..... Pg 39
- Tabela 3** Índice de *Kappa entre* os testes de triagem de TBL e grau de concordância pelo estudo realizado.....Pg 48
- Tabela 4** Justificativas para a discordância entre IGRA e TT conforme o autor .....Pg 49
- Tabela 5** Definição e categorização das variáveis analíticas..... Pg 57
- Tabela 6** Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores clínico-epidemiológicos.....Pg 58
- Tabela 7** Critério de interpretação do QuantiFERON conforme orientação do fabricante e validado pelo CDC (2010) ..... Pg 63

### Tabelas do artigo 1

- Tabela 1** Descrição das características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo.....Pg 70
- Tabela 2** Resultados dos TST e dos IGRAS antes e após 12 semanas de tratamento com MTX.....Pg 71
- Tabela 3** Avaliação da concordância do TST e IGRA antes e após o tratamento .....Pg 74
- Tabela 4** Diferença entre PCR, VHS, INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  antes e após 12 semanas de tratamento com MTX.....Pg 75

<b>Tabela 5</b>	Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do Teste tuberculínico antes do tratamento.....Pg 76
<b>Tabela 6</b>	Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do Teste tuberculínico após o tratamento com MTX.....Pg 77
<b>Tabela 7</b>	Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do IGRA antes do tratamento.....Pg 78
<b>Tabela 8</b>	Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do IGRA após o tratamento..... Pg 79

## **Tabelas do artigo 2**

<b>Tabela 1</b>	Média e mediana das características clínicas e demográficas..... Pg 89
<b>Tabela 2</b>	Resposta inicial sustentada ao MTX pelas as características clínicas e demográficas categorizadas de pacientes com psoríase.....Pg 90
<b>Tabela 3</b>	Resposta inicial sustentada ao MTX de acordo com a redução de PASI em 12 semanas de tratamento e com o PCR e VHS antes e após o tratamento.....Pg 92
<b>Tabela 4</b>	Resposta inicial sustentada ao MTX pelas médias/medianas das características demográficas, clínicas e laboratoriais pacientes com psoríase.....Pg 93

## LISTA DE ABREVIATURAS

BCG	Bacilo Calmette-Guérin (BCG)
BSA	Body surface area
CASPAR	Classification of psoriasis arthritis
CCHCR1	Coiled-Coil Alpha-Helical Rod Protein 1
DLQI	Dermatology life quality index
ESR	Eritrocyte sedimentation rate
G-CSF	Estimulador de colônia de granulócito
GROA	oncogene A relacionado ao crescimento
HLA	Antígeno leucocitário humano
<i>ICAM</i>	Molécula de adesão intercelular
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
IGRA	Ensaio de liberação de interferon-gama
IL	Interleucina
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
LTBI	Latent tuberculosis infection
MCP-1	Proteína de quimiotaxia de monócitos
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade
MTX	Metotrexate
NAPSI	Nail psoriasis severity index
PASI	psoriasis area and severity index
PGA	Physician global assesment
PCR	Proteína C reativa
Rx	Radiografia
TB	Tuberculose
TBL	Tuberculose latente
Th	T helper
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral Alfa
TST	Tuberculin skin test
TT	Teste tuberculínico
VCAM	Proteína de adesão celular vascular
VHS	Velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>20</b>
2.1 <i>INTRODUÇÃO.....</i>	20
2.2 <i>A PSORÍASE.....</i>	21
<b>2.2.1 Quadro clínico .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.2 Fisiopatologia.....</b>	<b>25</b>
<b>2.2.3 Principais métodos de avaliação de gravidade .....</b>	<b>26</b>
2.2.3.1 <i>PASI-psoriasis area and severity index.....</i>	26
2.2.3.2 <i>BSA - Body surface area.....</i>	27
2.2.3.3 <i>PGA- Physician global assesment.....</i>	28
2.2.3.4 <i>NAPSI –Nail psoriasis severity index .....</i>	28
2.2.3.5 <i>Critério CASPAR.....</i>	28
2.2.3.6 <i>DLQI-Dermatology life quality index .....</i>	29
<b>2.2.4 Tratamento .....</b>	<b>30</b>
2.2.4.1 <i>Tratamento tópico .....</i>	30
2.2.4.2 <i>Tratamento sistêmico.....</i>	32
2.2.4.2.1 <i>FOTOTERAPIA.....</i>	32
2.2.4.2.2 <i>ACITRETINA.....</i>	33
2.2.4.2.3 <i>CICLOSPORINA.....</i>	34
2.2.4.2.4 <i>METOTREXATE .....</i>	34
2.2.4.2.5 <i>IMUNOBIOLÓGICOS.....</i>	39
2.3 <i>TRATAMENTO DA PSORÍASE E TUBERCULOSE.....</i>	40

<b>2.3.1</b>	<b>Terapia convencional e reativação de tuberculose latente.....</b>	<b>41</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Imunobiológicos e reativação de tuberculose latente.....</b>	<b>43</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Diagnóstico de tuberculose latente em pacientes com psoríase.....</b>	<b>44</b>
2.3.3.1	<i>Teste tuberculínico (TT).....</i>	44
2.3.3.2	<i>Ensaio de liberação de interferon-gamma (IGRA) .....</i>	47
2.3.3.3	<i>Fatores de interferência sobre os testes de triagem de tuberculose.....</i>	49
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>52</b>
3.1	<i>OBJETIVO GERAL.....</i>	52
3.2	<i>OBJETIVO ESPECÍFICO.....</i>	52
3.3	<i>OBJETIVO SECUNDÁRIO .....</i>	53
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>54</b>
4.1	<i>DESENHO DO ESTUDO.....</i>	54
4.2	<i>LOCAL DO ESTUDO.....</i>	54
4.3	<i>POPULAÇÃO DA PESQUISA.....</i>	55
4.3.1	<b>População alvo.....</b>	<b>55</b>
4.3.2	<b>Tipo de amostra e definição do tamanho da amostra.....</b>	<b>55</b>
4.4	<i>CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....</i>	56
4.4.1	<b>Critério de inclusão .....</b>	<b>56</b>
4.4.2	<b>Critério de exclusão .....</b>	<b>56</b>
4.5	<i>DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....</i>	57
4.5.1	<b>Variáveis analíticas independentes e dependentes .....</b>	<b>57</b>
4.5.2	<b>Variáveis clínico-demográficas .....</b>	<b>58</b>
4.6	<i>MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS.....</i>	60
4.6.1	<b>Seleção e inclusão de casos .....</b>	<b>60</b>

<b>4.6.2 Avaliação clínica .....</b>	<b>60</b>
<b>4.6.3 Técnicas laboratoriais .....</b>	<b>61</b>
<i>4.6.3.1 QuantiFERON TB-GOLD .....</i>	<b>62</b>
<i>4.6.3.2 Citocinas.....</i>	<b>64</b>
<i>4.6.3.3 Teste tuberculínico .....</i>	<b>64</b>
<b>4.6.4 Análise estatística dos dados .....</b>	<b>65</b>
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>66</b>
<i>5.1 TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA (IGRA) OU TESTE TUBERCULÍNICO (TT): ALGUM DOS TESTES É MELHOR PARA DETERMINAR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE METOTREXATO? UM ESTUDO DE INTERVENÇÃO.....</i>	<b>66</b>
<i>5.2 FATORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS PREDITIVOS DE RESPOSTA SUSTENTADA INICIAL AO METOTREXATO EM PACIENTES COM PSORÍASE.....</i>	<b>87</b>
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>99</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DOS DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....</b>	<b>113</b>
<b>APÊNDICE B - FICHA DE COLETA PARA CÁLCULO DO PASI.....</b>	<b>114</b>
<b>APÊNDICE C - FICHA DE COLETA DOS DADOS LABORATORIAIS .....</b>	<b>115</b>
<b>ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO ARTIGO .....</b>	<b>116</b>
<b>ANEXO B - COMPROVANTE SUBMISSÃO ARTIGO 2 .....</b>	<b>117</b>
<b>ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>118</b>
<b>ANEXO D - APROVAÇÃO PELO CEP .....</b>	<b>120</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) para tratamento dos pacientes portadores de psoríase aumenta em 25 vezes o risco de desenvolver tuberculose (TB) em relação aos que não recebem essas medicações (SOLOVIC, 2013). Por isso, os consensos atuais preconizam a realização de triagem para tuberculose latente (TBL) com teste tuberculínico (TT) antes de iniciar o uso dos medicamentos bloqueadores do TNF- $\alpha$  (DAUDEN *et al.*, 2016; CONSENSO..., 2012; COMISSÃO..., 2009; GRUPO..., 2002).

No entanto, a aplicação do TT em pacientes portadores de psoríase pode apresentar problemas. De um lado existem relatos de testes com resultados falso-negativos, sendo questionado se esses seriam devido à imunossupressão, anergia ou erros técnicos. Nestes casos os pacientes foram autorizados a utilizar os bloqueadores do TNF- $\alpha$  e desenvolveram TBL. (FORTALEZA *et al.*, 2008; GOUJON *et al.*, 2010; SHAIKHA *et al.*, 2012; ABREU *et al.*, 2013; YOO *et al.*, 2014). De outro lado, o TT apresenta maior frequência de resultados positivos e fortes reatores nessa população em relação aos controles, de modo a aumentar o número de pacientes submetidos desnecessariamente à terapêutica de quimioprofilaxia antituberculosa (TISIURI *et al.*, 2009; BASSUKAS *et al.*, 2011).

Até o momento não foram definidos os fatores causais responsáveis pelo aumento da frequência de resultados positivos nos TT observado nos portadores de psoríase. Uma das hipóteses sugere a ativação imunológica das vias Th1 e Th17 pela doença (LIMA *et al.*, 2011; KARATAS *et al.*, 2016), no entanto, não há na literatura estudos que tenham avaliado a relação entre o resultado do TT e os níveis das citocinas envolvidas nas vias comuns à psoríase e tuberculose.

Diversos estudos têm avaliado se o teste do ensaio de liberação de interferon- $\gamma$  (IGRA) não poderia substituir o uso do TT na triagem de TBL em pacientes portadores de psoríase sob alegação de maiores sensibilidade e especificidade do IGRA (BELO *et al.*, 2014). Contudo, os estudos que avaliaram o IGRA observaram queda de concordância nos pacientes com psoríase em relação aos controles em psoríase (LAFFITTE *et al.*, 2009; LIMA, 2013). Foi então questionado se o motivo seria a interferência da própria doença sobre os testes (LAFFITTE *et al.*, 2009; LIMA *et al.*, 2011), da imunossupressão (BARTALEZZI *et al.*, 2009; RAMOS *et al.*, 2013; CONSTANTINO *et al.*, 2013, HELWIG *et al.*, 2012; CHIU; HSUEH; TSAI, 2011) ou fatores epidemiológicos como idade (TAVAST *et al.*, 2012), contato com o gado (RAMOS *et*

*al.*, 2013; LAFFITTE *et al.*, 2009) e vacinação com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (SAUZULLO *et al.*, 2013; LAFFITTE *et al.*, 2009).

O teste possivelmente afetado pela imunossupressão também é alvo de controvérsia. Alguns estudos encontraram que a imunossupressão afetou os resultados do IGRA (BARTALEZZI *et al.*, 2009; RAMOS *et al.*, 2013; CONSTANTINO *et al.*, 2013, HELWIG *et al.*, 2012;), enquanto outros o TT (TAVAST *et al.*, 2012) e existem ainda o que não encontraram influência sobre ambos os testes (MARTYN-SIMMONS *et al.*, 2012; ; LATORRE *et al.*, 2014;). Como muitos pacientes com psoríase realizam a triagem de TB utilizando um imunossupressor, mais frequentemente o metotrexato (MTX) (DAUDÉN *et al.*, 2016), se torna importante elucidar se a imunossupressão interfere sobre os testes de triagem de TBL.

Existem vários motivos para a questão não ter sido elucidada. A maioria desses estudos avaliando o efeito da imunossupressão são retrospectivos e avaliam indivíduos diferentes, com doenças variadas, heterogêneos em relação à vacinação para BCG e região geográfica de origem. (BARTALEZZI *et al.*, 2009; TAVAST *et al.*, 2012; RAMOS *et al.*, 2013), fatores que podem influenciar nos resultados dos testes (CONSTANTINO *et al.* 2013; RAMOS *et al.*, 2013;). Além disso, em alguns trabalhos os IGRAS indeterminados são excluídos, criando um viés na análise dos dados (MARTYN-SIMMONS *et al.*, 2012; CONSTANTINO *et al.* 2013).

A busca de fatores que poderiam interferir com o impacto da imunossupressão como o grau de controle clínico, variação nos marcadores inflamatórios e imunológicos receberam pouca atenção até o momento. Do ponto de vista imunológico, Sauzullo e cols. (2013) em estudo analisando o comportamento dos IGRA em pacientes utilizando bloqueador de TNF- $\alpha$  descreveu redução *in-vitro* de interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) específico para TB inversamente proporcional aos níveis da medicação.

Em relação à atividade inflamatória, Constantino e cols. (2013) encontraram associação entre IGRA indeterminados e altos níveis de proteína C-reativa (PCR) em artrite reumatoide, não existindo avaliação semelhante para a psoríase. A relação dos testes com a atividade clínica da doença mensurada pela variação no escore do PASI (psoriasis área and severity index) não foi avaliada até o momento.

Portanto, faltam estudos prospectivos, incluindo somente pacientes com psoríase, com o mesmo perfil vacinal para BCG e provenientes da mesma região geográfica, que comparem os resultados dos testes antes e a após a imunossupressão no mesmo indivíduo e que avaliem se há correlação desses resultados com a atividade clínica e imunológica da doença.

Os resultados do estudo ajudarão a esclarecer melhor as limitações e possíveis vieses dos testes de triagem de tuberculose em pacientes com psoríase que vivem em locais com alta probabilidade de contato com a tuberculose.

## 2 DESENVOLVIMENTO

### 2.2 INTRODUÇÃO

A psoríase e a tuberculose parecem se tratar de doenças diametralmente opostas. No entanto as duas compartilham a via Th1, que incluem o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina (IL) 1 e 6. (WALLIS, 2007; SOLOVIC *et al.*, 2010)

A proteção mediada pela resposta Th1 contra as infecções por micobactérias envolve a formação de granulomas pela ativação crônica de monócitos e macrófagos que adquirem a capacidade bactericida.

O TNF- $\alpha$  e o IFN- $\gamma$  atuam na contenção da infecção pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb). Eles são co-estimuladores de células T; ativadores da atividade antimicrobiana de macrófagos e indutores do recrutamento e organização de células mononucleares, que irão formar o granuloma de contenção da micobactéria (OLLERO *et al.*, 2007). Na psoríase eles induzem, conjuntamente à IL 17, a ativação dos queratinócitos, que liberarão novas citocinas, perpetuando o processo inflamatório. (NESTLE *et al.*, 2009).

O bloqueio do TNF- $\alpha$  por novos medicamentos promoveu uma revolução no tratamento da psoríase, sendo possível a partir de então estabelecer protocolos de tratamento, metas terapêuticas e consequentemente melhorar a qualidade de vida do doente (CONSENSO ...2012). No entanto, por bloquear um dos principais fatores de manutenção do granuloma, o uso de medicamentos bloqueadores do TNF- $\alpha$  levou ao aumento de casos de reativação de tuberculose latente (TBL) na fase pós-comercialização (CDC...2004).

Esse fato deu início a obrigatoriedade de triagem de TBL para todos os pacientes que iriam utilizar o bloqueador de TNF- $\alpha$  pelo Teste Tuberculínico (TT). Entretanto, a triagem também apresentou falhas, sendo necessário aprimorar ao máximo o diagnóstico de TBL para evitar que o tratamento da psoríase trouxesse morbidade ao paciente (GOUJON *et al.*, 2010; DOHERTY *et al.*, 2008).

O uso de novos testes de triagem conhecidos ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA) pareceu promissor. Porém a possibilidade de interferência da imunossupressão e de outros possíveis fatores clínico-laboratoriais começaram a ser investigados e passou a ser

questionado se o teste realmente seria superior ao TT (BARTALEZZI *et al.*, 2009; CONSTANTINO *et al.*, 2013, HELWIG *et al.*, 2012;).

## 2.2 A PSORÍASE

### 2.2.1 Quadro clínico

A psoríase é uma doença crônica que interfere diretamente na qualidade de vida do doente. Acomete de 1 a 2 % da população mundial e pode surgir em qualquer idade, com um pico entre 15 e 35 anos, e afeta igualmente ambos os sexos (GUDJONSSON, ELDER, 2007)

A lesão elementar da psoríase é uma placa avermelhada (eritematosa) com escamas prateadas na superfície bem delimitada em relação à pele normal (GRIFFITHS, BARKER, 2007). O grau de eritema, descamação e infiltração varia conforme do tipo de apresentação clínica e de paciente para paciente dentro da mesma apresentação. As lesões são simétricas, bilaterais e podem acometer além da pele de áreas extensoras o couro cabeludo, dobras, genitais e unhas (GRIFFITHS, BARKER, 2007).

A psoríase é classificada em subtipos conforme aspectos clínicos da lesão, entretanto é frequente a sobreposição entre eles e pode ocorrer mudança de forma ao longo do tempo (GRIFFITHS, BARKER, 2007; LANGLEY *et al.*, 2010). As formas de psoríase são (VAN DE KERKHOF, 2003; CONSENÇO ..., 2012):

Psoríase em Placas: Forma clássica de placas eritemato-descamativas que acometem áreas extensoras. É a apresentação mais frequente, estando presente em 80 % dos casos. Pode ser localizada, mais frequentemente nos joelhos, cotovelos e couro cabeludo ou acometer grande área da superfície corporal (GRIFFITHS *et al.*, 2007; VAN DE KERKHOF, 2003;).

Psoríase Gutata: Pequenas placas arredondadas com escamas finas, eritema variando de leve a vermelho vivo, e distribuição difusa. Acomete preferencialmente crianças e pode ter quadro cíclico, com crises desencadeadas por infecções estafilocócicas de orofaringe (TELFER *et al.*, 1992).

Palmo-plantar: doença limitada à região palmar, plantar ou ambas. Mais frequente em mulheres pós-menopausa. A pele apresenta um eritema leve, difuso que não atinge o dorso das mãos/pés. Conjuntamente ocorrem áreas localizadas de hiperqueratose (espessamento da pele) que fissuram e provocam dor. Apesar de localizado pode ser quadro extremamente limitante (GRIFFITHS *et al.*, 2007; VAN DE KERKHOF, 2003).

**Figura 1:** Psoríase palmo-plantar



Fonte: o autor

Psoríase Pustulosa: Lesões apresentam placas com pouca ou quase nenhuma descamação, eritema mais vivo e presença de pústulas assépticas na borda da lesão. Pode ocorrer de forma localizada 1) nas mãos e pés (pustulose palmo-plantar) 2), na ponta dos dedos acompanhada de artrite destrutiva das falanges distais (acrodermatite contínua de Hallopou), ou generalizada 1) com febre e alterações sistêmicas desencadeada pela suspensão de corticoide (von Zumbuch) 2) desencadeada por gestação ou hipocalcemia (Impetigo herpertiforme) (GRIFFITHS *et al.*, 2007; VAN DE KERKHOF, 2003;).

**Figura 2:** Psoríase Pustulosa



Fonte: O autor.

Psoríase Eritrodérmica: Eritema e descamação acometem mais de 80 % da pele. O quadro pode ser 1) agudo: desencadeado por gatilhos como suspensão de corticoide sistêmico, uso de lítio e infecções ou 2) crônico: por aparecimento insidioso, mais comum em idosos, ou disseminação progressiva das placas após perda de resposta aos tratamentos (GRIFFITHS *et al.*, 2007; VAN DE KERKHOF, 2003;).

**Figura 3.** Psoríase eritrodérmica



Fonte: O autor.

Psoríase Invertida: Lesões presentes nas axilas, virilha, sulco interglúteo e genitais externos. Geralmente a descamação é pouco visível e o eritema é róseo. Pode ser confundida com dermatite de contato, intertrigo ou eritrasma (Consenso..., 2012; VAN DE KERKHOF, 2003).

Psoríase Ungueal: Ocorre quando a doença atinge a matriz ou leito ungueal. No primeiro tipo são vistos pontos atróficos (Pits) ou estrias escuras (hemorragia em estilhaço), no segundo corre descolamento, manchas amareladas (mancha de óleo) ou hiperqueratose subungueal simulando onicomicose. A presença de lesões ungueais assim como de couro cabeludo foi associada a um aumento de frequência de artrite e formas graves, sendo preditores de um processo inflamatório mais intenso (GRIFFITHS *et al.*, 2007).

**Figura 4.** Psoríase ungueal



Fonte: O autor.

Artrite psoriática: Acomete cerca de 10 a 40 % dos pacientes com psoríase. Pode se manifestar na forma de artrite clássica com inflamação exuberante ou como entesite, na qual há inflamação das enteses, locais de inserção dos tendões. Nessa forma os pacientes muitas vezes sentem dor ao movimento, lembrando um quadro de tendinite. Pacientes com acometimento de extensa região corpórea, unhas, couro cabeludo, e história familiar de artrite psoriática têm maior tendência ao desenvolvimento de artrite. Geralmente o acometimento de pele precede ou acompanha o articular e suas gravidades não estão relacionadas. A principal característica da Artrite psoriática é a destruição das articulações, produzido deformidades e incapacitando o doente (WILSON *et al.*, 2009).

## 2.2.2 Fisiopatologia

Até o início desse século a psoríase era considerada uma doença exclusivamente cutânea, na qual ocorria um aumento da velocidade de divisão do queratinócito e por isso era classificada como distúrbio da queratinização. Os avanços nas pesquisas permitiram identificar que o problema decorre de eventos imunológicos, sendo, portanto, atualmente classificada como doença inflamatória imunomediada (NICKOLOFF, NESTLE, 2004).

Para desenvolver psoríase é necessária uma base genética com a presença dos loci PSOR 1 a 9. O locus PSOR 1, que está presente entre 30 a 50 % dos pacientes com psoríase e nele existem 3 genes codificadores de proteína implicados na doença: o HLA-Cw6 que codifica a proteína da classe 1 de MHC, o Coiled-Coil Alpha-Helical Rod Protein 1 (CCHCR1), variação WW e CDSN, e alelo variante 5 que codificam a corneodesmosina, presente na camada granulosa. Na psoríase ocorre aumento da expressão desses genes com aumento das proteínas de adesão epidérmica, fazendo com que as células da pele não consigam se desprender livremente. Isso clinicamente é percebido pela visualização de escamas, que nada mais são do que células aderidas (SUOMELA *et al.*, 2007).

Fatores ambientais como drogas (TSANKOV *et al.*, 2000), outras doenças inflamatórias, síndrome metabólica (NICKOLOFF *et al.*, 2004), fumo (SETTY *et al.*, 2007), trauma físico e psicológico (EYRE *et al.*, 1982) e infecções (GUDJONSSON *et al.*, 2003) criam estímulos sobre o ceratinócitos de indivíduos predispostos que liberam complexos de DNA. Esses complexos estimulam células dendríticas a produzirem interleucina 1- $\beta$  (IL1-  $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6) e TNF- $\alpha$ . As citocinas ativam novas células dendríticas dérmicas que migram até os linfonodos onde estimulam as células T nativas a se diferenciarem nas linhagens Th1 sob ação da interleucina 12 (IL-12) e Th17 pela ação da interleucina 23 (IL-23). (KRYCZEK *et al.*, 2008; NESTLE *et al.*, 2009).

Os linfócitos efetores então migram para os tecidos onde tanto estimulam, quanto produzem mediadores inflamatórios, fatores de crescimento, citocinas e a moléculas de adesão. Os Linfócitos Th1 produzem IFN-gama, TNF-alfa e IL-2 que estimulam a liberação de óxido nítrico, IL-8, MIG, IP-10, ICAM-1 e VCAM-1 (NESTLE *et al.*, 2009; MATTOZZI, 2013). Ao mesmo tempo os Linfócitos Th17 conjuntamente à IL-22, IL23 e ao TNF- $\alpha$  estimulam a produção de proteína de quimiotaxia de monócitos (MCP-1), oncogene A relacionado ao

crescimento (Groa), estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), prostaglandina E2, Moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e interleucinas (IL-6 e IL-8, IL-10) (AGGARWAL, GURNEY, 2002; WILSON *et al.*, 2007;)

O resultado da presença dessas moléculas no tecido é ativação e proliferação dos queratinócitos. Os queratinócitos ativados se tornam hiperplásico, aumentam a velocidade de divisão celular e conseqüentemente a expressão de IL-23, IL17 e IL22 que ativarão células dendríticas, macrófagos e linfócitos. Esse por sua vez produzirá TNF- $\alpha$ , que reiniciará e perpetuará o ciclo imunológico (ALBANESI *et al.*, 2007; BALATO 2012).

### 2.2.3 Principais métodos de avaliação da gravidade da psoríase

Para tratar uma doença é preciso quantificar sua gravidade e estabelecer metas. Pelo fato das medicações sistêmicas utilizadas para tratar psoríase não serem inócuas e para se evitar critérios subjetivos foram criados métodos de avaliação da gravidade específicos para a doença. Esses métodos além de ajudarem no direcionamento do tratamento, permitem que o mesmo paciente possa ser avaliado em períodos distintos, possibilitando que seja verificado a variação dos resultados e com isso o comportamento evolutivo do paciente em resposta ao tratamento (FREDRIKSSON *et al.*, 1978; CONSENSO..., 2012).

#### 2.2.3.1 PASI (*psoriasis area and severity index*)

Método mais utilizado para avaliação da gravidade da psoríase principalmente em pesquisas pois permite avaliar todos os componentes da lesão psoriática: extensão, eritema, espessura da placa e descamação.

Nesse método, o médico atribui uma nota de 1 a 4 para cada alteração da placa de psoríase (eritema + infiltração + descamação) em cada seguimento corporal (cabeça, membro superior, membro inferior e tronco). Essa nota é então multiplicada pelo percentual de área comprometida naquele seguimento, segundo a escala: 1 se <10% de área comprometida; 2=10-29%; 3=30-49%; 4=50-69%; 5=70-89% e 6=90- 100%. O produto da equação, então obtido, é multiplicado por uma constante que retrata a proporcionalidade de área, de cada seguimento corporal. A cabeça corresponde ao valor constante de 0,1; o tronco a 0,3; os membros superiores

a 0,2 e os membros inferiores a 0,4 (anexo 1). Após o cálculo por seguimento, os valores são somados, resultando em um número que reflete a gravidade da psoríase.

Os trabalhos que avaliam resposta ao tratamento utilizam como parâmetro de melhora o percentual de queda do PASI. Isso possibilita a comparação entre indivíduos diferentes, com distribuição, características da placa e gravidades diferentes. Atualmente, a melhora mínima aceitável para uma medicação sistêmica é a queda do PASI inicial em 50 %, uma resposta boa é a queda em 75 % e a excelente em 90%. Essas melhoras são referidas pelas siglas PASI 50, PASI 75 e PASI 90. Também é avaliado o percentual de pacientes que atingiram a queda do PASI, sendo que quanto maior a queda, menor o percentual de pacientes a atingir esse resultado (ASHCROFT *et al.*, 1999).

Apesar de ser o método padrão ouro para avaliação clínica da psoríase, o PASI apresenta questionamentos como qualquer outro método. A pontuação da lesão é subjetiva e depende da experiência do avaliador. Em estudo avaliando a concordância interobservadores, o grupo de observadores experientes apresentou maior concordância do que os não experientes (LANGLEY, ELLIS, 2004). A experiência no uso do PASI demonstra também boa correlação com métodos objetivos como doppler-espectrometria, ultrassom de partes moles, cromatografia dentre outros. Ou seja, é um método que depende do observador, no entanto com o uso frequente torna-se cada vez mais objetivo. (ASHCROFT *et al.*, 1999).

O método apresenta ainda outras críticas como não incluir sintomas clínicos e psicológicos, que podem ser critérios de gravidade. Existe ainda baixa sensibilidade em detectar resposta em casos leves. O uso da queda do percentual do PASI ao invés do número absoluto minimizou esse problema. (ASHCROFT *et al.*, 1999).

A grande vantagem do PASI é permitir avaliar a melhora da psoríase não relacionada a diminuição da extensão. O paciente pode somente ter redução do eritema, da descamação ou da espessura da lesão sem reduzir o número de lesões e isso será quantificado (MEASE, 2011).

### 2.2.3.2 BSA – *Body surface area*

Avalia exclusivamente a porcentagem da superfície corpórea acometida pela psoríase. Utiliza estimativas de porcentagem: Palma da mão = 1%, Cabeça e pescoço = 10%, MMSS =

20%, Tronco = 30% e MMII e região glútea = 40%. Variação: 0 a 100 (LONG *et al.*, 1992; LANGLEY, ELLIS, 2004).

#### 2.2.3.3 PGA - *Physician Global Assessment*

Escala simplificada que avalia sete itens de gravidade da placa de psoríase com cálculo matemático mais simples que o PASI. Pode-se avaliar uma lesão isolada ou todas as lesões presentes. Para cada elemento da placa, Eritema, descamação e infiltração é atribuída uma nota que varia de 0 a 6: • score 0: sem lesão = clareamento total • score 1: quase sem lesão = clareamento quase total • score 2: leve • score 3: leve a moderado • score 4: moderado a grave • score 5: grave • score 6: muito grave (FELDMAN *et al.*, 2005; LONG *et al.*, 1992).

#### 2.2.3.4 NAPSI - *Nail Psoriasis Severity Index*

Existe evidência de que pelo menos 50 % dos pacientes com psoríase e 80 % dos pacientes com artrite psoriática apresentem lesão ungueal (CHANDRAN *et al.*, 2009) por isso foram criados índices de Gravidade da Psoríase Ungueal. O NAPSI é o índice mais simples e utilizado. Avalia as duas componentes da unha que são afetados pela psoríase; a matriz e o leito ungueal.

A unha é dividida em 4 quadrantes. Cada quadrante é avaliada e recebe uma pontuação em zero-ausente e 1-presente para as quatro alterações de matriz (Pitts, leuconiquia, pontos vermelhos na lúnula e aspereza) e as quatro alterações do leito (Onicólise, hiperqueratose, mancha de óleo hemorragia em estilhaço e mancha salmão). Os escores NAPSI variam de 0–8 (por unha) • 0–80 (mãos apenas) • 0–160 (incluindo-se os pés) (RICH, SCHER, 2003).

#### 2.2.3.5 Critério CASPAR- *Classification of Psoriatic Arthritis*

A presença de artrite é determinante na escolha do tratamento é indicativo do uso de uma medicação sistêmica devido a destruição articular e conseqüentemente limitações se não tratada corretamente. Entre 10 e 40 % dos pacientes com psoríase apresentam artrite, mas nem

sempre se queixam desse problema ou apresentam sintomas claros da doença (MEASE *et al.*, 2011)

O critério CASPAR foi criado para simplificar a identificação de Artrite psoriática. Para ser aplicado o paciente precisa ter doença articular com pelo menos 3 pontos de inflamação identificáveis. São pontuados a presença de psoríase atual, história familiar e pessoal de psoríase, a presença de psoríase ungueal, fator reumatoide negativo, a presença ou história de dactilite e radiografia com evidência de neoformação justa articular (Figura 8). A presença de psoríase indica 2 pontos, enquanto os outros critérios 1 ponto (MEASE *et al.*, 2011)

A presença de três pontos apresenta uma especificidade de 98.7 e uma sensibilidade de 91.4 para presença de artrite psoriática, superior em relação aos critérios anteriores de identificação, por isso é o mais recomendado atualmente.

**Tabela 1:** Critérios CASPAR para identificação de artrite psoriática em pacientes

1. Psoríase: Atual, história ou história familiar	2 pontos
2. Psoríase ungueal	1 ponto
3. Fator reumatoide negativo	1 ponto
4. Dactilite: atual ou história	1 ponto
5. Radiografia com evidencia de formação óssea justarticular	1 ponto

Adaptado: MEASE *et al.*, 2011

#### 2.2.3.6 DLQI-Dermatology Life Quality Index

O DLQI foi desenvolvido para mensurar a incapacidade decorrente de condições dermatológicas. O método consiste em um questionário de 10 itens e pode ser utilizado em 33 diferentes doenças dermatológicas (KURWA *et al.*, 1995). Ele foi validado para psoríase e mostra capacidade de discriminar resposta positiva ou negativa ao tratamento em artrite psoriática (MEASE *et al.*, 2010; MEASE *et al.*, 2011).

As respostas são pontuadas conforme as respostas: Nem sempre =0, um pouco =1, frequentemente =2 ou sempre =3. A resposta não é relevante é oferecida para algumas questões selecionadas. Ele pode ser auto administrado em papel ou eletronicamente sendo cada questão

quantifica de 0 a 3, possibilitando um escore total de 0 a 30. Quanto maior o escore o maior impacto na qualidade de vida. (KURWA *et al*, 1995)

O DLQI mostrou sensibilidade em modificar a terapêutica em 181 pacientes em tratamento para condições dermatológicas e pode ser aplicado tanto para psoríase quanto para artrite psoriática. É utilizado principalmente para definir a troca de medicamento quando esse atinge seu máximo efeito e mesmo com uma boa resposta terapêutica, há dúvida se essa foi suficiente para melhorar a qualidade de vida do doente. Um resultado abaixo de 5 indica um impacto positivo na qualidade de vida e um resultado maior ou igual a 5 indicam melhora insuficiente na qualidade de vida, indicando que se deve otimizar o tratamento clínico. (KURWA *et al*, 1995; CONSENÇO...,2012)

#### **2.2.4 Tratamento**

A psoríase causa grande comprometimento da qualidade de vida. O isolamento social se estende desde as atividades de lazer com privação principalmente nas atividades em que há exposição corporal quanto na atividade laboral, pois o doente sofre discriminação na contratação (CONSENÇO...2012; DAUDÉN *et al.*, 2016).

É importante transmitir ao paciente uma sensação de segurança e normalidade frente ao diagnóstico e tirar o peso psicológico da doença. Além do uso do medicamento, o paciente deve ser orientado sobre o motivo da escolha da medicação e da perspectiva a longo prazo desse tratamento (CONSENÇO...2012, DAUDÉN *et al.*, 2016).

Diante do maior conhecimento da fisiopatologia foi possível utilizar um maior arsenal terapêutico a depender da extensão das lesões, presença de comorbidades e sofrimento psicológico e assim tentar atingir os alvos terapêuticos estabelecidos da maneira que produza menor interferência na vida do paciente (CONSENÇO...2012, DAUDÉN *et al.*, 2016).

##### *2.2.4.1 Tratamento tópico*

O tratamento tópico é indicado para lesões localizadas ou para lesões resistentes em pacientes que utilizam tratamento sistêmico. Apresentam como vantagem a menor frequência

de efeitos colaterais sistêmicos se corretamente utilizados, no entanto não promovem melhora duradoura a longo prazo, sendo necessário o uso contínuo do tratamento (CONSENÇO...2012).

Os tratamentos tópicos mais utilizados são os corticosteroides de média potência, o coaltar, os derivados da vitamina D isolados ou associados ao corticoide e os inibidores da calcineurina (tacrolimus) (MARTINS, PASCHOAL, 2006).

Os corticoides de alta potência são inicialmente muito eficazes, mas induzem taquifilaxia, o que leva o paciente a aumentar o número de passadas ou a área de aplicação, gerando absorção e produzindo os efeitos colaterais sistêmicos já conhecidos (Cushing, hipertensão osteoporose, glaucoma). Por isso é preconizado o uso de corticoides de média potência diariamente por um período de tempo definido pelo médico, de modo a induzir a remissão da lesão e após, alternando períodos de uso e de pausas programadas, em ciclos. Caso seja aplicado em mais de uma região de grande porte, deve ser feito rodízio entre elas (COSTA *et al.*, 2005; MARTINS, PASCHOAL, 2006).

A vitamina D tópica possui ação antiproliferativa, reduzindo a velocidade de divisão celular. Associada a corticoides de média potência aumenta a eficácia do tratamento e reduz a possibilidade de efeitos adversos, possibilitando o uso contínuo pelo maior período de tempo. Primeiramente é utilizada a vitamina D associada a betametasona diariamente até remissão. Após a retirada ocorre em dias alternados, podendo-se aplicar a vitamina D pura nos dias de pausa. A retirada da associação é gradual até chegar a menor frequência e se possível a retirada completa da medicação (RUZICKA, LORENZ, 1998; LAMBA, LEBWOHL, 2001).

Os inibidores da calcineurina não produzem efeitos adversos nem taquifilaxia, porém tem menor eficácia sendo reservados para situações especiais como face, mucosas e crianças. São utilizadas de maneira contínua ou nos períodos de pausa dos corticoides (BERMAN, DE ARAUJO, LEBWOHL, 2003).

O coaltar tem capacidade anti-inflamatória, antiproliferativa e fotossensibilizante. Possibilita maior penetração da radiação e com isso a redução dos linfócitos T locais. Pode ser utilizado associado ao ácido salicílico para aumentar a penetração. Muito utilizados em xampu e cremes, o paciente deve aplicar o produto durante a noite, remover pela manhã e se expor ao sol. Atualmente mais utilizado como adjuvante (MARTINS, PASCHOAL, 2006).

#### 2.2.4.2 Tratamento sistêmico

Em casos de doença extensa, na presença de artrite ou grande comprometimento da qualidade de vida, mesmo com lesões localizadas, é indicado o uso de medicamentos sistêmicos. Cada fator tem sua importância individual. Num primeiro momento todos os pacientes estão com comprometimento da qualidade de vida, então a presença de artrite e a da psoríase serão os pilares da escolha do tratamento. Esse arsenal inclui a fototerapia, acitretina, os imunossuppressores celulares e os medicamentos imunobiológicos (bloqueadores do TNF- $\alpha$ , IL-12/IL-23 e os IL17). A escolha do tratamento inicial é individualizada conforme a localização da doença, presença de artrite e de comorbidades (CONSENSO..., 2012).

Pelo consenso brasileiro o tratamento inicial de escolha seria a fototerapia, no entanto essa modalidade depende da disponibilidade de equipamento específico. A acitretina e os imunossuppressores convencionais são a segunda linha de tratamento, apresentando equivalência na indicação. A escolha é feita com base nas contraindicações, experiência e acesso às medicações. (CONSENSO..., 2012). Em relação aos imunossuppressores, a ciclosporina vem sendo reservada para casos muito graves e como terapia de resgate devido ao fato de frequentemente promover hipertensão arterial secundária (MROWIETZ, 2013). O metotrexato é, portanto, a droga de escolha quando se opta por iniciar um imunossupressor (CONSENSO..., 2012).

##### 2.2.4.2.1 FOTOTERAPIA

Atua no ciclo celular, diminuindo a quantidade das células de Langerhans na epiderme e induzindo a apoptose das células T. Pode ser de dois tipos UVA ou UVB de acordo com o comprimento de onda utilizado. Excelente opção para pacientes com placas finas. Sem resposta em psoríase de couro cabeludo, invertida, ungueal e contraindicada em psoríase eritrodérmica (LEBWOHL, ALI, 2001; DUARTE *et al.*, 2009):

- UVB banda estreita-311 nm: Utiliza somente a radiação. Primeira escolha para grávidas e crianças abaixo de 9 anos. Excelente opção para placas finas e pacientes com comorbidades que impeçam outros tratamentos, como alterações hepáticas, renais e cardíacas. Contraindicada somente em casos com fotossensibilidade.

- UVA 320-400 nm: Método onde se utiliza a radiação associada a medicação do tipo psoralênico na dose de 0,4 a 0,6 mg / kg / dose. Os psoralênicos orais potencializam a captação da radiação, aumentando a profundidade de penetração da onda na pele. São metabolizados no fígado via P450, com concentração sanguínea máxima entre uma e três horas e posteriormente eliminados via renal entre 12-24 horas. O tratamento é indicado para placas grossas, quadros extensos e baixa resposta ao UVB. Apresenta excelente sinergismo com a acitretina, constituindo a modalidade RE-PUVA. Contraindicada em problemas hepáticos, fotossensibilidade, crianças abaixo de 9 anos, gestantes, forma eritrodérmica e psoríase invertida.

#### 2.2.4.2.2 ACITRETINA

É um análogo da vitamina A atua na transcrição do DNA, por sua ligação aos receptores nucleares dos genes (RAR e RXR). Não ocasiona imunossupressão. Atua em diversos pontos da fisiopatologia a psoríase como indução de apoptose celular; efeito imunomodulador; efeito anti-inflamatório, inibindo a quimiotaxia de neutrófilos, e a incorporação do ácido araquidônico aos lipídios dos queratinócitos; ações na proliferação, diferenciação e coesão celular, reduzindo a velocidade de renovação celular e diminuindo a espessura das lesões (LING, 1999; LEE, KOO, 2005; VAN DE KERHOF, 2006).

Primeira escolha para psoríase pustulosa e formas eritrodérmicas. Excelente opção para psoríase palmo-plantar, lesões espessas, formas extensas que necessitem associação com PUVA, falha aos imunossupressores clássicos. Contraindicada em hipertrigliceridemia, uso concomitante de medicações que potencializem a droga, uso concomitante de análogos da vitamina A possibilidade de gestação e hepatite (LING, 1999; LEE, KOO, 2005; VAN DE KERHOF, 2006).

#### 2.2.4.2.3 CICLOSPORINA

Medicação utilizada desde a década de 70 para tratamento da psoríase (MUELLER *et al.*, 1979). Atua em diversos pontos da fisiopatologia da psoríase. Ela inibe a ativação celular e formação do linfócito T por duas vias; primeiro atua sobre as células apresentadoras de antígenos, como as células de Langerhans e dendríticas; segundo bloqueia a atividade enzimática intracelular, regulando a expressão de genes de proteínas nucleares. Com isso ocorre uma diminuição na produção do fator nuclear de células T ativado (NF-ATc), resultando na redução da transcrição de IL-1, IL-2, IL-4, IL-8, TNF $\alpha$  e Interferon- $\gamma$ . Atua ainda inibindo a liberação de histamina pelos mastócitos e a expressão das moléculas de adesão, nos capilares endoteliais da derme, com isso ocorre redução da migração das células T e dos neutrófilos para epiderme nas placas de psoríase (HO VC *et al.*, 2004).

É utilizada na dose de 2,5- 3 mg/kg com máximo de 5 mg/kg (LEBWOH *et al.*, 1998). Apresenta menor tempo de ação dentre todas as drogas sendo indicada para casos de psoríase eritrodérmica, gestantes graves, intolerância ao metotrexato e rebote por corticoide (NADIL *et al.*, 2005). Está contraindicada em casos de hipertensão arterial, nefropatias, amamentação, infecções ativas, imunodeficiência, malignidade em associação a fototerapia UVA por aumento de malignidade (MARCIL *et al.*, 2001; PAUL *et al.*, 2003).

#### 2.2.4.2.4 METOTREXATO

O MTX é a droga com mais tempo de uso na psoríase moderada a grave com ou sem acometimento articular, tendo sido usada por milhares de pacientes dermatológicos, reumatológicos e oncológicos em todo o mundo. O MTX continua mantendo sua importância no arsenal terapêutico da psoríase, sendo o imunossupressor de primeira escolha, em monoterapia ou associado às medicações mais modernas como os biológicos para aumentar ou sustentar a resposta terapêutica (KALB *et al.*, 2009).

A eficácia da medicação foi comprovada por diversos estudos comparativos com ciclosporina e outras drogas (GUBNER; AUGUSTUS; GINSBERG, 1951), sendo aprovado para tratamento da psoríase pelo FDA em 1972 (KALB *et al.*, 2009)

O mecanismo de ação do MTX na psoríase foi, inicialmente, entendido como decorrência redução da divisão dos queratinócitos. Contudo, Jeffes e cols. (1995) demonstraram que o efeito do MTX *in vitro* na célula linfóide é 1.000 vezes maior que o efeito do MTX sobre o queratinócito. Nas concentrações atingidas *in vivo*, o MTX atua através de citotoxicidade (BARBISAN *et al.*, 2014; JEFFES *et al.*, 1995).

Tanto o efeito antiproliferativo, quanto imunossupressor, decorrem da redução da síntese de DNA. (4-amino-N10 metil ácido pteroglutâmico) é, estruturalmente, similar ao ácido fólico, e se liga competitiva e irreversivelmente ao dihidrofolato redutase. Esta ligação previne a conversão do dihidrofolato para tetrahydrofolato, que é o cofator necessário à transferência de átomos de carbono, essenciais à síntese dos nucleotídeos purina e timidina para a síntese do DNA e RNA. (CALLEN, KULP-SHORTEN, WOLVERTON, 2001).

O MTX é indicado para psoríase eritrodérmica, artrite psoriásica, moderada a grave, psoríase pustulosa aguda (generalizada ou localizada), psoríase em placas grave ou incapacitante, e, naqueles casos, com má resposta à fototerapia e/ou tratamento com retinóides (KALB *et al.*, 2009; CONSENSO, 2012..., MENTING *et al.*, 2016) A seleção de pacientes para o uso do MTX deve levar em consideração os critérios de contraindicação absoluta e relativa.

Não existe uma área mínima de extensão da doença para indicar formalmente a medicação. No entanto, pela possibilidade de toxicidade, apesar de baixa, convencionou-se que a medicação é indicada para os casos de psoríase moderada (2-10% de área corpórea), na psoríase grave (10% de área corpórea); quando acomete de forma localizada, mas compromete qualidade de vida (face, mãos e pés, genitais, unhas); presença de febre, sangramento, artrite, prurido sem resposta ao anti-histamínicos; psoríases eritrodérmica e pustulosa generalizada (CONSENÇO, 2012...).

Os pacientes com indicação de uso do metotrexate são submetidos a avaliação laboratorial a qual inclui obrigatoriamente hemograma completo, glicemia de jejum, enzimas hepáticas, função renal, teste de gravidez para mulheres em idade fértil, sorologias de hepatite B, C e HIV. Após o início da medicação são monitorados com hemograma, enzimas hepáticas e função renal entre 10 e 30 dias de tratamento e após a cada 3 meses enquanto durar o tratamento (KALB *et al.*, 2009; MENTING *et al.*, 2016).

A medicação pode provocar efeitos adversos maiores e menores. Os efeitos menores ocorrem com alta frequência e incluem fadiga e sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e anorexia. A maioria dos pacientes tolera esses efeitos e eles tendem a

arrefecer em torno de um mês. Quando esses efeitos são intensos e não melhoram com o tempo, a medicação é suspensa (KALB *et al.*, 2009).

Os efeitos adversos maiores incluem situações que acrescentam morbidade ao paciente. São eles a hepatotoxicidade, o aumento no risco de infecções, mielossupressão e fibrose pulmonar (MENTING *et al.*, 2016).

Dentre os efeitos graves, a hepatotoxicidade é o mais frequente. Pode decorrer da toxicidade sobre o hepatócito pela medicação, mas na maioria dos casos ocorre na concomitância de agravos hepáticos (hepatites em todas as suas formas), esteatose hepática, consumo abusivo do álcool, multifarmácia, obesidade, diabetes, dislipidemia e terapêutica combinada com outras drogas hepatotóxicas. Uso de altas doses de MTX se correlacionam positivamente aumento agudo de enzimas hepáticas e é reversível se a suspensão for rápida. Aumento nas transaminases acima 3x valor superior de normalidade indicam suspensão da droga, abaixo disso é possível somente diminuir a dose (LIM CHUI *et al.*, 2013). Pacientes com danos hepáticos prévios ou que não fizeram ajuste de dose frente a alteração enzimática, podem não retornar aos níveis prévios. Essa situação ou o uso prolongado pode gerar fibrose hepática (MAYBURY *et al.*, 2014).

Os efeitos hematológicos são raros e incluem a pancitopenia ou a redução de uma ou mais séries de forma isolada (plaquetopenia, anemia, leucopenia, linfopenia...). O efeito adverso mais raro é a pancitopenia. Ocorre em idosos, etilistas, estados de hipoalbuminemia, insuficiência renal crônica, idosos, erro de dose e uso concomitante de medicações que diminuam a eliminação do MTX (SING JA *et al.*, 2013). Nesse caso pode ocorrer a qualquer momento do tratamento e tem relação com a dose. Mais raro ainda é quando surge logo no início do uso da medicação em pacientes sem fatores de risco, de origem idiossincrática e que independente da dose. Parece haver uma depleção intracelular de ácido folínico prévia (SERRAJ *et al.*, 2007).

A leucopenia e plaquetopenia isoladas Leucopenia abaixo de 3500 células/mm<sup>3</sup>, e plaquetopenia abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>, são indicativos de suspensão transitória da droga. A linfopenia isolada acima de 1000 não indica suspensão da medicação, mas pode aumentar a frequência de infecções de vias aéreas (SING JA *et al.*, 2013). Intoxicação ocorre em pacientes na maioria das vezes por uso incorreto da medicação, baixa eliminação, como insuficiência renal crônica, ou drogas que fazem competição intracelular com o MTX como a classe das sulfas (SING *et al.*, 2013).

Revisão da literatura acerca da eficácia da suplementação com baixas doses de ácido fólico via oral encontraram evidência fraca para prevenção de efeitos colaterais hematológicos e moderada para efeitos gastrointestinais, hepáticos e descontinuação do tratamento por outras causas, questionando possível viés entre essas associações. O único tratamento para intoxicação e para os efeitos hematológicos é o ácido fólico 20 mg intra-venoso de 6/6h (SING *et al.*, 2013).

Efeitos adversos cutâneos raramente são descritos, entretanto são relatados casos de erosões e bolhas mucocutâneas agudas, com alterações histopatológicas compatíveis com psoríase, associadas à dermatite de interface e infiltrado linfóide rico em eosinófilos (FERGUSON *et al.*, 2013). Ulceração e necrose de lesões de psoríase pré-existentes foram relatadas após doses subcutâneas de metotrexate. Relatos da literatura apontam uma associação positiva entre eventos adversos cutâneos com overdose e com início de pancitopenia aguda grave, possibilitando a correlação das lesões cutâneas como possível fator preditor intoxicação metotrexate (FRIDLINGTON *et al.*, 2011).

Toxicidade pulmonar, de padrão pneumonite aguda, pode ocorrer de forma idiossincrásica e é extremamente rara (LATEEF *et al.*, 2005). Existe ainda a toxicidade pulmonar insidiosa que ocorre após muitos anos de uso da medicação. Não foi comprovada correlação de tal evento com dose acumulativa de MTX, sendo necessários mais estudos para uma melhor estratificação dos reais fatores de risco (MAYBURY *et al.*, 2014).

O MTX também possui efeitos sobre a fertilidade, porém não há relatos de filhos de pais em uso de MTX com más formações. A droga parece não ser mutagênica, e sim tóxica à divisão celular afetando principalmente a espermatogênese. Há risco de oligospermia. Esterilidade masculina reversível foi reportada em pequenas séries de casos. A recomendação é de se evitar a concepção por 3 meses que é o tempo do ciclo da espermatogênese (FRENCH *et al.*, 2003).

Em relação à gravidez a medicação é abortiva e teratogênica. Considerada pelo FDA categoria X. Mulheres em tratamento devem ser orientadas a realizar contracepção efetiva. Deve-se suspender o MTX no mínimo 1 mês antes da concepção. Se a mulher engravidar em vigência da medicação, a recomendação é parar antes 6 semanas e realizar pré-natal mais cuidadoso. No entanto, baixas doses provavelmente não causam efeitos e provavelmente não haverá alterações no feto (KALB *et al.*, 2009).

Existe possibilidade de reativação de infecções ocultas como tuberculose latente e hepatites virais, mas não há maior frequência de infecções severas com a medicação

(BARADATE *et al.*, 2017). Não foi comprovada a associação com malignidades mesmo com uso a longo prazo (acima de 12 meses) (FIORENTINO *et al.*, 2017).

Pelo perfil dos efeitos adversos, o MTX é contraindicado em gestantes, nutrizes, hepatite ativa ou recorrente, uso de álcool e na presença de cirrose, anemia, leucopenia ou trombocitopenia. Apresenta contraindicações relativas nos casos de doença infecciosa ativa-HIV/ TB (introduzir após início do tratamento), estado de imunossupressão, planejamento de concepção (deve ser evitada em homens por 3 meses e mulheres por um ciclo, vacina recente pp vírus vivo, IMC > 30, diabetes mellitus, na presença de alteração da função renal leve (podendo-se tentar 85 % da dose padrão), uso concomitante de drogas hepatotóxicas e na presença de alteração de enzimas hepáticas com função hepática preservada, situação na qual é possível introduzir a medicação e monitorar os exames com maior frequência ( KALB *et al.*, 2009).

O MTX é disponível em comprimidos de 2,5 mg e em solução injetável de 2ml (50mg de MTX) e de 20 ml (500mg de MTX). O tempo de resposta ao tratamento é dose dependente assim como a frequência de efeitos adversos. Não existe consenso sobre a dose padrão a ser utilizada em psoríase. Pode ser iniciado com dose baixa de 2,5 mg e aumentar a dose semanalmente conforme os efeitos adversos. Essa estratégia é mais segura em grupo de risco ou com contraindicação relativa a droga, porém termina por atrasar a melhora da psoríase fazendo com que muitos pacientes desistam do tratamento (FALLAH *et al.*, 2011; HO, YEUNG CHAN, 2010).

Outra linha opta por iniciar a medicação com doses altas, em torno de 22,5- 30 mg, e redução progressiva posterior conforme o resultado dos exames e a melhora cutânea. Essa condução induz melhora clínica mais rapidamente, no entanto promove aumento de intolerância gástrica e aumento de toxicidade hepática fazendo com que poucos pacientes tolerem o tratamento (MENTER *et al.*, 2012; NAST *et al.*, 2012).

Baseado nos estudos nos quais entre 60 e 75 % dos pacientes utilizando uma dose de 15 mg por semana obtiveram melhora de 75 % do PASI em doze semanas, a maioria dos especialistas utilizam essa dose com bom perfil de segurança e baixa frequência de efeitos adversos (HEYDENDAEL *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 2005; AKHYANI *et al.*, 2010 MENTING *et al.*, 2016).

Apesar de parecer uma droga tóxica, o MTX é um medicamento consagrada, com perfil de segurança bem estabelecido, alto conhecimento à cerca de seus efeitos adversos e de como

manejá-los. Isso somado ao fato de ser acessível economicamente e apresentar resultados consistentes na psoríase tornam a medicação o imunossupressor de primeira linha na doença.

#### 2.2.4.2.5 IMUNOBIOLÓGICOS

Quando ocorre falha e/ ou contraindicação aos medicamentos da terapêutica clássica, utilizam-se as medicações conhecidas como “biológicos”. Essas drogas bloqueiam vias imunológicas específicas da fisiopatologia da psoríase. Atualmente existem 5 medicações disponíveis no Brasil com essa função indicadas para psoríase; Infliximabe, adalimumabe, etanercepte, ustequinumabe, secukinumabe (LV *et al.*, 2018; MATTOZZI, 2013).

Os três primeiros são classificados como bloqueadores de TNF- $\alpha$ . O adalimumabe e o Infliximabe são anticorpos monoclonais e atuam se ligando ao TNF- $\alpha$  circulante, ao TNF- $\alpha$  transmembrana e ao receptor de TNF. O etanercepte é uma proteína decorrente da fusão do receptor de TNF com a Fração IgG-1 Humana. Com isso interfere na ligação do TNF- $\alpha$  e TNF-b com receptores de superfície do linfócito. Estudo mensurando a redução das citocinas após o uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$  encontraram que não há redução do TNF- $\alpha$  circulante e sim da IL-18 (LV *et al.*, 2018; PITONI *et al.*, 2002)

O Ustequinumabe bloqueia a ligação das interleucinas 12 e 23 também aos receptores celulares se ligando a subunidade P40, comum a ambas. Com isso impede a ativação dos linfócitos CD4 (MATTOZZI, 2013, CONSENSO...,2012; DOHERTY *et al.*, 2008). O Sekukinumabe e o Ixequinumabe se ligam a IL-17 (LV *et al.*, 2018).

**Tabela 2:** Nome, mecanismo de ação e percentual de melhora dos medicamentos imunobiológicos disponíveis

Nome	Mecanismo de ação	% redução PASI
ETANERCEPTE	Bloqueador de receptor de	50%
ADALIMUMABE	Ligante de TNF- $\alpha$ solúvel e	75 %
INFLIXIMABE	Ligante de TNF- $\alpha$ solúvel e	80 %
USTEQUINUMABE	Anti-p40	69%
IXEQUINUMABE/	Ligante de IL-17 solúvel e	80%

Adaptado: LV et al, 2018

Os efeitos adversos em órgãos como fígado e rins são menores com o uso dos imunobiológicos do que o metotrexate, mas ainda existem. Cerca de 6 % dos pacientes fazem elevação de enzimas durante o tratamento (SHELTON *et al*, 2015). A análise do estudo PSOLAR quanto ao uso de imunossupressores e malignidades encontrou associação somente com o uso de inibidores de TNF $\alpha$  por mais de 12 meses (odds ratio, 1.54; 95% CI, 1.10-2.15; P = 0.01) (FIORENTINO *et al*, 2017).

Em relação as infecções graves, estudo retrospectivo encontrou incidência de infecções graves de 1,45 por 100 mil habitantes, sendo o aumento de casos associados ao etanercepte, adalimumabe e infliximabe (1,47, 1,97 e 2,49 por 100 pacientes-ano). As infecções mais comumente encontradas foram pneumonia e celulite. Os fatores de risco associados às infecções foram idade, diabetes, tabagismo, história prévia de infecção e aumento de idade (KALB *et al.*, 2015).

Os medicamentos imunobiológicos, especialmente os bloqueadores de TNF, são capazes de reativar TBL e foi registrado um grande número de casos novos após sua comercialização. (JANSEN *et al*, 2005). Os anti-p-40 e anti-IL-17 não propiciariam a reativação de TB latente, pois essas citocinas estão pouco envolvidas nas vias de contenção do Mtb, sendo necessária somente no caso de ausência de outras citocinas mais importantes na contenção (OLLERO *et al*, 2007).

### 2.3 TRATAMENTO DA PSORÍASE E TUBERCULOSE

Em 1993 a organização mundial de saúde declarou a TB uma emergência global com proposta de controle da doença até o ano 2000. Apesar das estratégias traçadas, a incidência de TB aumentou ao invés de diminuir. (JANSEN *et al*, 2005).

Para melhorar a sensibilidade em identificar casos suspeitos em países não endêmicos, o CDC (the Center for Disease Control and Prevention), publicou critérios para identificar as pessoas com alto risco de estarem com TB ou que apresentavam risco de progressão TBL para forma ativa de TB que podem ser aplicados na forma de questionário. Esses critérios incluem a presença de sintomas compatíveis com TB (tosse produtiva acima de 3 semanas, hemoptise, astenia, febre, sudorese noturna, anorexia e perda de peso acima de 10 %), viver em contato com outras pessoas suspeitas de terem TB ativa, ter nascido em países com alta incidência de TB, viajantes que frequentaram por período prolongado área com alta prevalência de TB,

peças que trabalham em contato com outras peças ou em locais com alto risco de TB, abuso de drogas e álcool (JANSEN *et al.*, 2005).

Além desses critérios epidemiológicos, outros fatores de risco ligados ao hospedeiro foram identificados em estudos epidemiológicos que correlacionaram a presença de TB com comorbidades. Dentre os fatores identificados podemos citar diabetes, desnutrição, silicose, insuficiência renal e condições imunossupressoras (LO BUE *et al.*, 2010).

Apesar de serem tratados com imunossupressores, os pacientes com psoríase não eram considerados grupo de risco para TB até o início da comercialização dos medicamentos bloqueadores de TNF- $\alpha$ . A partir de então houve um aumento significativo de casos de reativação de TBL nessa população, sendo o uso dessas medicações um fator de risco isolado para TB. Além dos medicamentos bloqueadores de TNF- $\alpha$ , questiona-se se haveriam outros fatores de risco específicos para essa população e se os medicamentos utilizados, além dos biológicos, propiciariam o desenvolvimento de TB.

### **2.3.1 Terapia convencional e tuberculose latente**

Existem poucos estudos que analisam a reativação de TBL em pacientes com psoríase usuários de terapia convencional. Existem relatos de casos em pacientes com artrite psoriásica usuários dos imunossupressores convencionais (BINYMIN *et al.*, 2001; DI GIROLAMO *et al.*, 1998), sendo que o uso de prednisona 15mg por dia por mais de 1 mês foi fortemente associado com a reativação de TBL nesses pacientes (CLINE, DAVIS; 1997).

Brassard e cols. (2009) avaliaram fatores de risco para desenvolver TB em uma coorte de pacientes com artrite reumatóide usuários de imunossupressores clássicos no Canadá. Foram identificados 50 casos de tuberculose em 24.272 pacientes que estavam na Coorte. A incidência de TB foi de 45.8 casos por 100.000 pessoas-ano, comparado com a incidência de 4.2 casos por 100.000 pessoas-ano na população geral de Quebec. O risco relativo para TB após ajuste para sexo e idade foi de 2,4 (IC<sub>95%</sub> 1.1-5.4) com o uso de corticoide e de 3 (IC<sub>95%</sub> 1.6 - 5.8) com uso de imunossupressores convencionais.

Dentre os imunossupressores convencionais, houve associação entre o MTX e a leflunomida com os casos de TB, enquanto a ciclosporina e outras medicações a associação não

foi estabelecida, assim como para os anti-inflamatórios não-hormonais (BRASSARD *et al.*, 2009).

Esses dados foram utilizados posteriormente por Cantini e Cols. (2015) generalizaram esses dados em um consenso de doenças reumatológicas e dermatológicas, dentre as quais a psoríase, como se o risco fosse o mesmo para todas as doenças.

Especificamente em pacientes com psoríase, poucos estudos investigaram os fatores de risco para reativação de TBL. Em Taiwan foi realizada uma coorte retrospectiva entre 1996 e 2008 com 8266 pacientes, dentre os quais, 479 apresentaram TB nesse período. Os fatores associados a doença foram diabetes, uso de corticoide oral, uso de anti-inflamatórios não-hormonais, HIV, silicose e moradia em áreas com menor grau de urbanização. O risco de TB foi maior nos pacientes com psoríase grave (OD 1.52, IC<sub>95%</sub> 1.46-1.74) (CHEN *et al.*, 2013).

Não houve associação com sexo, idade, presença de artrite psoriática e uso de imunossuppressores clássicos. A artrite foi considerada um fator de confusão pois a maioria dos pacientes que apresentavam a doença eram usuários de corticoide e anti-inflamatórios, sendo esses os fatores reais de risco (CHEN *et al.*, 2013).

Embora Chen e cols. (2013) tentem justificar o maior risco de TB em pacientes com psoríase grave pela gravidade da doença, outros autores não encontraram associação tal associação (KARATAS *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2012). Além disso, a artrite reumatoide por si, que é imunologicamente mais grave que a psoríase, não foi associada a TB (BRASSARD *et al.*, 2009).

A divergência nos dados gera condutas distintas na indicação de triagem de TBL antes do uso dos imunossuppressores clássicos. Atualmente os consensos brasileiros ainda não indicam a triagem (CONSENSO..., 2012; COMISSÃO..., 2009) enquanto os internacionais já indicam (DAUDEN *et al.*, 2016; MENTER *et al.*, 2011 CANTINI *et al.*, 2015).

### **2.3.2 Imunobiológicos e reativação de tuberculose latente**

Após a comercialização das terapias bloqueadoras de TNF- $\alpha$ , O número de casos de TB aumentou significativamente nos usuários desse tipo de medicamento. Apesar de extremamente efetivos na psoríase, induzindo remissão de 60- 80 % das lesões, controle das provas inflamatórias e diminuição do risco cardiovascular, a inibição da via Th1 pelos biológicos

permite a dissolução do granuloma tuberculoso, possibilitando a reativação de TBL (SOLOVIC *et al*, 2010).

Estudos epidemiológicos sobre a incidência e risco de tuberculose passaram a ser realizados para verificar a gravidade do problema. Uma das primeiras pesquisas nesse sentido foi realizada nos Estados Unidos pelo centro de controle de doenças infecciosas (CDC) que compilou dados entre janeiro de 1998 e setembro de 2002. Nesse período foram notificados 335 casos de TB em pacientes tratados com infliximabe e 39 com etanercepte. A incidência cumulativa de TB entre os pacientes recebendo terapia bloqueadora de TNF- $\alpha$  foi de 54/100.000 para o infliximabe e de 28/100.000 para o etanercepte. Foi observado um menor intervalo de tempo entre o início da droga e a reativação da TB nos pacientes utilizando infliximabe. Como nessa época o adalimumabe, ustekinumabe, secukinumabe e ixekinumabe ainda não estavam sendo comercializados o estudo não cita essas drogas. (CDC ...,2004)

Em 2009, levantamento retrospectivo na França encontrou 69 casos de tuberculose em pacientes utilizando bloqueadores de TNF, sendo que somente um caso ocorreu em paciente com psoríase. A incidência global de TB foi de 116,7/100.000 pessoas-ano na população do estudo contra 8,7 na população geral. Em relação a droga, 36 pacientes estavam em uso de Infliximabe, 28 adalimumabe e 5 de etanercepte. A reativação ocorreu com maior frequência no primeiro ano e em pacientes provenientes de áreas endêmicas de TB (TUBACH *et al*, 2009).

Em Portugal, foram relatados 25 casos de reativação de TB em 765 pacientes em uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$  entre 2001 e 2012, dos quais 3 pacientes tinham como doença de base a psoríase. Analisando por droga, 16 estavam em uso de infliximabe, seis de adalimumabe e três de etanercepte, o que gerou uma incidência estimada de TB de 1337, 792 e 405 por 100.000 pessoas-ano, respectivamente. Sessenta e quatro por cento dos pacientes estava em uso de bloqueadores de TNF combinado à imunossuppressores celulares. O tempo para o aparecimento da doença variou ente 1,05 e 108 meses. (ABREU *et al*, 2013).

Esses números são baixos pois esses países apresentam incidência baixa ou intermediária de TB. Nos locais nos quais a doença é endêmica, as incidências são mais elevadas (NAVARRA, *et al*, 2014). Estudo englobando 15 países asiáticos encontrou incidência variando de 21/100.000 pessoas-ano no Japão a 442/100.000 pessoas-ano no Camboja. O risco de desenvolver TB nessa região foi mais elevado do que no leste europeu e na América do Norte (NAVARRA, *et al*, 2014). Até o presente momento, não existem dados

no Brasil ou América latina sobre a prevalência ou incidência de TB decorrentes do uso de bloqueadores do TNF- $\alpha$ , independente da doença de base.

A menor média de tempo entre o início do uso da droga e o diagnóstico da TB ocorre com o infliximabe, seis meses, sendo 43 % nos primeiros três meses. O segundo menor tempo é para o adalimumabe, sete meses e por último o etanercepte. No entanto, as incidências tendem a se igualar ao longo do tempo pois a reativações provocadas pelo etanercepte ocorrem mais tardiamente (WALLIS, 2007).

Em 2014 houve um relato de caso de reativação de TB após o uso de bloqueador de IL12/IL23 (ustequinumabe) associado a imunossupressor convencional. Os medicamentos que atuam sobre a via Th17 não devem propiciar a ocorrência de TB a não que ser o paciente apresente algum defeito genético na via Th1 ou utilize outro imunossupressor associado (ERRICHETTI; PICCIRILLO, 2014).

### **2.3.3 Diagnóstico de tuberculose latente em pacientes com psoríase**

#### *2.3.3.1 Teste tuberculínico (TT)*

O TT é feito a partir da injeção intradérmica de 0,1 ml do derivado proteico purificado (PPD) RT 23 (MANUAL ...,2011 . Ele é imunologicamente equivalente a fase efetora de uma reação de hipersensibilidade tipo IV. O processo inclui a apresentação da tuberculina aos linfócitos e ativação de macrófagos, com formação de um granuloma de contenção no local. Para que a reação aconteça é necessário que a fase de elicitação tenha ocorrido no passado, quando o indivíduo entrou em contato com o *Mtb* e desenvolveu memória imunológica (DANNENBERG, 1991). No entanto, a PPD-RT 23 não é exclusiva do *Mtb*, isso pode gerar reação positiva pela vacinação recente com o BCG ou pela presença de outras micobactérias (ANDERSEN *et al*, 2000).

O TT apresenta em torno de 70 % de sensibilidade 70 % e 97 % de especificidade em pacientes não vacinados com BCG que apresentem tuberculose pulmonar ativa (SANTOS *et al.*, 2014). Na população vacinada esse valor é menor e com grande variação de resultados, dependendo da idade e status imunológico do indivíduo (PAI *et al.*, 2008). Também ocorre queda de sensibilidade em outras formas de tuberculose, como a cutânea, estando a

sensibilidade entre 33 e 96 % dependendo da apresentação da doença (pauci ou multibacilar) e especificidade em torno de 62,5 %. (SANTOS *et al.*, 2018; ERGUN *et al.*, 2015).

É difícil determinar a sensibilidade e especificidade do TT para TBL, por não haver outro método que confirme definitivamente o diagnóstico. No entanto, é perceptível que a acurácia do teste acompanha a carga bacilar (SANTOS *et al.*, 2014).

Após os casos de reativação de TBL, o TT se tornou obrigatório na triagem de pacientes com psoríase que iriam receber terapia com imunobiológicos (DAUDEN *et al.*, 2016; CONSENSO..., 2012; GRUPO..., 2002). Em similaridade aos imunossuprimidos, a presença de um TT acima de 5 mm indica o uso de profilaxia para tuberculose com isoniazida na dose 5-10mg/kg com dose máxima de 300mg/dia por 6 a 9 meses (LO BUE *et al.*, 2010; COMISSÃO...,2009). A medicação deve ser utilizada por no mínimo 1 mês antes do início do imunobiológico (DOHERTY *et al.*, 2008; COMISSÃO ..., 2009; CANTINI..., 2015).

O TT apresenta peculiaridades nos pacientes com psoríase. Essa população parece apresentar maior frequência de TT acima de 5 mm do que outros grupos que também serão tratados com bloqueadores do TNF- $\alpha$ . Em estudo comparativo com doença inflamatória intestinal (DII), 50 % dos pacientes com psoríase apresentaram TT acima de 5 mm contra 24 % do grupo com DII (BASSUKAS *et al.*, 2011). Ergun e cols. (2014) encontraram 81,6 % de testes acima de 5 mm em uma coorte de pacientes com psoríase na Turquia, local e onde a incidência de TBL estimada é 25 %.

O valor médio dos testes também é maior quando comparado a outros grupos de pacientes ( $p < 0,01$ ) e ocorre maior frequência de resultados fortes reatores (BASSUKAS *et al.*, 2011; TSIOURI *et al.*, 2009). Testes acima 15 mm foram encontrados em 36 % dos pacientes por Tisiouri e cols. (2009) e em 34 % por Ergun e cols. (2014) enquanto em outras doenças dermatológicas e outras doenças sistêmicas somente em 14 % e 13 % dos pacientes respectivamente.

Pelos resultados acima é possível entender os pacientes com psoríase serão frequentemente submetidos a profilaxia de TB (BASSUKAS *et al.*, 2011; TSIOURI *et al.*, 2009). Essa, além de implicar em custos ao sistema de saúde, apresenta possíveis efeitos colaterais como náusea, vômito, dor abdominal, prurido, exantema de leve a grave, dor articular, neuropatia periférica, cefaleia, ansiedade, euforia e insônia. (COMISSÃO..., 2009; MINISTÉRIO...,2011, SANTOS *et al.*, 2018).

No entanto, o problema da reativação de TB não consiste somente na ausência de triagem pré-tratamento. Estudo coreano prospectivo englobando pacientes triados TT encontrou que a incidência de TB se manteve acima da média da população geral (72.6 versus 18/100000 pessoas-ano) (YOO *et al*, 2014).

Esse fato ocorre porque não é raro ocorrer reativação de TBL em pacientes com TT negativos (FORTALEZA *et al*, 2008; GOUJON *et al*, 2010; SÁNCHEZ-MOYA, DAUDEN, 2011; SHAIKHA *et al*, 2012; ABREU *et al*, 2013; YOO *et al*, 2014). Um estudo revisou 25 casos de reativação de TBL e encontrou que treze haviam apresentado TT negativos. (ABREU *et al*, 2013). Yoo e cols. (2014) encontraram 59 casos de TBL em 175 pacientes que seriam submetidos aos bloqueadores de TNF- $\alpha$  (33,7%). Desses, três pacientes com TT negativos apresentaram a doença (YOO *et al*, 2014).

Nos casos de reativação pós-rastreamento, com exceções pontuais, a busca de fatores de risco para TB é negativa dificultando ainda mais identificar esses pacientes (GOUJON *et al*, 2010; FORTALEZA *et al*, 2008; SHAIKHA *et al*, 2012; ERGUN *et al*, 2015).

Essas reativações provavelmente ocorreram por testes falsos negativos, cujas possíveis causas são múltiplas como anergia, imunossupressão, erro de leitura, injeção profunda ou em quantidade insuficiente, armazenamento incorreto da tuberculina, contaminação, idade acima de 65 anos e infecções agudas (MINISTÉRIO..., 2011).

Os falso-negativos não são exclusivos de pacientes com doenças imunológicas como a psoríase (ARAÚJO *et al*, 1983). Entretanto, as alterações imunológicas da psoríase atuam de forma contrária a anergia, como visto anteriormente, indicando que os fatores relacionados aos falso-negativos nessa população não estão totalmente esclarecidos.

Existem ainda casos de TBL diagnosticados na triagem e submetidos a profilaxia, mas que mesmo assim evoluíram com TB ativa. No estudo de Abreu e cols. (2013), dos 25 casos, quatro haviam utilizado profilaxia por 9 meses. No estudo de Ergun e cols. (2014) três pacientes que desenvolveram TB também haviam utilizado corretamente a profilaxia. O desenvolvimento de TBL ocorre porque a isoniazida diminui somente entre 60 e 90 % o risco de adoecimento a depender da aderência do paciente e do tempo de uso (SMIEJA *et al.*, 2000).

Portanto, a triagem de TBL com o TT apresenta falhas com possíveis implicações graves nos pacientes com psoríase, ao mesmo tempo em que a profilaxia não evita totalmente a reativação de TB.

### 2.3.3.2 Ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA)

Para tentar minimizar as falhas do TT tornou-se necessário o desenvolvimento de exames com maior acurácia para o diagnóstico de TBL. Dentre esses, vem ganhando espaço o IGRA, uma técnica onde se avalia resposta imune celular em resposta a peptídeos que simulam proteínas (ESAT-6, CPF-10 e TB7.7) presentes no *Mtb* (MAZUREK *et al.*, 2010).

Existem dois tipos de IGRA comercialmente disponíveis, os quais são executados de maneiras diferentes. O QuantiFERON-TB Gold quantifica no plasma o IFN- $\gamma$  liberado pelas células T quando na presença de antígenos do *Mtb* utilizando a técnica de ELISA. O T-SPOT.TB utiliza células mononucleares incubadas com os antígenos e em seguida um ensaio imunoenzimático para detectar se houve aumento no número de célula que secretam IFN- $\gamma$  (número de spots presentes no poço) (MAZUREK *et al.*, 2010; LATORRE *et al.*, 2014).

O IGRA tem sensibilidade na população vacinada entre 76 % e 89 % e especificidade entre 96 e 93 % para o diagnóstico de TB (NA *et al.*, 2014). Além disso, os antígenos utilizados no IGRA não estão presentes no BCG e na maioria das micobactérias, com exceção do *M. kansasii*, *M. szulgai* and *M. marinum*. Portanto falsos positivos somente ocorreriam se o indivíduo estivesse infectado com alguma dessas micobactérias. (MAZUREK *et al.*, 2010). Devido a tecnologia empregada, o IGRA passou a ser estudado na triagem de tuberculose latente, situação onde a acurácia intrínseca do teste é de grande importância.

Lima e Cols. (2011) avaliaram a concordância entre pacientes com e sem psoríase separadamente para o TT e para o IGRA. O grupo controle apresentou boa concordância em torno de 80 %, ( $\kappa = 0.624$ ) para ambos os testes, enquanto nos pacientes com psoríase o grau de concordância caiu para 66% ( $\kappa = 0.375$ ) em ambos os testes. Isso sugere que a psoríase cause interferência sobre os testes e esses pacientes estariam sujeitos a maior frequência de resultados incorretos.

A análise da concordância entre os testes em pacientes com psoríase, também encontrou concordância somente considerável entre eles considerável ( $k = 0,23 - 0,365$ ). Os estudos então buscaram fatores de interferência sobre os testes a partir das discordâncias (tabela 3).

Laffite e cols. (2009) observaram 28 % de casos discordantes. Em dois casos a discordância foi TT-/IGRA+, ambos com radiografia de tórax alterada, levantando suspeita

sobre possíveis TT falsos negativos. Doze apresentaram TT+/IGRA-, cuja justificativa sugerida foi interferência da vacinação. No entanto, 90 % dos participantes eram vacinados com BCG.

Sauzullo e cols. (2013) encontraram resultados discordantes em 43,9 % dos casos (TST+/IGRA-). Desses, 42% haviam sido vacinados com BCG e 11 % eram trabalhadores rurais com possível contato com micobactéria não-Mtb.

Martyn-simmons e cols (2012) não encontraram justificativa para os discordantes e sugerem que seria importante avaliar se gravidade da psoríase e o status inflamatório-imunológico poderiam ser fatores de interferência.

Tavast e cols (2013), além dos aspectos citados pelos outros autores, observaram que a idade atuava de maneira bidirecional, sendo que pacientes jovens apresentaram maior frequência de TT+/IGRA-, enquanto acima de 65 anos aumentavam o número de TT-/IGRA+, porém sem haver associação estatística. A idade acima de 65 anos já está estabelecida nos protocolos como fator de risco para TT falsos negativos (MINISTÉRIO..., 2011).

**Tabela 3:** índice de *kappa* entre os testes de triagem de TBL e grau de

<b>Estudo</b>	<b>Kappa</b>	<b>Concordância</b>
Laffite <i>et al</i> , 2009	0,33	Considerável
Martyn-simmons <i>et al</i> , 2012	0,313	Considerável
Sauzullo <i>et al</i> , 2013	0,23	Considerável
Tavast <i>et al</i> , 2013	0,24/0,32	Considerável
Lima <i>et al</i> , 2014	0,375	Considerável
Ramos <i>et al</i> , 2013	0,593	Moderada

Diferentemente desses quatro autores, Ramos e cols. (2013) encontraram concordância moderada entre os testes ( $k= 0,593$ ). Ao avaliar separadamente os pacientes imunossuprimidos, observaram queda da concordância nesse grupo (K 0,354), levantando a hipótese de um novo fator de interferência.

**Tabela 4:** Justificativas para a discordância entre IGRA e TT conforme o autor.

TT+ /IGRA -	TT-/ IGRA +
▶ Jovens	▶ Idade acima de 65 anos.
▶ TAVAST <i>et al.</i> , 2012;	▶ TAVAST <i>et al.</i> , 2012;
▶ Vacinação	▶ Vacinação
▶ LAFFITTE <i>et al.</i> , 2009;	▶ TAVAST <i>et al.</i> , 2012;
▶ SAUZULLO <i>et al.</i> , 2013	
▶ Contato com gado	▶ Alteração imunológica pela psoríase
▶ SAUZULLO <i>et al.</i> , 2013	▶ LIMA <i>et al.</i> , 2013
▶ RAMOS <i>et al.</i> , 2013	
▶ Fatores imunológicos?	▶ Infecção recente
▶ MARTYN-SIMMONS <i>et al.</i> , 2012	▶ LATORRE <i>et al.</i> , 2014

Considerando os resultados dos estudos citadas, algumas possíveis justificativas para a perda de concordância entre TT e IGRA são vacinação para BCG, contato com gado, idade e imunossupressão (Tabela 4). Porém essas associações não foram encontradas por autores sendo necessárias mais pesquisas para verificar a reprodutibilidade dos dados (MARTYN-SIMMONS *et al.*, 2012).

### 2.3.3.3 Fatores de interferência sobre os testes de triagem de tuberculose

Apesar de serem descritos vários fatores para a perda de concordância, é importante atentar para o fato de que eles, com exceção da imunossupressão e idade acima de 65 anos, atuam sempre aumentando o número de TT positivos, sendo um dos motivos pelos quais o IGRA diminuiria o número de resultados falsos positivos.

A imunossupressão seria o único fator que poderia agir diretamente aumentando o número de TT e IGRA falsos negativos. Considerando a natureza dos testes, parece lógico que é mais difícil bloquear a cadeia de eventos imunológicos necessárias para efetivar o TT do que alterar o IGRA, pois nesse caso bastaria reduzir a taxa de secreção de IFN- $\gamma$  específico para TB ou reduzir a divisão celular do linfócito (WOO *et al.*, 2014).

Trabalhos com outras doenças inflamatórias demonstram o IGRA pode sofrer influência da imunossupressão, pelo aumento de resultados negativos e indeterminados (SMITH *et al.*, 2009; HELWIG *et al.*, 2012).

Em psoríase, um estudo descritivo encontrou que o número de IGRAS positivos decrescia com o grau de imunossupressão, sendo de 15,4 % no grupo em uso de imunossupressores clássicos e de 11% no grupo em uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$ . Não houve descrição da frequência em pacientes sem imunossupressão. (CHIU, HSUEH, TSAI; 2011).

Ramos *et al* (2013), avaliando várias doenças, encontraram que o valor médio dos IGRAS foi menor em pacientes imunossuprimidos. Houve uma diferença significativa no número de IGRAS positivos entre pacientes com (4,6%) e sem imunossupressão (17,4 %). Após ajustes por idade e sexo, a tendência IGRAS negativos aumentou nos pacientes sob imunossupressão. Não foi verificada a mesma associação para o TT.

No entanto, muitos autores, apesar desses dados, refutam a hipótese de que a imunossupressão interferira sobre o IGRA (MARTYN-SIMMONS *et al.*, 2012; SAUZULLO *et al.*, 2013; LATORRE *et al.*, 2014).

Latorre e cols. (2014) descrevem maior número de IGRAS positivos no grupo em uso de imunossupressores e a única justificativa seria de que se tratavam de casos de TBL adquiridos recentemente durante a imunossupressão. A conclusão foi de que o efeito individual de cada imunossupressor deveria ser avaliado separadamente.

Tavast e cols. (2013) encontraram que a discordância entre os testes de triagem foi devido ao aumento do número de TT positivos, e que a causa desse aumento seria a imunossupressão. (ERGUN *et al.*, 2014; BASSUKAS *et al.*, 2011; TSIOURI *et al.*, 2009). Os TT positivos se associaram a pacientes jovens, vacinação com BCG, sexo feminino, nascimento em área endêmica e o uso de corticoides. A associação com o uso de corticoides não foi confirmada na análise multivariada. O IGRA positivo foi associado a vacinação com BCG, nascimento em área endêmica, sexo masculino e fatores de risco para TB.

Sauzullo e Cols. (2013) não encontraram variação dos resultados do IGRA e do TT em grupos com ou sem imunossupressor na parte clínica de seu estudo, porém ao analisar o comportamento de células T cultivadas em meio com adalimumabe observaram correlação indireta entre a dose da medicação ( $p < 0,05$ ) e a liberação de IFN- $\gamma$  específico para TB, sem ocorrer efeito citotóxico sobre as células.

Parte da não comprovação do efeito da imunossupressão sobre os testes de triagem de TBL decorre de problemas relacionados ao desenho dos estudos, como comparação de testes entre indivíduos diferentes (TAVAST *et al.*, 2012; RAMOS *et al.*, 2013 MAZUREK *et al.*, 2010), falta de padronização no tempo de uso e tipo de imunossupressão (LAFFITE *et al.*, 2009; RAMOS *et al.*, 2013) e pouca análise do aspecto inflamatório e imunológico como forma de avaliar a resposta individual á imunossupressão (SUZULLO *et al.*, 2013).

Além disso, muito estudos são em locais com incidência baixa ou intermediária de TB, o que produz naturalmente grande número de resultados negativos. (MARTYN-SIMMONS *et al.*, 2012; SUZULLO *et al.*, 2013;).

O IGRA já vem sendo recomendado como o teste de escolha para triagem de TB nos locais onde a população é vacinada com BCG no continente europeu (CANTINI, *et al.*, 2015). No entanto não sabemos o real impacto dessa substituição a nível populacional assim como se imunossupressores clássicos, em especial o MTX, afetam de maneira significativa os testes de triagem de TBL em pacientes vacinados vivendo em área endêmica, o que pode implicar no aumento no número de casos de TB grave. Por isso outros consensos ainda não recomendam a substituição do TT pelo IGRA (EUROPEAN..., 2011; HOPE *et al.*, 2016)

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar em pacientes com psoríase, provenientes de área endêmica para tuberculose e vacinados com BCG, se o MTX altera de maneira significativa a frequência de TT e/ou IGRA positivos/negativos e a concordância entre os testes e se os testes positivos têm associação com a idade, tempo de doença, glicemia, peso, índice de massa corporal (IMC), PASI, PCR, VHS, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  antes e após o uso de metotrexate por 12 semanas e com redução do PASI após o tratamento.

#### 3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Em pacientes com psoríase sem uso prévio de imunossupressor;

- Determinar antes e após 12 semanas de uso de metotrexate
  - O valor do PASI
  - A frequência de QuantiFERON negativos, positivos, indeterminados.
  - A frequência de TT positivos e negativos.
  - Os valores e médias das provas inflamatórias (VHS e PCR)
  - Os níveis séricos e médias das citocinas; TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .
  - O grau de concordância entre o TT e o QuantiFERON.
  - O percentual de redução do PASI
- Verificar se após o tratamento com metotrexate se houve;
  - Modificação na frequência de TT positivos e negativos
  - Modificação na frequência de IGRA positivos, negativos e indeterminados
  - Modificação no grau de concordância entre os testes
  - Modificação nos níveis de citocinas
  - Associação entre os testes positivos/negativos antes e após o tratamento com a idade, tempo de doença, glicemia, peso, índice de massa corporal (IMC), VHS, PCR, PASI, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , PASI absoluto e percentual de redução do PASI antes e após o tratamento.

### 3.3 *OBJETIVO SECUNDÁRIO*

Descrever as características da população quanto à:

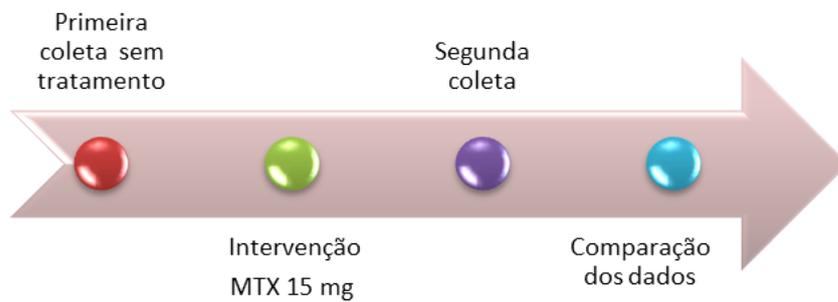
- Sexo, idade, tempo de doença
- Presença de outras formas de psoríase associadas (língua geográfica, psoríase palmo-plantar, psoríase do couro cabeludo e psoríase ungueal).
- Glicemia (normal, diabético)
- Etilismo, Tabagismo
- Local de residência (Zona urbana ou zona rural)
- Contato prévio com portador de tuberculose
- Alteração da radiografia de tórax.
- Contato com gado

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 *DESENHO DO ESTUDO*

Estudo prospectivo, analítico, autocontrolado, tipo quasi-experimental associado a uma coorte.

**Figura 5:** Modelo do estudo.



### 4.2 *LOCAL DO ESTUDO*

O estudo foi realizado na Universidade Federal de Pernambuco no período de abril de 2015 a dezembro de 2017. Os pacientes foram atendidos no ambulatório de doenças infecto-parasitárias do departamento de medicina tropical. Os exames gerais foram realizados nos setores específicos do Hospital das clínicas da UFPE. O QuantiFERON Tb-Gold foi executado pelo laboratório de imunoepidemiologia do departamento de Imunologia do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães (CPqAM)-Fiocruz e os testes de elisa para as citocinas foram realizados no laboratório de Imunopatologia Keizo Asami-LIKA.

### 4.3 *POPULAÇÃO DA PESQUISA*

#### 4.3.1 **População alvo**

Pacientes com psoríase virgens de tratamento que apresentavam indicação de tratamento com metotrexato, respeitando os critérios elegibilidade no período de março de 2015 a novembro de 2017.

#### 4.3.2 **Tipo de amostragem e definição do tamanho da amostra**

A amostra foi selecionada de maneira aleatória sistemática pois foram incluídos pacientes com psoríase encaminhados por médicos dermatologistas com indicação do uso de MTX, virgens do uso de imunossupressor, respeitando-se os critérios de elegibilidade, que aceitaram participar do estudo durante o período proposto. Cada paciente constituiu seu próprio controle não havendo necessidade de pareamento.

Pelo fato de o único dado conhecido ser a resposta do MTX sobre o PASI, somente foi possível calcular a amostra para essa variável. Considerando que a média de redução do PASI varia entre 42 e 58 % na literatura (MENTING 2016; ZWEEGERS,2016) e que o estudo visa verificar pelo menos uma resposta de 75 % no PASI, o cálculo estatístico indica um N de 22 para pacientes para essa variável.

Proporção na população: **50%**

Proporção sugerida: **75%**

Nível de significância: **5%**

Poder do teste: **80%**

Teste de hipótese: monocaudal

Tamanho da amostra calculado: **22**

#### 4.4 *CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE*

##### **4.4.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos pacientes com psoríase encaminhados por dermatologistas com indicação de uso de metotrexate, com idade acima de 18 anos, vacinados com BCG na primeira infância e residentes na região nordeste.

##### **4.4.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes gestantes, lactantes, com uso prévio de imunossupressor, em uso de lítio, que apresentaram história pessoal, sinais ou sintomas de tuberculose, com radiografia de tórax compatíveis com doença pulmonar, que apresentaram malignidade prévia, que tiveram sorologia positiva para HIV, hepatite B ou C, com aumento de enzimas hepáticas 3 vezes acima do valor de referência, com insuficiência renal com clearance inferior a 60 ml/min, com linfopenia com menos de 1500 linfócitos, plaquetopenia abaixo de 100.000 ou leucopenia inferior a 3500 leucócitos.

## 4.5 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

### 4.5.1 Variáveis analíticas

**Tabela 5:** Definição e categorização das variáveis analíticas

Variável	Definição	Categorização
<i>Triagem de TB</i>		
<i>QuantiFERON TB-gold</i>	<i>Testes classificados como positivos ou indeterminados</i>	1) <i>Positivo</i>
	<i>Testes classificados Como negativos</i>	2) <i>Negativo</i>
<i>Teste tuberculínico</i>	<5 milímetros	1) <i>Negativo</i>
	≥ 5 milímetros	2) <i>Positivo</i>
TNF-alfa	Quantificado em pg/ml	Média/mediana
Interferon-gama	Quantificado em pg/ml	Média/mediana
<i>Provas inflamatórias</i>		
PCR	<i>Quantificado em mg/l</i>	1) ≤ 1
		2) > 1
		Mediana
VHS	<i>Em milímetros</i>	1) ≤10
		2) >10
		Média/mediana
<i>Clínica</i>		
<i>PASI antes/depois</i>	<i>Cálculo da gravidade de acometimento da psoríase</i>	Média/mediana
<i>Redução PASI</i>	<i>Percentual de redução do PASI após o uso do metotrexate</i>	1) <50%
		2) 51-74%
		3) > 75 %
		Média/mediana

#### 4.5.2 Variáveis clínico-demográficas.

**Tabela 6** - Definição, forma de obtenção e categorização dos fatores clínico-demográficos.

Variável	Descrição	Forma de obtenção	Categorização
<i>Sexo</i>	Sexo biológico do paciente	Entrevista	1. Masculino 2. Feminino
<i>Idade</i>	Tempo entre data de nascimento e dia da entrevista do estudo, em anos completos	Documento de identificação	1. $18 \geq e < 30$ 2. $30 \geq e < 60$ 3. $\geq 60$
<i>Tempo de doença</i>	Tempo estimado entre a idade de início da doença e a idade no dia da entrevista do estudo, em anos completos	Entrevista	1. $< 1$ ano 2. $1 \geq e < 5$ anos 3. $\geq 5$ anos
<i>Consumo de álcool regular de risco</i>	Ter consumido mais de uma dose por dia se mulher ou 2 doses se homens nos últimos 30 dias.	Entrevista	1. Sim 2. Não
<i>Tabagismo</i>	Ter fumado por mais de um dia nos últimos 30 dias.	Entrevista	1. Sim 2. Não
<i>Contato com portador de Tb</i>	Caracterizada por histórico familiar de TB (pais, tios, avós, parceiro, filhos ou próprio paciente), se conhece ou ouviu falar de alguém com TB como vizinhos, amigos, colegas de trabalho ou trabalha em ambiente com alto risco de TB.	Entrevista	1. Sim 2. Não
<i>Local de residência</i>	Urbanização do local de moradia	Entrevista	1. Região urbana 2. Zona rural
<i>Contato com gado</i>	Pessoa que trabalhou ou teve contato por tempo prolongado com bovinos	Entrevista	1. Sim 2. Não
<i>Psoríase ungueal</i>	Presença de pits, onicólise, hemorragias em estilhaço e hiperkeratose não atribuída a outra causa em pelo menos uma unha.	Exame físico	1. Sim 2. Não
<i>Língua geográfica</i>	Manchas vermelhas lisas na língua	Exame físico	1. Sim

			2. Não
<i>Psoríase couro cabeludo</i>	Presença de placas de psoríase no couro cabeludo	Exame físico	1. Sim 2. Não
<i>Psoríase palmo-plantar</i>	Presença de placas de psoríase nas palmas ou plantas podendo transgredir para o dorso	Exame físico	1. Sim 2. Não
<i>Psoríase invertida</i>	Presença de placas de psoríase áreas de dobra	Exame físico	1. Sim 2. Não
<i>Entesite</i>	Paciente apresenta dor á palpação das enteses	Exame físico	1. Sim 2. Não
<i>Diabetes</i>	2 medidas de glicemia acima de 126 mg/dl	Exames laboratoriais	1. Sim 2. Não
<i>Glicemia</i>	Medida em mg/ml	Exames laboratoriais	média
<i>RX tórax alterado</i>	Presença de retração, calcificação, linfonomegalias hilares ou mediastinais ou alterações pleurais.	Exame de imagem	1. Sim 2. Não

## 4.6 *MÉTODOS DE COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS*

### 4.6.1 **Seleção e inclusão dos casos**

Os pacientes com psoríase foram encaminhados por dermatologistas que indicaram o MTX como tratamento, antes de iniciar a medicação. Os pacientes foram submetidos a avaliação laboratorial rotineira, a qual incluiu hemograma completo, enzimas hepáticas, função renal, sorologias de hepatite B, C, HIV, VHS, PCR e radiografia de tórax. Os pacientes retornaram com os exames, foram verificados os resultados e a presença de cicatriz vacinal para BCG. Aqueles que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram convidados a participar da pesquisa. Não houve perdas por recusa em participar da pesquisa. Os pacientes então assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C) e somente após a assinatura foram incluídos.

Foram encaminhados 45 pacientes com psoríase por médicos dermatologistas. Desses, 14 não foram incluídos na pesquisa por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade. Uma paciente estava grávida, um era menor de 18 anos, um não apresentava cicatriz de BCG, um utilizava lítio havendo melhora da psoríase após a suspensão da medicação, cinco já haviam utilizado imunossupressor, cinco com lesões clínicas duvidosas, dois sem exames e que não retornaram após a solicitação. Não houve exclusão por alterações laboratoriais, clínicas e radiológicas. Foram incluídos 29 pacientes que não apresentavam impedimento a participação na pesquisa.

Os pacientes 2,7 e 10 descumpriram o protocolo de pesquisa, parando o uso do metotrexate antes da consulta de retorno. O paciente 1 teve uma amostra de sangue extraviada, sendo excluído da fase laboratorial. Portanto, o N para análise foi de 25 pacientes.

### 4.6.2 **Avaliação clínica**

A pesquisadora principal coletou por entrevista dados demográficos que incluíram a data de nascimento, idade atual, sexo, tempo de doença, ingestão regular de bebida alcoólica, tabagismo, local de residência (rural/urbano) e contato com gado. Os dados foram anotados em ficha de coleta padronizada (Apêndice 1). A glicemia, VHS e PCR foram coletados a partir

dos exames laboratoriais. Foi aplicado um questionário padronizado para avaliar a presença de TB ativa (tosse produtiva há mais de 3 semanas, hemoptise, astenia, febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso > 10 %) e fatores de risco para TB latente (uso drogas ilícitas, nascimento em área endêmica de TB, história de tratamento prévio para TB, história de profilaxia para TB, história familiar de TB, contato recente com TB, Reside ou trabalha em área de alto risco para TB) (Apêndice A).

Em seguida os pacientes foram examinados e avaliados quanto a gravidade e formas da psoríase. Foi verificada se havia presença de língua geográfica, psoríase ungueal, invertida, palmo-plantar e couro cabeludo. A gravidade foi quantificada pelo método PASI (psoriasis area and severity index) seguindo os passos (Apêndice B):

- 1) Cada área corporal (Cabeça, tronco, membros superiores e membros inferiores) teve seu percentual de acometimento determinado pela pesquisadora e recebeu um número segundo a escala: 1 se <10% de área comprometida; 2=10- 29%; 3=30-49%; 4=50-69%; 5=70-89% e 6=90- 100% de área comprometida,
- 2) Cada característica das placas de psoríase (eritema, infiltração e descamação) foram classificadas em: 0= ausente, 1= leve, 2= moderada e 3= grave. Os valores atribuídos para as 3 características foram somados para aquela área,
- 3) Multiplicou-se o valor obtido em 1 pelo valor em 2 para cada área,
- 4) O produto dessa equação foi multiplicado por uma constante que retrata a proporcionalidade de área, de cada seguimento corporal. A cabeça = 0,1; o tronco = 0,3; os membros superiores = 0,2 e os membros inferiores = 0,4.
- 5) Após o cálculo por seguimento, os valores foram somados, resultando em um número absoluto que reflete a gravidade da psoríase.

#### **4.6.3 Técnicas laboratoriais**

Após a avaliação clínica amostras de sangue foram coletadas para posterior execução do ELISA para o QuantiFERON e para as citocinas e em seguida foi aplicado o teste tuberculínico conforme a metodologia descrita abaixo. Os resultados foram anotados na ficha de coleta laboratorial (Apêndice C)

#### 4.6.3.1 *QuantiFERON TB Gold In-Tube test*

O teste QuantiFERON TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) (Cellestis, Melbourne, Vic. Austrália) foi realizado de acordo com os padrões descritos pelo fabricante no laboratório de imunoepidemiologia, no departamento de imunologia do instituto Aggeu Magalhães (CPQAM);

- A) Coleta do material: as amostras de sangue foram obtidas antes da execução do TT por punção venosa direta utilizando agulha tipo vacutainer em tubos específicos de coleta. Foi coletado de cada participante da pesquisa um mililitro de sangue em cada tubo separadamente seguindo a sequência: tubo cinza- sem antígeno (controle nulo), tubo vermelho- com antígenos de TB (ESAT-6, CPF-10, TB7.7) e tubo roxo- com fito hemaglutinina (mitógeno ou controle positivo).

**Figura 6:** Sequência de coleta do QuantiFERON Gold: tubo cinza, tubo vermelho e o tubo roxo.



Fonte: Cellestis, 2015

- B) Processamento da amostra: As amostras foram incubadas dentro de um período de até 2 horas após a coleta de sangue. Os tubos foram homogeneizados suavemente por inversão e levados para a estufa a 37°C, colocados na vertical durante 16 a 24 horas para incubação.

Após incubação a 37 graus, os tubos foram submetidos a centrifugação por 15 minutos entre 2000 e 3000 RPM para separação do plasma. O plasma removido foi colocado em criotubos e então congelados a menos 70° para posterior realização da segunda fase da técnica.

Para a realização do ELISA todos os reagentes, exceto o conjugado 100X concentrado, foram colocados à temperatura ambiente por 60 minutos (min). Durante esse tempo, foram reconstituídos o padrão na concentração 8,0 UI/ml e o conjugado 100X concentrado, ambos

em água destilada. Após reconstituído, o padrão sofreu as seguintes diluições, utilizando o diluente disponível no *kit*: 4UI/ml, 1UI/ml, 0,25UI/ml, 0 UI/ml (neste último, só diluente verde).

Depois de realizadas as diluições, 50µL de conjugado foi distribuído em cada poço da placa de microtitulação, em seguida adicionou-se 50µL de plasma proveniente da primeira etapa do teste em cada poço. Essa mistura foi agitada durante 1 min em um agitador de microplacas. Ao fim desse processo a placa contendo as amostras foi coberta, para evitar exposição à luz, e incubada durante 120 min à temperatura ambiente.

Na etapa seguinte, os poços foram lavados com 400 µl do tampão de lavagem diluído, disponível no *kit*, esse procedimento foi repetido 6 vezes. Depois, adicionou-se 100 µl de substrato em cada poço e agitou por 1 min no agitador de placas. Novamente a placa foi coberta e incubada por 30 min à temperatura ambiente. Decorrido esse tempo, acrescentou-se 50 µl de solução de parada em todos os poços e homogeneizou com o agitador. Em seguida ocorreu a leitura dos resultados a 450nm com o filtro de referência de 620nm. Os resultados gerados no ELISA foram analisados no *software* QuantiFERON-TB Gold Analysis e interpretados.

### C) Interpretação dos resultados:

**Tabela 7:** Critério de interpretação do QuantiFERON conforme orientação do fabricante e validado pelo CDC (2010)

<b>Interpretação</b>	<b>Nil*</b>	<b>Resposta</b>	<b>Mitógeno</b>
Positivo	≤8.0	≥0.35 IU/ml and ≥25% of Nil	Any
Negativo	≤8.0	<0.35 IU/ml or <25% of Nil	≥0.5
Indeterminado	≤8.0	<0.35 IU/ml or <25% of Nil	<0.5
	>8.0	Any	Any

Fonte: CELLESTIS, 2015

#### 4.6.3.2 Citocinas

Foram coletados 3 ml de sangue por punção direta com vacuteiner em tubo com anticoagulante do tipo citrato. A amostra foi encaminhada pela pesquisadora principal para o laboratório de imunopatologia no instituto Keizo-Assami-LIKA.

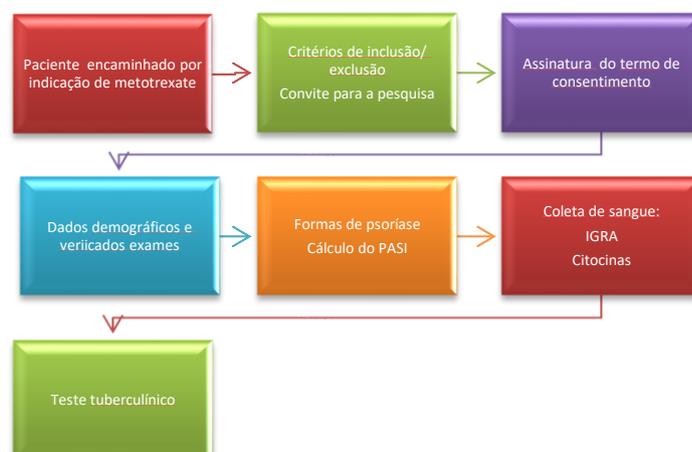
Após 30 minutos da coleta, a amostra foi centrifugada por 15 minutos na velocidade de aproximadamente  $1000 \times g$  (ou 3000 rpm) em 2- 8 graus. A seguir o soro foi separado e congelado entre menos  $20^{\circ}\text{C}$  e menos  $80^{\circ}\text{C}$ .

O Nível sérico de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  foram determinados quantitativamente pela técnica de ELISA, usando kits padronizados de acordo com as instruções do fabricante para cada citocina. O limite de sensibilidade dos métodos é igual a 4 pg/ml para o IFN- $\gamma$  e igual a 3.0 pg/ml para o TNF- $\alpha$ . Antes de iniciar o processo do ELISA, foram realizados testes de calibração. Cada citocina foi quantificada duas vezes para cada amostra.

#### 4.6.3.3 Teste tuberculínico

O teste tuberculínico foi realizado pela aplicação intradérmica de 2 UT de derivado proteico purificado (PPD Rt 23) no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo na primeira visita e direito na segunda visita. A leitura dos resultados foi realizada após 72 horas.

**Figura 7:** Fluxograma das principais fases da coleta de dados da pesquisa.



#### 4.6.4 Análise estatística dos dados

Os dados coletados foram organizados no Excel e posteriormente exportados para Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) em sua versão 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) para a análise estatística alinhada com os objetivos do estudo.

A distribuição foi testada através do teste de Shapiro-Wilk e a variância das médias através do teste F de Levene. Os dados foram analisados descritivamente através das medidas estatísticas: média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e percentis para as variáveis numéricas e frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas. Para avaliar diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher. Em relação às variáveis numéricas foram utilizados os testes t-Student com variâncias iguais, t-Student com variâncias desiguais ou Mann-Whitney para amostras independentes e t-Student pareado ou Wilcoxon para dados pareados. A escolha dos testes t-Student e t-Student pareado ocorreram nas situações em que os dados apresentaram distribuição normal e os testes Mann-Whitney e Wilcoxon para dados pareados nas situações em que a hipótese de normalidade foi rejeitada.

Para verificar a concordância entre os testes foi utilizado o teste Kappa de Cohen. Para verificar a diferença entre as variáveis nominais pareadas foi utilizado o teste de McNemar unicaudal para o TT e bicaudal para o IGRA. A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

Para as variáveis numéricas contínuas que apresentaram média ou mediana associada ao desfecho ( $p < 0,05$ ), foi realizada a curva ROC. Foi calculada a área sobre a curva para determinar o ponto de corte que representa a maior soma de sensibilidade e especificidade e assim determinar qual o valor da variável divide os dois grupos de desfecho.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 *TESTE DE LIBERAÇÃO DE INTERFERON-GAMA (IGRA) OU TESTE TUBERCULÍNICO (TT): ALGUM DOS TESTES É MELHOR PARA DETERMINAR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM PSORÍASE EM USO DE METOTREXATO? UM ESTUDO DE INTERVENÇÃO.*

#### **Introdução**

Os testes de triagem de tuberculose latente (TBL) apresentam vários problemas em pacientes com psoríase. A reativação de tuberculose (TB) em pacientes com teste tuberculínico (TT) negativo demonstra a possibilidade de falsos negativos nessa população com sérias consequências<sup>1-2</sup>. O TT também parece apresentar maior frequência de resultados positivos com reações fortes em pacientes com psoríase do que em controles, aumentando o número de pacientes que serão submetidos a quimioprofilaxia para TB<sup>3-5</sup>.

A exata razão porque isso ocorre não é conhecida. Uma possibilidade é o desbalanço da Via T helper 1 (Th1) pela psoríase<sup>6-7</sup>. No entanto, não existe avaliação da relação entre as citocinas envolvidas nas vias comuns entre tuberculose e psoríase e os resultados do TT.

Os ensaios de liberação de interferon -gama (IGRA) parecem serem melhores na triagem de TBL pois apresentam menor interferência da vacinação, menor erro no procedimento de coleta e maior concordância entre pacientes psoríase virgens de tratamento e controles<sup>2,6,8</sup>. Entretanto, alguns estudos encontraram um aumento de negativos e indeterminados em pacientes com psoríase utilizando tratamento imunossupressor<sup>2,10-11</sup>.

Além disso, dentre várias possibilidades, a imunossupressão seria um fator de aumento de discordância entre o TT e o IGRA<sup>7,9-13</sup>. A triagem de TBL é frequentemente realizada em pacientes com psoríase em uso ou que tenham usado recentemente uma terapia imunossupressora<sup>9</sup>, sendo a mais frequente o Metotrexato (MTX)<sup>14</sup>. Apesar disso, não está estabelecido se os testes de triagem de TBL são afetados pelo MTX ou estão associados a fatores clínicos inflamatórios e imunológicos<sup>14</sup>.

Por isso esse estudo visa verificar se o MTX afeta o resultado e a concordância do TT e do IGRA em pacientes com psoríase virgens de tratamento, vacinados com BCG, nascidos e vivendo em uma região endêmica para tuberculose antes e após 12 semanas de uso do

metotrexato. Assim como verificar se o resultado dos testes é associado com fatores clínicos, demográficos e inflamatórios.

## **Materiais e métodos**

### Desenho do estudo

Estudo prospectivo quasi-experimental, auto-controlado aprovado pelo comitê de ética CAAE: 42859015.0.0000.5208 em 01/04/2015. Entre maio de 2015 e agosto de 2016 foram convidados a participar pacientes com psoríase moderada a grave acima de 18 anos virgens de tratamento que estavam iniciando o segmento no ambulatório do hospital da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

### Amostra e critério de elegibilidade

Quarenta e cinco pacientes foram referenciados para começar o seguimento no período de estudo. Foram realizados exames laboratoriais antes do tratamento que incluíram radiografia de tórax, hemograma completo, função renal, enzimas hepáticas, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), teste de gravidez para mulheres e sorologia de hepatite B, C e HIV. Aqueles que não apresentavam contraindicação ao uso de metotrexate, incluindo linfopenia, eram vacinados de BCG na primeira infância foram convidados a participar.

Dos pacientes avaliados, 14 não se encontravam no critério de elegibilidade. Não houveram exclusões devido alterações laboratoriais clínicas ou radiológicas durante antes e durante o segmento

Foram incluídos 29 pacientes que não apresentavam nenhum impedimento a participar no estudo. Os pacientes 2,7 e 10 pararam a medicação antes da visita dois e foram excluídos. O paciente um teve uma amostra de sangue coagulado e foi excluído. Vinte e cinco pacientes concluíram o protocolo de pesquisa. Todos os pacientes foram incluídos e coletados no mesmo dia da semana no mesmo período.

### Coleta de dados

Após assinar o termo de consentimento os dados demográficos foram coletados e incluíram data de nascimento, idade atual em anos, sexo, duração da doença em anos, local de residência (Rural /Urbano) e contato com o gado.

Um questionário de risco padronizado foi aplicado para avaliar a presença de TB ativa (tosse produtiva acima de 3 semanas, hemoptise, astenia, febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso acima de 10%) e fatores de risco para TBL (uso ilícito de drogas, história familiar de TB, contato recente com portador de TB). Todos os pacientes nasceram e vivem em áreas de alta endemicidade para Tuberculose. A resposta positiva para presença de sinais ou sintomas de tuberculose ativa, história prévia de tuberculose ou história de profilaxia para Tuberculose eram critérios de exclusão. Não houve exclusão de nenhum caso por essas possibilidades. Os pacientes foram examinados para peso, altura e cálculo do score psoriasis area and severity index (PASI).

### Testes laboratoriais

Após o exame físico, amostras de sangue foram obtidas por punção venosa direta. Para o QuantiFERON (Cellestis, Melbourne, Australia) um ml de sangue foi coletado em cada um dos três tubos separadamente seguindo a sequência de acordo com a orientação do fabricante. Para as citocinas (INVITROGEN, CA, EUA) foram coletados três ml de sangue em um tubo com citrato. As amostras foram encubadas em no máximo após uma hora da coleta.

Após a coleta, o TT foi realizado pela técnica de Mantoux por operadores treinados. Foram injetados 0,1 ml do derivado de purificado proteico tuberculínico (PPD, RT23, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark) na face anterior do braço esquerdo. O resultado, lido em 72 horas, foi anotado em milímetros e fotografado.

Os pacientes foram instruídos a ingerir 7,5 mg do MTX duas vezes ao dia em um único dia da semana, em um total de 15 miligramas por semana. O paciente somente deveria iniciar o MTX após a leitura do primeiro TT.

O mesmo protocolo de exame físico e coleta laboratorial foi repetido após 12 semanas de uso do metotrexato. Na segunda visita o TT foi aplicado no braço direito. Pacientes que pararam ou pausaram a medicação por qualquer razão antes da segunda visita foram excluídos.

O QuantiFERON-TB Gold e a citocinas foram quantificados pela técnica de Elisa usando kits padronizados de acordo com as orientações dos fabricantes. A sensibilidade dos métodos foram de 4 pg/ml para o interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) e de 3.0 pg/ml para o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). O QuantiFERON-TB Gold não foi repetido usando uma nova amostra pois isso quebrava o protocolo de pesquisa.

### Análise estatística

O TT foi categorizado de duas formas. Primeiramente negativo (-) quando  $< 5$  mm, indeterminado (I) quando entre  $\geq 5$  e  $< 10$  mm e positivo (+)  $\geq 10$  mm. Segundo em negative quando  $< 5$  mm and positive quando  $\geq 5$ .

O IGRA também foi categorizado de duas formas. Primeiramente de acordo com a orientação do fabricante em positivo (+), negativo (-) e indeterminado (I). Segundo, da mesma forma que o TT teve seu ponto de corte reduzido de 10mm para 5 mm, os indeterminados foram reclassificados como positivos<sup>13</sup>.

Ambos os testes não apresentaram diferença na concordância quando analisados com duas ou três categorias, então a análise da concordância entre os testes e das associações dos positivos/ negativos com as médias das variáveis contínuas foram realizados apenas com duas categorias.

Foram analisadas as associações entre testes positivos e negativos com as médias/ medianas das variáveis contínuas; idade em anos, peso em kg, índice de massa corporal (IMC) glicemia, duração da doença em anos. Níveis séricos de INF- $\gamma$ , nível sérico de TNF- $\alpha$ , VHS, PCR, PASI antes e após o tratamento e percentual da redução do passe após 12 semanas de tratamento.

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foram o IBM SPSS na versão 23. Os dados foram analisados descritivamente através das medidas estatísticas: média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e percentis para as variáveis numéricas e frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas. A distribuição foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk e a variância das médias através do teste F de Levene. Para avaliar diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher. Em relação às variáveis numéricas foram utilizados testes t-Student com variâncias iguais, t-Student com variâncias desiguais ou Mann-Whitney para amostras independentes e t-Student pareado ou Wilcoxon para dados pareados para comparação entre avaliações. A escolha dos testes t-Student e t-Student pareado ocorreram nas situações em que os dados apresentaram distribuição normal e os testes Wilcoxon e Mann-Whitney para as situações em que a hipótese de normalidade foi rejeitada. O teste de McNemar foi utilizado para avaliar a diferença entre as variáveis nominais pareadas, sendo o teste unicaudal utilizado para a análise do TT e bicaudal para análise do IGRA. A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

## Resultados

As características da amostra estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1.** Descrição das características clínicas e demográficas dos pacientes incluídos no estudo.

Variável	n	%
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,00</b>
<b>Sexo:</b>		
Feminino	14	56,0
Masculino	11	44,0
<b>Faixa etária 2(anos):</b>		
De 20 a 29	6	24,0
De 30 a 59	11	44,0
De 60 a 75	8	32,0
<b>Tempo de doença completos (anos):</b>		
1 a 2	6	24,0
3 a 9	8	32,0
≥10	11	44,0
<b>Diabetes</b>		
Sim	6	24,0
Não	19	76,0
<b>Local de residência:</b>		
Região urbana	23	92,0
Região rural	2	8,0
<b>Contato com gado:</b>		
Sim	4	16,0
Não	21	84,0
<b>Contato prévio com portador de tuberculose: n %</b>		
Sim	9	36,0
Não	16	64,0
<b>Alteração no Rx tórax:</b>		
Sim	3	12,0
Não	22	88,0
<b>Percentual de redução de PASI (%)</b>		
< 50	3	12,0
50 a 75	5	20,0
> 75	17	68,0

IGRA e TT positivos não se tornaram negativos depois do tratamento (Tabela 2). Seis TT foram positivos antes e depois do tratamento Fig.1 Cinco TT negativos mudaram de categoria após o tratamento quatro para o indeterminado e 1 para positivos Fig.2 Três IGRA acompanharam o aumento do TT (Tabela 2).

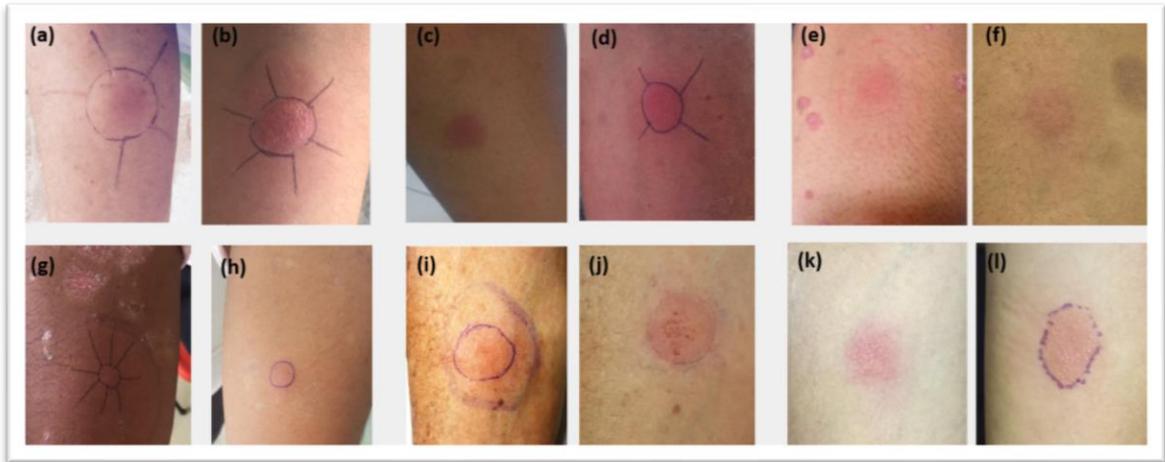
Dentre os quatro pacientes que apresentaram contato com o gado dois IGRA-/ TT- eram ambos os tempos, um IGRA I/TT- em ambos os momentos e era TT-/IGRA- antes e TT+/IGRA+ depois (Tabela 2).

**Tabela 2** – Resultados do TT e dos IGRA antes e após 12 semanas de tratamento com MTX.

Paciente	TT1	TT2	IGRA 1	IGRA 2
3	22	22	POSITIVO	POSITIVO
4	0	6	NEGATIVO	INDETERMINADO
5	12	22	NEGATIVO	NEGATIVO
6	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
8	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
9	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
11	0	0	NEGATIVO	POSITIVO
12	5,5	9	NEGATIVO	NEGATIVO
13	11	11	INDETERMINADO	NEGATIVO
14	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
15	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
16	0	7	NEGATIVO	NEGATIVO
17	0	8	NEGATIVO	POSITIVO
18	22	22	POSITIVO	POSITIVO
19	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
20	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
21	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
22	5	25	NEGATIVO	POSITIVO
23	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
24	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
25	0	0	INDETERMINADO	INDETERMINADO
26	0	7	NEGATIVO	NEGATIVO
27	0	0	NEGATIVO	NEGATIVO
28	0	0	INDETERMINADO	NEGATIVO
29	0	20	INDETERMINADO	NEGATIVO

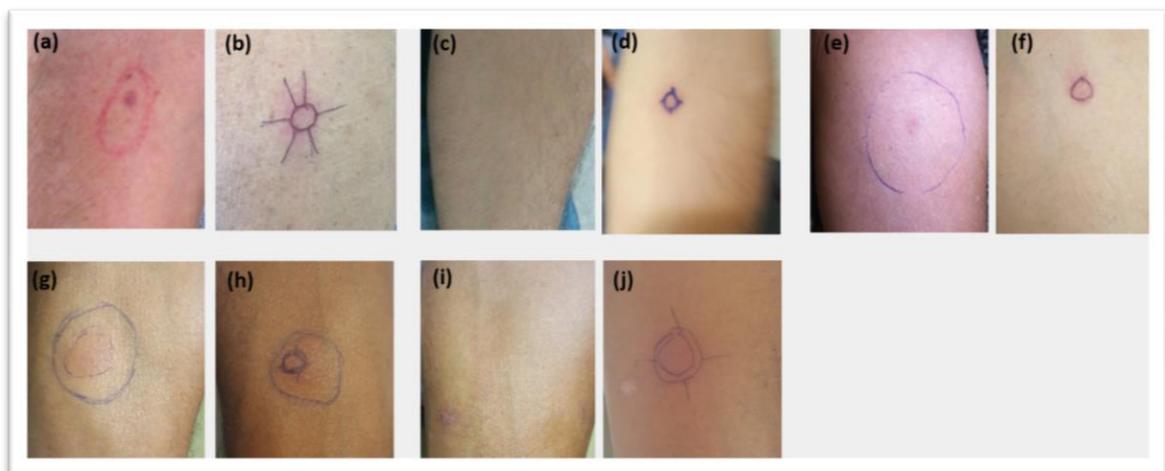
TT: Teste tuberculínico; IGRA: ensaio de liberação de interferon gama

**Figura 1.** Testes tuberculínicos positivos antes e após 12 semanas de tratamento com metotrexate.



Paciente 3 (a, b) Paciente 5 (c, d) Paciente 12 (e, f) paciente 13 (g, h), paciente 18 (i, j) e paciente 22 (k, l). Paciente 3, 18 e 22 apresentaram vesículas no segundo teste.

**Figura 2.** Testes tuberculínicos inicialmente negativos e positivos após 12 semanas de tratamento com metotrexate.



Paciente 2 (a, b), paciente 16 (c, d), paciente 17 (e, f) paciente 26 (g, h) e paciente 29 (i, j). No primeiro teste paciente 2 (a), 17 (e) e 26 (g) apresentaram eritema sem reação no local do teste. Pacientes 16 (c) e 29 (i) não apresentavam nenhuma reação no primeiro teste. Todos os segundos testes são claramente positivos.

O TT ( $\kappa = 0.46/0.57$ ) apresentou maior concordância entre o antes e depois do tratamento do que o IGRA ( $\kappa = 0.34/0.27$ ). Os Kappas com duas ou três categorias foram semelhantes para ambos os testes. Eles se mantiveram na mesma faixa para IGRA ( $\kappa = 0.20-0.39$ ) e para o TT ( $\kappa = 0.4-0.59$ ) e os intervalos de confiança foram coincidentes. Esses dados também confirmam a possibilidade de analisar os indeterminados conjuntamente aos resultados positivos. O IGRA mudou aleatoriamente após o tratamento ( $p = 0.135/1$ ) enquanto o TT apresentou aumento significativo de testes positivos no segundo teste ( $p = 0.032/0.037$ ) (Tabela 3).

As concordâncias entre o IGRA e o TT antes e após o tratamento são similares ( $\kappa = 0.34/0.32$ ) e apresentaram intervalo de confiança coincidentes. Não houve diferença entre os testes antes ( $p = 1$ ) e após o tratamento ( $p = 0.289$ ) e as divergências encontradas não podem ser atribuídas ao MTX (Tabela 3)

**Tabela 3** – Frequência de resultados positivos/negativo/indeterminados e avaliação da concordância do TST e IGRA antes e após o tratamento.

Variável	n	%	Concordância			Valor P	
			Observada n	%	Kappa Valor IC 95%		
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100,00</b>					
<b>TST/TST</b>			18	72	0,46	0,19 to 0,73	P <sup>(1)</sup> = 0,037
Positivo//Positivo	4	16					
Positivo/Negativo	-	-					
Positivo/indeterminate	-	-					
Negativo/Negativo	14	56					
Negativo/Positivo	1	4					
Negativo/indeterminate	4	16					
Indeterminate/Indeterminate	1	4					
Indeterminate/Negativo	-	-					
Indeterminate/positivo	1	4					
<b>TST /TST</b>			20	80,0	0,57	0,27 a 0,87	P <sup>(1)</sup> = 0,032
Positivo//Positivo	6	24,0					
Positivo/Negativo	-	-					
Negativo/Negativo	14	56,0					
Negativo/Positivo	5	20,0					
<b>IGRA/IGRA</b>			18	72,0	0,34	-0,03 a 0,71	P <sup>(2)</sup> = 0,135
Positivo//Positivo	2	8,0					
Positivo/Negativo	0	0					
Positivo/indeterminado	0	0					
Negativo/Negativo	15	60,0					
Negativo/Positivo	3	12					
Negativo/indeterminado	1	4,0					
Indeterminado/Indeterminado	1	4,0					
Indeterminado/Negativo	3	12,0					
Indeterminado/positivo	0	0					
<b>IGRA/IGRA</b>			18	72,0	0,27	0,14 a 0,69	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Positivo//Positivo	3	12,0					
Positivo/Negativo	3	12,0					
Negativo/Positivo	15	60,0					
Negativo/Positivo	4	16,0					
<b>TST /IGRA antes</b>			19	76,0	0,34	-0,08 a 0,76	P <sup>(2)</sup> = 1,000
Positivo//Positivo	3	12,0					
Positivo/negativo	3	12,0					
Negativo/Negativo	16	64,0					
Negativo/Positivo	3	12,0					
<b>TT/IGRA depois</b>			17	68,0	0,32	-0,03 a 0,68	P <sup>(2)</sup> = 0,289
Positivo//Positivo	5	20,0					
Positivo/negativo	6	24,0					
Negativo/Negativo	12	48,0					
Negativo no TT e positivo no IGRA	2	8,0					

(1) Através do teste de McNemar unicaudal

(2) Através do teste McNemar bicaudal

A comparação dos meios e medianas antes e após o tratamento encontrou que os níveis de PCR ( $p = 0,22$ ) e do PASI ( $p < 0,001$ ) decresceram significativamente enquanto os níveis de IFN- $\gamma$  ( $p = 0,005$ ) aumentaram significativamente após o tratamento. Os níveis de VHS decresceram e os de TNF- $\alpha$  aumentaram, porém de maneira não significativa (Tabela 4).

**Tabela 4.** Diferença entre CPR, VHS, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  antes e após 12 semanas de tratamento com MTX.

Variável	Antes	Depois	Valor p
PCR: Mediana (P25; P75)	0,54 (0,12; 3,00)	0,40 (0,14; 0,90)	$p^{(1)} = 0,022^*$
VHS: Mediana (P25; P75)	13,00 (6,25; 22,25)	7,50 (4,00; 12,75)	$p^{(1)} = 0,086$
IFN $\gamma$ : Média $\pm$ DP	15,95 $\pm$ 7,89 (12,68)	18,82 $\pm$ 9,17 (16,44)	$p^{(2)} = 0,005^*$
TNF $\alpha$ : Mediana (P25; P75)	0,00 (0,00; 1,97)	3,68 (0,16; 6,61)	$p^{(1)} = 0,224$
PASI: Mediana (P25; P75)	13,20 (10,30; 18,90)	2,00 (0,95; 4,40)	$p^{(1)} < 0,001^*$

(\*) Diferença significativa a 5%

(1) Através do teste de Wilcoxon para dados pareados

(2) Através do teste t-Student pareado.

Foi observado uma tendência para uma maior média de INF- $\gamma$  no grupo TT positivo antes do tratamento ( $p = 0,106$ ) (Tabela 4). Após o tratamento a tendência para maior média INF- $\gamma$  no TT positivo aumentou ( $p = 0,072$ ) (Tabela 5).

**Tabela 5** – Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do Teste tuberculínico antes do tratamento.

Variável	Teste tuberculínico		Valor de p
	Positivo	Negativo	
<b>Idade (anos): Média <math>\pm</math> DP</b>	45,94 $\pm$ 17,73	47,66 $\pm$ 18,08	$p^{(1)} = 0,841$
<b>Tempo doença (anos): Mediana (P25; P75)</b>	5,50 (2,50; 23,50)	8,00 (2,00; 16,00)	$p^{(2)} = 0,915$
<b>Peso (Kg) : Média <math>\pm</math> DP</b>	81,90 $\pm$ 25,32	72,44 $\pm$ 15,34	$p^{(1)} = 0,273$
<b>IMC: Média <math>\pm</math> DP</b>	28,22 $\pm$ 5,81	27,56 $\pm$ 4,78	$p^{(1)} = 0,781$
<b>Glicemia(mg/dl): Média <math>\pm</math> DP</b>	94,20 $\pm$ 8,49	103,51 $\pm$ 23,56	$p^{(1)} = 0,358$
<b>PCR (mg/dl) antes: Mediana (P25; P75)</b>	0,75 (0,15; 5,43)	0,54 (0,11; 2,63)	$p^{(2)} = 0,879$
<b>VHS(mm) antes: Mediana (P25; P75)</b>	13,00 (6,75; 28,50)	12,00 (4,50; 20,75)	$p^{(2)} = 0,661$
<b>INF-<math>\gamma</math> (pg/ml) antes: Média <math>\pm</math> DP</b>	20,51 $\pm$ 9,14	14,50 $\pm$ 7,12	$p^{(2)} = 0,106$
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml) antes: Mediana (P25; P75)</b>	0,00 (0,00; 2,58)	0,13 (0,00; 3,08)	$p^{(2)} = 0,275$
<b>PASI antes: Mediana (P25; P75)</b>	14,20 (11,15; 16,28)	11,70 (7,20; 21,40)	$p^{(2)} = 0,547$
<b>PASI depois: Mediana (P25; P75)</b>	1,60 (0,78; 6,68)	2,10 (1,10; 3,70)	$p^{(2)} = 1,000$
<b>Redução do PASI</b>	10,65 (9,73; 12,68)	8,10 (4,50; 20,00)	$p^{(2)} = 0,357$
<b>% de redução do PASI</b>	79,69 $\pm$ 17,96	75,00 $\pm$ 21,99	$p^{(2)} = 0,746$

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste de Mann-Whitney

(3) Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

Não foi verificada associação entre os resultados do TT com a média / mediana de; idade, peso, IMC, glicemia, duração da doença, PCR, VHS, TNF- $\alpha$ , PASI antes e após o tratamento e com redução PASI após o tratamento (Tabela 5 e 6).

**Tabela 6** – Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do Teste tuberculínico após o tratamento com MTX

Variável	Teste tuberculínico depois		Valor de <i>p</i>
	Positivo	Negativo	
<b>Idade (anos): Média <math>\pm</math> DP</b>	46,95 $\pm$ 16,59	47,48 $\pm$ 19,05	$p^{(1)} = 0,979$
<b>Tempo doença (anos): Mediana (P25; P75)</b>	4,00 (2,00; 8,00)	13,00 (2,75; 17,75)	$p^{(1)} = 0,196$
<b>Peso (Kg) : Média <math>\pm</math> DP</b>	78,76 $\pm$ 19,15	71,52 $\pm$ 17,24	$p^{(2)} = 0,331$
<b>IMC: Média <math>\pm</math> DP</b>	27,44 $\pm$ 4,41	27,93 $\pm$ 5,45	$p^{(2)} = 0,813$
<b>Glicemia(mg/dl): Média <math>\pm</math> DP</b>	96,82 $\pm$ 8,36	104,78 $\pm$ 27,26	$p^{(1)} = 0,989$
<b>PCR (mg/dl) depois: Mediana (P25; P75)</b>	0,68 $\pm$ 1,20	0,65 $\pm$ 0,56	$p^{(1)} = 0,387$
<b>VHS(mm) depois: Mediana (P25; P75)</b>	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,75; 2,00)	$p^{(1)} = 0,448$
<b>INF-<math>\gamma</math> (pg/ml ) depois: Média <math>\pm</math> DP</b>	22,91 $\pm$ 11,68	15,61 $\pm$ 4,99	$p^{(1)} = 0,072$
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml) depois: Mediana (P25; P75)</b>	6,50 (0,00; 8,12)	1,87 (0,49; 5,6)	$p^{(1)} = 0,218$
<b>PASI antes: Mediana (P25; P75)</b>	13,8 (10,7; 20,4)	12,45 (7,05; 18,4)	$p^{(1)} = 0,411$
<b>PASI depois: Mediana (P25; P75)</b>	2,00 (0,80; 5,70)	1,80 (1,00; 4,05)	$p^{(1)} = 0,989$
<b>Redução do PASI</b>	10,50 (8,30; 12,90)	8,10 (4,38; 18,05)	$p^{(1)} = 0,366$
<b>% de redução do PASI</b>	86,58 (60,96; 92,92)	78,92 (52,5; 93,96)	$p^{(1)} = 0,758$

(1) Através do teste de Mann-Whitney

(2) Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Do mesmo modo que o TT, foi analisada a associação entre IGRA positivo / negativo com média / mediana de variáveis contínuas. Antes do tratamento foi encontrada uma associação entre IGRA positivo e níveis mais altos de VHS ( $p = 0,038$ ). Houve uma tendência para níveis mais elevados de glicose no sangue em pacientes positivos ( $p = 0,095$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7** – Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do IGRA antes do tratamento.

Variável	IGRA antes		Valor de $p$
	Positivo	Negativo	
<b>Idade (anos): Média ± DP</b>	47,63 ± 20,17	47,12 ± 17,38	$p^{(1)} = 0,953$
<b>Tempo doença (anos): Mediana (P25; P75)</b>	3,00 (1,00; 11,25)	8 (3,00; 20,00)	$p^{(2)} = 0,109$
<b>Peso (Kg) : Média ± DP</b>	75,85 ± 26,30	74,35 ± 15,60	$p^{(1)} = 0,864$
<b>IMC: Média ± DP</b>	27,79 ± 5,96	27,69 ± 4,74	$p^{(1)} = 0,967$
<b>Glicemia(mg/dl): Média ± DP</b>	90,37 ± 10,70	104,72 ± 22,65	$p^{(2)} = 0,095$
<b>PCR (mg/dl) antes: Mediana (P25; P75)</b>	1,20 (0,36; 4,95)	0,41 (0,10; 2,44)	$p^{(2)} = 0,282$
<b>VHS(mm) antes: Mediana (P25; P75)</b>	24,00 (11,25; 30,50)	10,00 (4,50; 16,25)	$p^{(2)} = 0,038^*$
<b>INF-<math>\gamma</math> (pg/ml ) antes: Média ± DP</b>	15,57 ± 10,19	16,06 ± 7,36	$p^{(2)} = 0,877$
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml) antes: Mediana (P25; P75)</b>	0,00 (0,00; 2,77)	0,00 (0,00; 3,08)	$p^{(2)} = 0,598$
<b>PASI antes: Mediana (P25; P75)</b>	12,60 (7,05; 16,28)	13,20 (10,40; 21,40)	$p^{(2)} = 0,696$
<b>PASI depois: Mediana (P25; P75)</b>	2,80 (1,05; 8,25)	1,50 (0,80; 3,70)	$p^{(2)} = 0,427$
<b>Redução do PASI</b>	8,40 (3,60; 12,68)	10,00 (7,20; 20,00)	$p^{(2)} = 0,409$
<b>% de redução do PASI</b>	67,22 ± 25,64	78,94 ± 19,01	$p^{(2)} = 0,241$

(\*) Diferença significativa a 5%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste de Mann-Whitney.

O IGRA após o tratamento não foi associado a nenhuma variável. No segundo teste houve uma tendência para maior idade ( $p = 0,078$ ), menor IMC ( $p = 0,051$ ) e menor peso ( $p = 0,08$ ) em pacientes positivos. Após o tratamento houve uma perda de associação com VHS devido à diminuição de seus níveis por imunossupressão MTX (Tabela 8).

Não foi verificada associação entre os resultados de IGRA com a média / mediana de; duração da doença, PCR, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , PASI antes e após o tratamento e com redução PASI após o tratamento (Tabela 7,8).

**Tabela 8** – Medidas de associação das variáveis numéricas segundo a positividade ou não do IGRA após o tratamento com MTX

Variável	IGRA depois		Valor de p
	Positivo	Negativo	
<b>Idade (anos): Média <math>\pm</math> DP</b>	57,19 $\pm$ 19,66	43,38 $\pm$ 15,70	p <sup>(1)</sup> = 0,078
<b>Tempo doença (anos: Mediana (P25; P75))</b>	4,00 (2,00; 16,00)	8,00 (2,75; 17,75)	p <sup>(2)</sup> = 0,734
<b>Peso (Kg) : Média <math>\pm</math> DP</b>	64,57 $\pm$ 16,06	78,65 $\pm$ 17,67	p <sup>(1)</sup> = 0,080
<b>IMC: Média <math>\pm</math> DP</b>	24,66 $\pm$ 4,37	28,90 $\pm$ 4,71	p <sup>(1)</sup> = 0,051
<b>Glicemia(mg/dl): Média <math>\pm</math> DP</b>	99,99 $\pm$ 20,23	101,78 $\pm$ 22,07	p <sup>(2)</sup> = 0,918
<b>PCR (mg/dl) depois: Mediana (P25; P75)</b>	0,30 (0,14; 0,80)	0,50 (0,12; 0,94)	p <sup>(2)</sup> = 0,832
<b>VHS(mm) depois: Mediana (P25; P75)</b>	10,00 (5,00; 13,00)	7,00 (2,00; 15,50)	p <sup>(2)</sup> = 0,443
<b>INF-<math>\gamma</math> (pg/ml ) depois: Média <math>\pm</math> DP</b>	17,98 $\pm$ 3,66	19,15 $\pm$ 10,65	p <sup>(1)</sup> = 0,667
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml) depois: Mediana (P25; P75)</b>	5,50 (0,00; 8,72)	1,87 (0,33; 6,10)	p <sup>(2)</sup> = 0,576
<b>PASI antes: Mediana (P25; P75)</b>	13,80 (10,70; 24,90)	12,30 (9,45; 15,53)	p <sup>(2)</sup> = 0,350
<b>PASI depois: Mediana (P25; P75)</b>	1,20 (0,60; 3,30)	2,10 (1,18; 5,25)	p <sup>(2)</sup> = 0,214
<b>Redução do PASI</b>	10,80 (10,00; 21,60)	8,20 (4,38; 14,03)	p <sup>(2)</sup> = 0,163
<b>% de redução do PASI</b>	86,08 $\pm$ 15,27	72,26 $\pm$ 21,77	p <sup>(2)</sup> = 0,137

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste de Mann-Whitney.

## Discussão

A interferência da imunossupressão nos testes de Triagem de tuberculose latente em pacientes com psoríase vem sendo investigada por vários autores com resultados contraditórios. Alguns estudos encontraram uma redução na concordância entre o IGRA<sup>9,10</sup> e o TST em pacientes imunocomprometidos enquanto outros não verificaram essa associação<sup>11,12</sup>.

O teste possivelmente afetado pela imunossupressão também é controverso. Existem resultados que apontam para o IGRA<sup>8</sup>, outros para o TT<sup>10,11</sup> e existem aqueles que não encontraram influência sobre os testes<sup>12,13</sup>.

As divergências entre os estudos ocorrem porque a maioria é transversal, compara indivíduos diferentes com diferentes status vacinais, provenientes de diferentes áreas de riscos para TB e usando diferentes tipos de imunossupressores<sup>5,9-11</sup>. Este é o primeiro estudo quase experimental auto-controlado como população homogênea em uma área de alta endemicidade para Tuberculose analisando a interferência de uma única droga.

Foi encontrado que o TT apresentou maior concordância ( $k=0.46/0.57$ ) do que o IGRA ( $k=0.34/0.27$ ) independentemente do número de categorias analisadas. Estudo prévio encontrou resultado oposto<sup>6</sup>. No entanto, os resultados indeterminados não haviam sido analisados. Sem a exclusão dos indeterminados, o IGRA apresentou mudanças aleatórias nos seus testes negativos e indeterminados independente da imunossupressão ( $p=0.135$ ). A maior variabilidade ocasionou a menor concordância.

Estudos indicam que o IGRA seriado realmente apresenta variabilidade nos resultados quando repetidos em vários perfis de pacientes<sup>7,15-19</sup>. Essas variações parecem ser decorrentes de mudanças dinâmicas no mitógeno e de detecção de níveis de INF- $\gamma$  próximo ao ponto de corte<sup>19</sup>.

Também foi observado uma associação entre IGRAS positivo com níveis mais elevados de VHS ( $p=0,038$ ) antes do tratamento. O fibrinogênio, responsável por 60-70% do VHS, modula a produção de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ <sup>20</sup>, envolvidos tanto na psoríase<sup>21</sup> quanto na TB<sup>22,23</sup>. Esta associação provavelmente foi perdida após o tratamento devido a níveis reduzidos de VHS por MTX<sup>29</sup>. As citocinas envolvidas nessa via apresentam comportamento diferente frente ao MTX. Parece ocorrer redução da IL-1  $\beta$  e IL-6<sup>24-26</sup> e aumento de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\alpha$ <sup>25,31</sup>. Um painel maior de citocinas ajudaria a esclarecer a relação entre o VHS, a via Th1 e os resultados IGRA.

Entre os outros fatores que afetariam diretamente o resultado do IGRA, o principal é a linfopenia, que poderia aumentar o número de resultados indeterminados<sup>27</sup>. A ação citotóxica do MTX pode induzir linfopenia<sup>28</sup>. Como o tempo de duração do estudo foi de 12 semanas, não foi observado linfopenia; porém, o uso a longo prazo do MTX, porém pode interferir com o IGRA por esse mecanismo<sup>27</sup>.

Ao contrário do IGRA, o número de TT positivos aumentou significativamente no segundo teste ( $p = 0,032/0.037$ ). Todos os pacientes incluídos no estudo foram vacinados na primeira infância. O tempo de tratamento de 12 semanas foi suficiente para evitar o efeito booster<sup>29</sup>. Os outros fatores clínicos-epidemiológicos possivelmente associados a TT positivos<sup>9-12</sup> (Tabela 1) não foram encontrados nos pacientes com conversões do TT.

A maior frequência de TT positivos em pacientes com psoríase observada por outros estudos<sup>2,3,4</sup> não pode ser atribuída apenas aos fatores descritos acima pois senão o fenômeno também ocorreria na população normal. É sempre sugerido que ele decorra do processo inflamatório da doença<sup>1,2,6,9</sup>. Nesse estudo não foi encontrada associação entre os resultados do IGRA e do TT com gravidade da doença ou atividade, bem como outros autores<sup>6,30</sup>. Apesar de ser possível, parece improvável que um número tão grande de conversões seja resultado de contaminação recente<sup>13</sup>. Tavast *et al* sugeriram que a imunossupressão aumentaria o número de TT positivos<sup>11</sup>. Talvez a interação psoríase-antígeno-MTX produza uma modificação no processo inflamatório que possa se justificar esses resultados.

Verificou-se um aumento significativo no nível de IFN- $\gamma$  ( $p = 0,005$ ) e um aumento não significativo TNF- $\alpha$  após o tratamento com MTX. Também foi encontrado uma tendência a maiores níveis IFN- $\gamma$  em pacientes com TT positivos antes do tratamento, que aumentou após o tratamento. Apesar de parecer contraditório, foi demonstrado que o estresse oxidativo promovido pelo MTX leva ao aumento do IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ <sup>31,31</sup>.

O IFN- $\gamma$  é principal citocina envolvida na contenção do *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb)<sup>33</sup>. Após o IFN- $\gamma$  ter seus níveis aumentados pelo MTX, os pacientes foram expostos novamente ao PPD. Os pacientes apresentaram maior capacidade de conter a proteína, o que resultou em um aumento nos valores do TT (Fig. 1). Alguns pacientes positivos no primeiro teste apresentaram vesículas no segundo teste indicando uma forte reação (Fig. 2).

Não é possível dizer que esses testes são todos falsos positivos porque a positividade do TT também está relacionada à carga bacilar<sup>8</sup> e três IGRAS seguiram o incremento do TT. O IGRA usa um IFN- $\gamma$  específico para TB que só pode ser quantificado após a estimulação pelos

antígenos presentes no tubo de coleta<sup>8</sup>, ou seja, não deveria ser afetado pelo aumento do IFN- $\gamma$  sistêmico, o que pode ser confirmado pela similaridade do IFN- $\gamma$  sistêmico entre IGRA positivos e negativos.

No entanto, a resposta de memória ao BCG depende da via Th1 e Th17<sup>22</sup>, que são geneticamente amplificadas na psoríase<sup>21</sup>. O IFN- $\gamma$  específico contra a TB pode ser produzido por células CD8 + na ausência de um antígeno relacionado<sup>22,34</sup>. A produção é estimulada pelo compartilhamento de epítomos por outros componentes microbianos, como *Candida albicans* e *Estafilococos aureus*<sup>22,34</sup>. Talvez o BCG, a microbiota ou uma exposição ambiental crônica atuem como estímulos contínuos a memória imunológica nesses pacientes geneticamente modificados produzindo interação com ambos os testes.

É perceptível que ambos os testes apresentam problemas que podem ou não depender da imunossupressão. Uma questão é se a aplicação dos testes durante o uso do MTX afetaria sua acurácia, principalmente pelas conversões do TT<sup>30</sup>.

Não foi encontrada diferença na concordância entre IGRA e TST antes ( $k = 0,34$ ) e após ( $k = 0,32$ ) o tratamento com MTX. Os valores de  $k$  encontrados estavam dentro do intervalo geralmente descrito em pacientes com psoríase ( $k = 0,23$  e  $0,375$ ) em muitos estudos<sup>5,6,9,11</sup>. Um estudo encontrou maior concordância em pacientes não imunossuprimidos com doenças inflamatórias da via Th1 ( $k = 0,593$ )<sup>8</sup>, resultado não reproduzido com MTX neste estudo. Para evitar fatores de confusão, cada imunossupressor deve ser avaliado separadamente para cada doença<sup>31</sup>.

As discordâncias, sempre utilizado para verificar a associação entre os fatores de interação com os resultados dos testes<sup>5,7,9-10</sup>, também não apresentaram alterações na significância comparando antes ( $p = 1$ ) e após o tratamento ( $p = 0,286$ ). Isso indica que as mudanças sofridas pelos testes não são suficientes para produzir diferença entre eles após o uso do MTX.

Com base nesses dados, nenhum dos testes é superior na triagem de pacientes com psoríase que vivem em uma área endêmica da tuberculose. Utilizar o TT como um teste de triagem e IGRA como um teste de confirmação pode ser uma estratégia eficaz. Idealmente, o paciente deveria ter um TT antes de qualquer tratamento. O TT seria usado como teste de teste de triagem e o IGRA como teste de confirmação. Os TT iguais a zero seriam negativos, e os  $\geq 10$  mm seriam positivos. Pacientes com TT diferente de zero até 10 mm fariam o IGRA como

teste de confirmação. Antes do início de um tratamento bloqueadores de TNF- $\alpha$ , os resultados negativos e intermediários deveriam ser repetidos.

Uma limitação do estudo é a falta de avaliação da expressão de IFN- $\gamma$  cutâneo por uma técnica como uma immunoblotting a partir de um fragmento de biópsia para avaliar a imunologia cutânea.

## Conclusões

Os IGRA negativos e indeterminados mudaram aleatoriamente independentemente da imunossupressão. A associação de IGRA positivos com maiores níveis de VHS podem refletir parte da via Th1. As conversões do TT podem decorrer do aumento de IFN- $\gamma$  provocado pelo MTX. Nenhum dos testes é superior na triagem de pacientes com psoríase vacinados com BCG que vivem em uma região endêmica de tuberculose. Usar o IGRA como teste de confirmação em casos de TT com valores intermediários pode ser uma estratégia.

## Referências

- 1 Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, Pilão A, Rodrigues-Pinto E, Bernardes J, Bernardo A, Magina S, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmento A Tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population. *J Crohns Colitis*. 2013; **7** :486-92.
- 2 Pai M, Lewinsohn DM. Interferon-gamma assays for tuberculosis: is the Achilles' heel anergy? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; **172**: 519–21.
- 2 Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, *et al.* Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. *Dermatology* 2009; **219**: 119-25.
- 3 Bassukas ID, Kosmidou M, Gaitanis G, *et al.* Patients with psoriasis are more likely to be treated for latent tuberculosis infection prior to biologics than patients with inflammatory bowel disease. *Acta Derm Venereol* 2011; **91**: 444-6.
- 4 Ergun T, Seckin D, Baskan Bulbul E, *et al.* The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Int J Dermatol* 2015; **54**:594-9.
- 5 Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, *et al.* Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 797-800.

- 6 de Andrade Lima E, de Andrade Lima M, de Lorena VM, *et al.* Evaluation of an IFN- $\gamma$  assay in the diagnosis of latent tuberculosis in patients with psoriasis in a highly endemic setting. *Acta Derm Venereol* 2011; **91**: 694-7.
- 7 Sauzullo I, Mengoni F, Marocco R, *et al.* Interferon- $\gamma$  release assay for tuberculosis in patients with psoriasis treated with tumour necrosis factor antagonists: in vivo and in vitro analysis. *Br J Dermatol* 2013; **169**: 1133-40.
- 8 Santos JB, Ferraz CE, Thouvenin MCC, *et al.* Tuberculosis. In: *Dermatology in Public Health Environments. A Comprehensive Textbook* (Renan D, ed), 1st edn. New York: Springer, 2018; 87-118.
- 9 Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, *et al.* Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON gold in-tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Med* 2013; **13**: 177-86.
- 10 Costantino F, de Carvalho Bittencourt M, Rat AC, *et al.* Screening for latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis: discrepancies between tuberculin skin test and interferon- $\gamma$  release assay results. *J Rheumatol* 2013; **40**: 1986-93.
- 11 Tavast E, Tuuminen T, Pakkanen SH, *et al.* Immunosuppression adversely affects TST but not IGRAs in patients with psoriasis or inflammatory musculoskeletal diseases. *Int J Rheumatol* 2012; **2012**: 381929.
- 12 Martyn-Simmons CL, Mee JB, Kirkham BW, *et al.* Evaluating the use of the interferon- $\gamma$  response to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens in patients with psoriasis prior to antitumour necrosis factor- $\alpha$  therapy: a prospective head-to-head cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2013; **168**: 1012-8.
- 13 Latorre I, Carrascosa JM, Vilavella M, Díaz J, Prat C, Domínguez J, Ferrándiz C. Diagnosis of tuberculosis infection by **interferon-gamma release** assays in patients with **psoriasis**. *J Infect.* 2014 Dec;69(6):600-6.
- 14 Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, *et al.* Methotrexate in moderate to severe psoriasis: review of the literature and expert recommendations. *Actas DermoSifiliogr* 2016; **107**: 194-206.
- 15 Zwerling A, Pai M, Michael JS, *et al.* Serial testing using interferon- $\gamma$  release assays in nursing students in India. *Eur Respir J* 2014; **44**: 257-60.

- 16 Joshi M, Monson TP, Joshi A, *et al.* IFN- $\gamma$  release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers. *Ann Am Thorac Soc* 2014; **11**: 296-302.
- 17 Chiu HY, Hsueh PR, Tsai TF. Clinical experience of QuantiFERON (®) -TB Gold testing in patients with psoriasis treated with tumour necrosis factor blockers in Taiwan. *Br J Dermatol* 2011; **164** :553-9.
- 18 Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 340-54.
- 19 Woo KS, Choi JL, Kim BR, *et al.* Significance of interferon-gamma response to mitogen in serial QuantiFERON-TB gold In-Tube assay of routine laboratory practice. *Clin Chim Acta* 2014; **430**: 79-83. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.038.
- 20 Jensen T, Kierulf P, Sandset PM, *et al.* Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Haemost* 2007; **97**: 822-9.
- 21 Nestle FO , Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009 Jul 30; **361**:496 509. doi: 10.1056/NEJMra0804595.
- 22 Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Benn CS, Joosten LA, Jacobs C, van Loenhout J, Xavier RJ, Aaby P, van der Meer JW, van Crevel R, Netea MG. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun* 2014; **6** :152-8. doi: 10.1159/000355628.
- 23 Markanday A. Acute phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* 2015; **2**: ofv098. doi: 10.1093/ofid/ofv098.
- 24 Bian YQ, Xu SH, Guo HT, *et al.* Effect of combination therapy of tetramethylpyrazine with methotrexate on inflammatory reactions and hemorheology in collagen-induced arthritis rats. *Zhongguo Zhong* 2015; **35**: 724-9.
- 25 Tamilselvi E, Haripriya D, Hemamalini M, Pushpa G, Swapna S. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients. *Scand J Immunol* 2013; **78**:545–53.
- 26 Elango T, Dayalan H, Subramanian S, Gnanaraj\_P, Malligarjunan\_H. Serum interleukin-6 levels in response to methotrexate treatment in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2012; **9**: 1652-6. doi: 10.1016/j.cca.2012.05. 007.

- 27 González-Moreno J, García-Gasalla M, Losada-López I, *et al.* IGRA testing in patients with immune-mediated inflammatory diseases: which factors influence the results? *Rheumatol Int* 2018; **38**: 267-73.
- 28 Saito S, Kaneko Y, Yamaoka K, *et al.* Distinct patterns of lymphocyte count transition in lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Rheumatology (Oxford)* 2017; **56**: 940-6.
- 29 Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med* 1994; **120**:190-8.
- 30 Karataş Toğral A, Muştu Koryürek Ö, Şahin M, *et al.* Association of clinical properties and compatibility of the QuantiFERON-TB gold In-Tube test with the tuberculin skin test in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2016; **55**: 629-33.
- 31 Barbisan F, Motta Jde R, Trott A, *et al.* Methotrexate-related response on human peripheral blood mononuclear cells may be modulated by the Ala16Val-SOD2 gene polymorphism. *PLOS One* 2014; **9**: e107299.
- 32 Ibrahim MA, El-Sheikh AA, Khalaf HM, Abdelrahman AM. Protective effect of peroxisome proliferator activator receptor (PPAR)- $\alpha$  and - $\gamma$  ligands against methotrexate-induced nephrotoxicity. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2014; **36**: 130-7.
- 33 Li Q, Li J, Tian J, *et al.* IL-17 and IFN- $\gamma$  production in peripheral blood following BCG vaccination and Mycobacterium tuberculosis infection in human. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; **16**: 2029-36.
- 34 Berg RE, Crossley E, Murray S, Forman J. Memory cd8+ t cells provide innate immune protection against listeria monocytogenes in the absence of cognate antigen. *J Exp Med.* 2003; **198**:1583–1593.

## 5.2 FATORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS PREDITIVOS DE RESPOSTA SUSTENTADA INICIAL AO METOTREXATO EM PACIENTES COM PSORÍASE.

### **Introdução**

O metotrexato (MTX) é o fármaco imunossupressor de primeira linha usado para tratar a psoríase em muitos países<sup>1</sup>, pois é facilmente acessível e sua eficácia e segurança estão bem estabelecidas.<sup>1-3</sup>, no entanto, existem poucos estudos sobre a resposta sustentada ao metotrexate.<sup>3,4</sup>

A pesquisa de fatores indicadores de atividade clínica da doença, como a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) tem sido amplamente explorada, porém muitos resultados ainda são controversos.<sup>5</sup> Devido a instituição de alvos de terapêuticos<sup>6,7</sup>, esses fatores, assim como outros, estão agora sendo avaliados como preditores de resposta ao tratamento.<sup>8-10</sup> A própria redução do PASI (psoriasis área and severity index) em um momento anterior pode ser utilizada como fator prognóstico<sup>11,12</sup>.

Portanto, este estudo avaliou se fatores clínicos, inflamatórios e imunológicos poderiam ser marcadores de resposta sustentada ao MTX em um período de 18 meses de acompanhamento.

### **Materiais e métodos**

Estudo prospectivo tipo coorte aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil, CAAE: 42859015.0.0000.5208 em 01/04/2015. Entre maio de 2015 e agosto de 2016, os pacientes com psoríase em placas de moderada a grave com idade superior a 18 anos e não tratados foram convidados a participar deste estudo.

Testes laboratoriais gerais foram realizados antes do tratamento, incluindo contagem de sangue, função renal, níveis de enzimas hepáticas, velocidade de hemossedimentação (VHS), nível de proteína C-reativa (PCR), testes de gravidez para mulheres e sorologia para hepatite C e B e HIV. Foram avaliados 45 pacientes, sendo que 20 apresentaram contraindicação do uso de MTX ou já haviam utilizado a medicação. Aqueles que não apresentaram uma contraindicação ao uso de metotrexato foram convidados a participar do estudo. Os pacientes que tiveram história de consumo de álcool foram incluídos se suas enzimas hepáticas eram

normais e se deixassem de consumir álcool antes de iniciar o tratamento. Os pacientes somente foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento antes.

Os dados demográficos coletados através de um questionário foram idade, sexo, consumo prévio de álcool, hábitos de tabagismo e duração da psoríase em anos. O exame físico permitiu a determinação do peso, altura, formas de psoríase associadas (unha, cabelo, inverso, mão e pés, gutata, pustulosa, língua geográfica e entesite) e o PASI.

Todos os pacientes foram tratados com 15 mg de metotrexato por semana, administrados como 7,5 mg duas vezes em um único dia. Não houve alteração na prescrição ao longo do estudo. Os pacientes foram reavaliados a cada 3 meses com o PASI, hemograma, função renal, níveis de enzimas hepáticas, VHS e PCR.

Para analisar os níveis de Interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), três mililitros de sangue foram coletados em um tubo contendo anticoagulante de citrato durante a primeira visita e após três meses de tratamento. O soro foi separado e congelado entre -20 °C e -80 °C. Após completar a inclusão, as citocinas foram quantificadas por ELISA, usando kits padronizados de acordo com as instruções do fabricante (INVITROGEN, CA, EUA). Os limites de sensibilidade dos métodos foram de 4 pg/ml para IFN- $\gamma$  e 3,0 pg/ml para TNF-alfa.

Cada paciente foi seguido por pelo menos 18 meses a partir do início do tratamento. Como foi avaliada perda de resposta precoce, os pacientes que não alcançaram uma redução de 50% no PASI ou aqueles que fizeram, mas não sustentaram essa redução ao longo do período de acompanhamento e que precisavam de uma alteração na medicação, foram definidos como não sustentadores. Aqueles que obtiveram 50% ou mais de redução no PASI após 12 semanas do tratamento e que mantiveram essa redução ao longo do período de seguimento foram definidos como sustentadores. Os pacientes que alteraram os medicamentos por outro motivo foram excluídos.

Os dados foram analisados para verificar a associação entre o estado de resposta sustentada e as características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes, bem como a porcentagem de redução de pontuação PASI às 12 semanas de tratamento.

Os dados foram analisados descritivamente através das medidas estatísticas: média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e percentis para as variáveis numéricas e frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas. Para avaliar diferença significativa entre os grupos

em relação às variáveis categóricas foi utilizado o teste Exato de Fisher e em relação às variáveis numéricas foram utilizados testes t-Student com variâncias iguais, t-Student com variâncias desiguais ou Mann-Whitney para amostras independentes. A escolha dos testes t-Student e t-Student pareado ocorreram nas situações em que os dados apresentaram distribuição normal e os testes Mann-Whitney e Wilcoxon para dados pareados nas situações em que a hipótese de normalidade foi rejeitada. A normalidade foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk e o teste de igualdade de variâncias através do teste F de Levene. A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. O escore ideal de redução do PASI e os valores de corte do nível de PCR foram determinados pelas curvas ROC. Foram escolhidos os pontos nas respectivas curvas que apresentaram a maior soma da sensibilidade e da especificidade.

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foram o IBM SPSS na versão 23.

## Resultados

Vinte e cinco pacientes (14 mulheres e 11 homens) completaram o protocolo de pesquisa. As idades dos pacientes variaram de 20 a 75 anos, com média de 47,25 anos (desvio padrão de 17,64 anos) e uma mediana de 44,48 anos (Tabela 1).

O peso dos pacientes variou de 40 a 118 kg, com mediana de 74,5 kg (25° e 75° percentis de 59,25 e 87 kg). A duração da doença variou de 1 a 39 anos, com uma média de 11,20 anos (desvio padrão de 11,33 anos) e uma mediana de 8,00 anos (25° e 75° percentis de 2,50 e 16,50 anos, respectivamente). A redução percentual dos escores PASI variou de 31,58% a 100,00%, com uma média de 78,13% (desvio padrão de 20,84) e uma mediana de 83,33% (Tabela 1).

**Tabela 1** – Distribuição das médias e medianas das variáveis numéricas clínicas e demográficas.

Variável	Média	DP	Mínimo	P25	Mediana	P75	Máximo
<b>Idade (anos)</b>	47,25	17,64	20,77	29,98	44,48	67,71	75,94
<b>Tempo de doença (anos)</b>	11,20	11,33	1	2,50	8,00	16,50	39
<b>Peso (anos)</b>	74,71	18,09	40,10	59,25	74,50	87,00	118,00
<b>IMC (anos)</b>	27,71	4,92	18,90	24,59	27,07	30,89	37,94
<b>Redução do PASI (Absoluta)</b>	12,33	9,80	2,30	6,00	10,00	15,15	55,90
<b>Percentual redução PASI</b>	78,17	20,84	31,58	57,15	83,33	93,19	100,0

\*Mínimo: menor valor observado \*\*Máximo: maior valor observado

A análise de acordo com as características demográficas não revelou associação entre o status de sustentação e sexo, idade, consumo prévio de álcool, hábitos de tabagismo, duração da psoríase, glicemia de jejum ou formas associadas à psoríase (Tabela 2).

**Tabela 2**– Resposta inicial sustentada ao MTX de acordo com as características clínicas e demográficas dos pacientes com psoríase.

Variável	Resposta sustentada				Grupo total		Valor de <i>p</i>
	Não		Sim		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
<b>Grupo total</b>	<b>10</b>	<b>40,0</b>	<b>15</b>	<b>60,0</b>	<b>25</b>	<b>100,0</b>	
<b>Sexo</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 1,000
Masculino	6	42,9	8	57,1	14	100,0	
Feminino	4	36,4	7	63,6	11	100,0	
<b>Faixa etária</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 1,000
De 20 a 39	5	45,5	6	54,5	11	100,0	
De 40 a 59	2	33,3	4	66,7	6	100,0	
De 60 a 75	3	37,5	5	62,5	8	100,0	
<b>Hábito de etilismo: n %</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,615
Sim	1	20,0	4	80,0	5	100,0	
Não	9	45,0	11	55,0	20	100,0	
<b>Hábito de tabagismo: n %</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,500
Sim	-	-	2	100,0	2	100,0	
Não	10	43,5	13	56,5	23	100,0	
<b>Tempo de doença (anos): n %</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,697
1 a 9	5	35,7	9	64,3	14	100,0	
10 ou mais	5	45,5	6	54,5	11	100,0	
<b>Forma de psoríase</b>							
<b>Couro cabeludo</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,543
Sim	8	36,4	14	63,6	22	100,0	
Não	2	66,7	1	33,3	3	100,0	
<b>Unha</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 1,000
Sim	8	42,1	11	57,9	19	100,0	
Não	2	33,3	4	66,7	6	100,0	
<b>Palmo-plantar</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,653
Sim	3	50,0	3	50,0	6	100,0	
Não	7	36,8	12	63,2	19	100,0	
<b>Invertida</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,442
Sim	5	50,0	5	50,0	10	100,0	
Não	5	33,3	10	66,7	15	100,0	
<b>Dor articular</b>							<i>p</i> <sup>(1)</sup> = 0,442
Sim	5	50,0	5	50,0	10	100,0	
Não	5	33,3	10	66,7	15	100,0	

(\*) Associação significativa ao nível de 5,0%. (1) Através do teste Exato de Fisher.

A associação entre a redução no PASI após 12 semanas de tratamento e a resposta sustentada ao tratamento foi analisada inicialmente por variáveis categóricas. Houve uma diferença significativa na resposta sustentada ao tratamento entre as categorias do PASI ( $p = 0,002$ ) que foi mantida quando PASI foi categorizado acima e abaixo de 75% ( $p = 0,002$ ) (Tabela 3). A partir desta observação, o maior ponto de sensibilidade/especificidade da redução no escore PASI como preditor de resposta sustentada ao tratamento foi determinado.

A área sob a curva ROC foi 0,737, com um intervalo de confiança de 0,500 a 0,973. O ponto de corte foi de 68,50%, com uma sensibilidade de 97,3% e uma especificidade de 70%. Ao analisar a redução da pontuação PASI de 68,5% como variável categórica, encontrou-se uma forte associação entre os pacientes que apresentaram redução no índice PASI maior que esse valor e a resposta sustentada ao tratamento nos primeiros 18 meses ( $p < 0,001$ ) (Tabela 3).

A análise do nível de CPR e do ESR como variáveis categóricas encontrou que um nível inicial de PCR inferior a 1 mg / dl ( $p = 0,013$ ) foi associado a uma resposta sustentada ao metotrexato nos primeiros 18 meses de tratamento. O nível de PCR medido após o tratamento e a VHS antes e após o tratamento não tiveram associação com uma resposta sustentada (Tabela 3).

**Tabela 3.** Resposta inicial sustentada ao MTX de acordo com a redução categorizada de PASI em 12 semanas de tratamento e com o PCR e VHS antes e após o tratamento.

Variável	Resposta sustentada				Grupo total		Variável n
	Não		Sim		n	%	
	n	%	n	%	n	%	
<b>Redução do PASI (%)</b>							$P^{(1)} = 0,002^*$
< 75	7	87,5	1	12,5	8	100,0	
≥ 75	3	17,6	14	82,4	17	100,0	
<b>Redução do PASI (%)</b>							$p^{(1)} = 0,002^*$
< 50	3	100,0	-	-	3	100,0	
50 a 75	4	80,0	1	20,0	5	100,0	
> 75	3	17,6	14	82,4	17	100,0	
<b>Redução do PASI (%)</b>							$P^{(1)} < 0,001^*$
< 68.5	7	100,0	-	-	7	100,0	
68.5 or more	3	16,7	15	83,3	18	100,0	
<b>PCR antes</b>							$P^{(1)} = 0,013^*$
< 1	2	15,4	11	84,6	13	100,0	
≥ 1	7	70,0	3	30,0	10	100,0	
<b>PCR depois</b>							$P^{(1)} = 1,000$
< 1	8	42,1	11	57,9	19	100,0	
≥ 1	1	25,0	3	75,0	4	100,0	
<b>VHS antes</b>							$P^{(1)} = 0,678$
< 10	3	30,0	7	70,0	10	100,0	
≥ 10	6	42,9	8	57,1	14	100,0	
<b>VHS depois</b>							$P^{(1)} = 0,678$
< 10	6	42,9	8	57,1	14	100,0	
≥ 10	3	30,0	7	70,0	10	100,0	

(\*) Associação significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste Exato de Fisher.

Como não há ponto de corte para os níveis de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , eles apenas foram avaliados como variáveis contínuas. Embora não tenha sido significativo, os pacientes com resposta sustentada tendem a apresentar níveis mais elevados de IFN- $\gamma$  antes do tratamento ( $P = 0,071$ ). Não houve associação de resposta sustentada ao tratamento com idade, duração da doença, peso, IMC, nível de glicose no sangue, nível de PCR, nível de IFN- $\gamma$  após o tratamento, VHS ou nível de TNF- $\alpha$  antes ou após o tratamento, quando analisados como contínuos variáveis. (Tabela 4).

**Tabela 4** – Resposta inicial sustentada ao MTX pelas médias/medianas das variáveis numéricas contínuas.

Variável	Resposta sustentada		Valor de p
	Não	Sim	
<b>Idade: Média ± DP</b>	47,04 ± 16,95 (42,96)	47,38 ± 18,68 (44,48)	p <sup>(1)</sup> = 0,963
<b>Tempo doença: Mediana (P25; P75)</b>	10,00 (2,50; 20,00)	8,00 (2,00; 15,00)	p <sup>(2)</sup> = 0,697
<b>Peso: Média ± DP</b>	73,96 ± 16,29	75,21 ± 19,74	p <sup>(1)</sup> = 0,870
<b>IMC: Média ± DP</b>	27,37 ± 3,50 (27,44)	27,94 ± 5,79 (27,07)	p <sup>(1)</sup> = 0,782
<b>Glicemia: Média ± DP</b>	100,59 ± 17,58 (96,50)	101,73 ± 23,85 (97,00)	p <sup>(1)</sup> = 0,808
<b>PCR antes: Mediana (P25; P75)</b>	2,25 (0,70; 3,95)	0,25 (0,10; 0,75)	p <sup>(2)</sup> = 0,040*
<b>PCR depois: Mediana (P25; P75)</b>	0,50 (0,25; 0,93)	0,30 (0,10; 0,98)	p <sup>(2)</sup> = 0,526
<b>VHS antes: Mediana (P25; P75)</b>	16,00 (7,00; 21,50)	11,00 (3,00; 23,00)	p <sup>(2)</sup> = 0,230
<b>VHS depois: Mediana (P25; P75)</b>	7,00 (5,00; 14,00)	8,00 (2,00; 13,00)	p <sup>(3)</sup> = 0,849
<b>INFγ antes: Média ± DP</b>	12,79 ± 4,86 (11,79)	18,05 ± 8,93 (15,40)	p <sup>(3)</sup> = 0,071
<b>INFγ depois: Média ± DP</b>	15,11 ± 3,56 (14,04)	21,29 ± 10,93 (19,06)	p <sup>(1)</sup> = 0,100
<b>TNFα antes: Mediana (P25; P75)</b>	0,13 (0,00; 11,24)	0,00 (0,00; 0,96)	p <sup>(2)</sup> = 0,372
<b>TNFα depois: Mediana (P25; P75)</b>	1,26 (0,00; 6,50)	5,50 (1,06; 7,21)	p <sup>(2)</sup> = 0,452

(\*) Diferença significativa ao nível de 5,0%

(1) Através do teste t-Student com variâncias iguais

(2) Através do teste t-Student com variâncias desiguais

(3) Através do teste de Mann-Whitney.

## Discussão

O estabelecimento de critérios objetivos para a resposta ao tratamento modificou a forma como os pacientes com psoríase são manejados.<sup>6,7</sup> Inicialmente, baixas porcentagens de melhora foram aceitas e haviam poucas opções de medicamentos para aqueles com falha no tratamento, o que causava frustração em muitos pacientes.<sup>6,7</sup> Com o advento de novas drogas, os alvos de resposta tornaram-se mais exigentes. Hoje, o objetivo é ter um paciente limpo ou quase limpo com uma resposta sustentada a longo prazo ao tratamento.<sup>6,7</sup> Encontrar preditores de sucesso ou falha as medicações auxilia tanto a escolher a melhor opção de tratamento quanto a dar perspectiva ao paciente.

O MTX continua a ser o imunossupressor de primeira linha em muitos países, embora a resposta ao tratamento com MTX apresente variação com a dose utilizada.<sup>2</sup> A redução média no de PASI após o tratamento com MTX varia de 27,5% a 58%. Uma redução de 50% e 75% no PASI é alcançada por 66,7% e 61-90% dos pacientes, respectivamente, após 12 semanas de tratamento.<sup>2,3</sup> No presente estudo, utilizando 15 mg por semana, a redução média do escore PASI foi de 78% e a redução de 50 % e 75 % do PASI foi alcançada por 88% e 68% dos pacientes, respectivamente (Tabela 1).

Apesar do MTX ter um perfil de eficácia bem estabelecido,<sup>1,2,3</sup> há poucos dados sobre a manutenção de resposta ao tratamento.<sup>4</sup> De acordo com as diretrizes,<sup>7</sup> os pacientes que não conseguem uma redução de 50% em seus escores PASI em 12 semanas devem ter sua medicação alterada. No entanto não é conhecido o tempo de retenção de tratamento para pacientes que conseguem uma redução em seus escores PASI sub-ótima (50-75%) ou ótima (75%).<sup>1,9</sup>

Nessa coorte, observou-se que uma redução de 75% no índice PASI às 12 semanas foi associada com resposta sustentada durante o período de 18 meses observado, com diferença significativa para a redução de 50-75% (Tabela 3). Um estudo recente encontrou que um terço dos pacientes são mantidos em tratamento com MTX sem atingir o alvo terapêutico.<sup>13</sup> Esses pacientes provavelmente não apresentam critérios objetivos para indicar a troca da medicação e evoluirão para perda de resposta precoce.

Visto que o objetivo não é somente atingir a resposta ao PASI em 12 semanas, mas sim sustentá-la por um período mínimo, foi questionado se uma redução de 50% no PASI seria a melhor valor para avaliar a resposta mínima ao MTX. Usando a curva ROC, o valor mínimo para prever uma resposta sustentada ao tratamento MTX durante 18 meses foi de 68,5%.

Outros estudos avaliaram a capacidade de prever a resposta ao tratamento usando pontuações de PASI anteriores.<sup>11,12</sup> Eles demonstraram que a porcentagem de melhora no escore PASI alcançado após 4 semanas de tratamento foi capaz de prever a chance de alcançar uma redução de 75% no índice PASI às 16 semanas.<sup>10,11</sup> O presente estudo teve como objetivo demonstrar que o escore PASI às 12 semanas tem uma implicação para o tempo de retenção do tratamento.

Além do escore PASI, os marcadores inflamatórios e as citocinas da via T helper 1 (Th1) são investigados como marcadores da atividade e gravidade da psoríase, pois geralmente eles são encontrados em níveis mais elevados em pacientes com doença do que em controles.<sup>5,14-17</sup>

Estudos com marcadores inflamatórios demonstraram que os níveis de VHS e PCR diminuem com o uso de medicamentos imunossupressores, mas que seus níveis parecem não se correlacionar com a atividade da psoríase.<sup>5,14-16</sup> A associação desses marcadores com a gravidade da psoríase também permanece controversa.<sup>5,15</sup>

A associação do nível de PCR com o desfecho clínico dos pacientes parece lógica, uma vez que a PCR é mais do que simplesmente um marcador de inflamação, mas também é um indicador de risco.<sup>14</sup> Foi encontrado uma diferença significativa entre os níveis de PCR antes e depois do tratamento e uma associação entre um nível de PCR inicial inferior a 1 mg / dl e uma resposta sustentada ao MTX (Tabela 4). De acordo com a curva ROC, um ponto de corte de 0,85 mg / dl foi indicado como tendo o melhor valor preditivo para resposta sustentada.

Faltam dados sobre o uso do nível de PCR como preditor de desfecho clínico na psoríase.<sup>5,17,18</sup> A associação entre o nível de PCR e os desfechos clínicos foi observada em pacientes com artrite psoriática.<sup>19-20</sup> Um estudo encontrou uma correlação positiva entre maiores níveis de PCR ao diagnóstico e necessidade de substituição precoce de MTX por um inibidor de TNF- $\alpha$  em artrite psoriática. Pacientes com níveis de PCR acima de 0,9 mg / dl iniciaram o tratamento biológico antes do que aqueles com níveis mais baixos. O período de observação para cada paciente não foi citado<sup>19</sup>. Em outro estudo, os pacientes com maiores níveis de PCR apresentaram melhor resposta tanto ao golimumabe quanto ao infliximabe do que aqueles com níveis mais baixos.<sup>20</sup>

Em relação às citocinas, estudos que tentaram identificar diferenças nos níveis de citocinas entre as várias formas clínicas de psoríase<sup>5,16,22,23</sup> e estudos que tentaram demonstrar uma redução no nível de citocinas após o tratamento com MTX<sup>22, 23</sup> geraram resultados conflitantes. Não houve associação entre os níveis de TNF- $\alpha$  e VHS e a resposta sustentada ao MTX.

Embora não tenha sido significativo, os pacientes com resposta sustentada tendem a apresentar níveis mais elevados de INF- $\gamma$  antes do tratamento ( $P = 0,071$ ). Tamilselvi *et al* identificaram correlação inversa entre os níveis de IL-1  $\alpha$  e direta com IL-1 $\beta$  com a redução do PASI após 12 semanas de tratamento com MTX. Não foi avaliado se as citocinas se correlacionaram com a resposta sustentada ao tratamento.<sup>23</sup> Para entender a relação entre as

citocinas e a resposta ao tratamento do metotrexato, um painel maior de citocinas deveria ser realizado no mesmo estudo.

Apesar de ser geralmente considerado como relacionado à gravidade da psoríase e, portanto, a uma maior inflamação, nenhuma associação foi encontrada entre a resposta sustentada ao MTX e obesidade, diabetes ou formas de psoríase diferentemente de outros estudos. O peso e o IMC são os fatores demográficos mais envolvidos no tempo de retenção ao tratamento. Essa diferença provavelmente ocorreu porque o peso médio (71,4 Kg) e o IMC médio (27,71) dos pacientes incluídos neste estudo foram baixos e coincidiram com os valores associados a boa resposta ao MTX.<sup>11</sup>

### Conclusões

Os níveis de PCR inicial abaixo de 0,85 mg / dl e a redução do PASI acima de 68,5% alcançados após 12 semanas de tratamento podem ser usados como preditores de resposta sustentada ao tratamento com MTX nos primeiros 18 meses. O IFN- $\gamma$  antes do tratamento teve tendência a ser maior nos pacientes com resposta sustentada. O TNF- $\alpha$ , VHS, dados clínicos e demográficos não tiveram associação com a resposta sustentada.

### Referências

- 1 Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, Pilão A, Rodrigues-Pinto E, Bernardes J, Bernardo A, Magina S, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmento A Tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: analysis of 25 patients matched with a control population. *J Crohns Colitis*. 2013; **7** :486-92.
- 2 Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, Ferrándiz L, Sánchez-Carazo JL, Daudén E, López-Esteban JL, Vidal D, Herranz P, Jorquera E, Coto-Segura P, Ribera M. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;**107**:194-06.
- 3 Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol* 2016;**96**:23–8
- 4 Hausteil UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;**14**:382–8.

- 5 Jacobs A, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. *Br J Dermatol* 2015;**173**:910–21.
- 6 Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013;**169**:266–82.
- 7 Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, *et al.* Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat* 2017,21:1–13.
- 8 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;**303**: 1–10.
- 9 Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013;**169**:306–13.
- 10 Erder MH, Signorovitch JE, Setyawan J, *et al.* Identifying patient subgroups who benefit most from a treatment: using administrative claims data to uncover treatment heterogeneity. *J Med Econ* 2012;**15**:1078–87.
- 11 Zhai Z, Chen L, Yang H, *et al.* Can pretreatment serum calcium level predict the efficacy of methotrexate in the treatment of severe plaque psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 2015;**73**:991–997.e993.
- 12 Gordon KB, Betts KA, Sundaram M, *et al.* Poor early response to methotrexate portends inadequate long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis: evidence from 2 phase 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2017;**77**:1030–37.
- 13 Zhu B, Edson-Heredia E, Cameron GS, *et al.* Early clinical response as a predictor of subsequent response to ixekizumab treatment: results from a phase II study of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2013;**169**:1337–41.
- 14 Lindqvist T, Salah LA, Gillstedt M, Wennberg AM, Osmancevic A. Methotrexate Management in Psoriasis: Are We Following the Guidelines *Acta Derm Venereol.* 2017;4: [Epub ahead of print]
- 15 Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;**28**:700–11.
- 16 Takahashi H, Iinuma S, Honma M, Iizuka H. Increased serum C-reactive protein level in Japanese patients of psoriasis with cardio- and cerebrovascular disease. *J Dermatol* 2014;**41**:981–5.

- 17 Choe YB, Hwang YJ, Hahn HJ, *et al.* A comparison of serum inflammatory cytokines according to phenotype in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2012;**167**:762–7.
- 18 Strober B, Teller C, Yamauchi P, *et al.* Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2008;**159**:322–30.
- 19 Saber TP, Ng CT, Renard G, *et al.* Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther* 2010;**12**:R94.
- 20 Ofer-Shiber S, Molad Y. Elevated C-reactive protein level predicts earlier treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors in psoriatic arthritis. *Isr Med Assoc J* 2016;**18**:279–82.
- 21 Au SC, Ramirez-Fort MK, Gottlieb AB. Analysis of trial data for infliximab and golimumab: baseline C-reactive protein level and prediction of therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res* 2014;**66**:1114–8.
- 22 Rentenaar RJ, Heydendael VM, van Diepen FN, de Rie MA, ten Berge IJ. Systemic treatment with either cyclosporin A or methotrexate does not influence the T helper 1/T helper 2 balance in psoriatic patients. *J Clin Immunol* 2004;**24**:361–9.
- 23 Thirupathi A, Elango T, Subramanian S, Gnanaraj P. Methotrexate regulates Th-1 response by suppressing caspase-1 and cytokines in psoriasis patients. *Clin Chim Acta* 2016;**453**:164–9.
- 24 Tamilselvi E, Haripriya D, Hemamalini M, Pushpa G, Swapna S. Association of disease severity with IL-1 levels in methotrexate-treated psoriasis patients. *Scand J Immunol* 2013;**78**:545–53.

## 6. CONCLUSÕES

- Após o tratamento houve queda significativa do PASI e nos níveis de PCR e não significativa do VHS. Houve aumento significativo nos níveis de IFN- $\gamma$  e não significativo nos níveis de TNF- $\alpha$ .
- Houve aumento significativo no número de TT positivos no segundo teste. Houve uma tendência a maiores níveis de IFN- $\gamma$  nos pacientes com TT positivos sugerindo que o aumento do IFN- $\gamma$  decorrente do uso do MTX pode ter interferido sobre o TT.
- O IGRA mudou aleatoriamente independentemente da imunossupressão. IGRA positivos foram associados a maiores níveis de VHS antes do tratamento. Essa associação foi perdida após o tratamento pela redução dos níveis do VHS e pode refletir parte da amplificação da via Th1 pela psoríase.
- O TT apresentou maior concordância entre o antes e depois do que o IGRA independentemente do número de categorias. Essa diferença ocorre porque o IGRA apresenta maior variabilidade nos resultados entre o antes e depois.
- Não há diferença das concordâncias nem entre as discordâncias entre o IGRA e o TT antes e após a imunossupressão indicando que as mudanças do TT não foram mais importantes do que as mudanças do IGRA.
- Nenhum dos testes é superior na triagem de TBLI em pacientes com psoríase vivendo em área endêmica para TB.

## REFERÊNCIAS

AKHYANI, M.; CHAMS-DAVATCHI, C.; HEMAMI, MR.; FATEH, S. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, Amsterdam, v. 24, n.12, p.1447–1451, 2010.

ABREU, C.; MAGRO, F.; SANTOS-ANTUNES, J.; PILÃO, A.; RODRIGUES-PINTO, E.; BERNARDES, J.; BERNARDO, A.; MAGINA, S.; VILAS-BOAS, F.; LOPES, S.; MACEDO, G.; SARMENTO, A. J. Tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: Analysis of 25 patients matched with a control population. **Journal of Crohn's and colitis**, Amsterdam, v. 7, n.10, p. 486-92, 2013.

AGGARWAL, S.; GURNEY, A. L. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. **Journal of leukocyte biology**. New York, v. 71, n.1, p.1-8, 2002.

ALBANESI, C.; DE PITÀ, O.; GIROLOMONI, G. Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. **Clinics in dermatology**. Philadelphia, v. 25, n.6, p 581-8, 2007.

ANDERSEN, P.; MUNK, M.E.; POLLOCK, J.M.; DOHERTY, T.M. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. **The Lancet**. London, v. 356, n. 9235 p.1099-1104, 2000.

ARAÚJO, A.D.; TAKEDA, A. K.; HERRERO, C. B.; FREITAS, I. W.; NAKANDAKARE, I. K.; GUEDES, E.A.; BRÓLIO, R. REATIVIDADE TUBERCULÍNICA E RESPOSTA IMUNOLÓGICA CELULAR E HUMORAL "IN VITRO" EM DOENTES COM TUBERCULOSE PULMONAR. **Revista de Saúde pública**. São Paulo, v. 12, p. 94-111, 1983.

ASHCROFT, D.M.; WAN PO; A.L.; WILLIAMS, H.C.; GRIFFITHS, C.E. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. **British Journal of Dermatology**, London, v. 141, n. 2, p. 185-191, 1999.

BASSUKAS, I. D.; KOSMIDOU, M.; GAITANIS, G.; TSIOURI, G.; TSIANOS, E. Patients with psoriasis are more likely to be treated for latent tuberculosis infection prior to biologics than patients with inflammatory bowel disease. **Acta dermato-venereologica**, Estocolmo, v. 91, n. 4, p. 444-6, 2011.

BARTALESI, F.; VICIDOMINI, S.; GOLETTI, D. et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. **The European respiratory journal**, Copenhagen, v. 33, n.3, p. 586–593, 2009.

BARADAT, C.; DEGBOÉ, Y.; CONSTANTIN, A.; CANTAGREL, A.; RUYSSSEN-WITRAND, A. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs: a systematic literature review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 77, n. 5, p. 845-854.e5, 2017.

BERMAN, B.; DE ARAUJO, T.; LEBWOHL M. Topical immunomodulators: tacrolimus and pimecrolimus. In: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP. 3a. ed. **Dermatology**. St. Louis, 2003. p. 2045-2047.

BINYMIN, K.; COOPER, R.G. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. **Rheumatology**. Oxford, v. 40, n.3, pg.341-342, 2001.

CHANDRAN, V.; GOTTLIEB, A.; COOK, R.J et al. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. **Arthritis and rheumatism**, Atlanta, v. 61, n. 9, pg. 1235-1242, 2009.

CHEN, Y. J.; WU, C. Y.; SHEN, J. L.; CHEN, T. T.; CHANG, Y. T. Association between traditional systemic antipsoriatic drugs and tuberculosis risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: Results of a nationwide cohort study from Taiwan. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 69, n. 1, p. 25-33, 2013.

CHIU, H. Y.; HSUEH, P. R.; TSAI, T.F. Clinical experience of QuantiFERON (®) -TB Gold testing in patients with psoriasis treated with tumor necrosis factor blockers in Taiwan. **British Journal of Dermatology**, London, v. 164, n. 3, p. 553-9, 2011.

CLINE, J.C.; DAVIS, S.M. Risks of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy. **The Annals of pharmacotherapy**, Cincinnati, v.31, n.6, pg.775-776, 1997.

CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. – 2 ed. Rio de Janeiro: **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, 2009. 172 p.; 1 ed.; 24 cm

COSTA, A.D.; MACHADO, S.; SELORES, M. Corticosteroides tópicos considerações sobre a sua aplicação na patologia cutânea. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, Porto, v. 21, n.4, p. 367–373, 2005.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha, California 2002–2003. **Morbidity and mortality weekly report**, Atlanta, v. 53, p. 683–686, 2004.

COMISSÃO DE TUBERCULOSE DA SBPT, GRUPO DE TRABALHO DAS DIRETRIZES PARA TUBERCULOSE DA SBPT. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 35, n. 10, p. 1018-1048, 2009.

COSTANTINO, F.; DE CARVALHO BITTENCOURT, M.; RAT, A. C.; LOEUILLE, D.; DINTINGER, H.; BÉNÉ, M. C.; FAURE, G.; CHARY-VALCKENAERE, I. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Patients with Chronic Inflammatory Arthritis: Discrepancies Between Tuberculin Skin Test and Interferon- $\gamma$  Release Assay Results. **The Journal of rheumatology**, Toronto, v. 40, n. 12, p. 1986-93, 2013.

DANNENBERG, A.M.; Delayed-type hypersensitivity and cell mediated immunity in pathogenesis of tuberculosis. **Immunology Today**, Amsterdam, v. 12, n.7, p. 228-233, 1991.

DAUDÉN, E.; PUIG, L.; FERRÁNDIZ, C.; SÁNCHEZ-CARAZO, J.L.; HERNANZ-HERMOSA, J.M.; SPANISH PSORIASIS GROUP OF THE SPANISH ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, Amsterdam, v.30, n. Suppl 2, pg. 1-18. 2016.

DE ANDRADE LIMA, E.; DE ANDRADE LIMA, M.; DE LORENA, V. M.; DE MIRANDA, GOMES, Y.; LUPI, O.; BENARD, G. Evaluation of an IFN-gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis in patients with psoriasis in a highly endemic setting. **Acta dermatovenereologica**, Estocolmo, v. 91, n.6, p. 694-7, 2011.

DI GIROLAMO C, PAPPONE N, MELILLO E *et al.* Cavitory lung tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient treated with low-dose methotrexate and steroid pulse therapy. **British Journal of Rheumatology**, London, v.37, n.10, pg.1136-1137, 1998.

DRAGO, L.; NICOLA, L.; SIGNORI, V.; PALAZZI, E.; GARUTTI, C.; SPADINO, S.; ALTOMARE, G. Dynamic QuantiFERON Response in Psoriasis Patients Taking Long-Term Biologic Therapy. **Dermatology and therapy**, v. 23, n.3, p. 73-81, 2013.

DOHERTY, S. D.; VAN VOORHEES, A.; LEBWOHL, M. G.; KORMAN, N. J.; YOUNG, M. S.; HSU, S. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 59, n. 2, p. 209-17, 2008.

DUARTE, I.; JABUR, J.A.; BEDRIKOW, R.B.; LAZZARINI, R. Qual o tipo de fototerapia mais comumente indicado na psoríase? PUVA e UVB NB, comportamento da prescrição. **Anais Brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v.84, n.3, pg. 244-248, 2009.

ERGUN, T.; SECKIN, D.; BULBUL, E. B.; ONSUN, N.; ZULEYHA, O.; UNALAN, P.; ERKAN ALPSOY, E.; KARAKURT, S. The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. **International Journal of Dermatology**, Philadelphia, v.54, n.5, p.594-9, 2015.

ERRICHETTI, E.; PICCIRILLO, A. Latent tuberculosis reactivation in a patient with erythrodermic psoriasis under treatment with ustekinumab and a low dose steroid, despite isoniazid chemoprophylaxis. **European Journal of Dermatology**. v. 24, n.4, p.508-9, 2014.

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm, 2011.  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103\\_GUI\\_IGRA.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1103_GUI_IGRA.pdf) (Accessed on May 16, 2017).

EYRE, R. W, et al. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis, and its relation to disease activity: Koebner and 'reverse' Koebner reactions. **British Journal of Dermatology**, Londres, v.106, n.2, p.153-9, 1982.

FALLAH ARANI, S.; NEUMANN, H.; HOP, W.C.; THIO, H.B. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicenter prospective randomized controlled clinical trial. **British Journal of Dermatology**, London, v. 164, n., p. 855-861, 2011.

FELDMAN, S.R.; KRUEGER, G.G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. **Annals of the rheumatic diseases**, London, v.64, n. Suppl 2, pg. ii65-8; discussion ii69-7, 2005.

FIorentino D, HO V, LEBWOHL MG, LEITE L. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v.77, n.5, pg.845-854, 2017.

FREDRIKSSON T, PETTERSSON U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. **Dermatologica**. Basel; New York, v.157, n.4, pg.238-44, 1978.

FORTALEZA, G. T.; BRITO, DE F.; SANTOS, J. B.; FIGUEIREDO, A. R.; GOMES, P. Splenic tuberculosis during psoriasis treatment with infliximab. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 84, n. 4, p. 420-4, 2009.

GISONDI, P.; PEZZOLO, E.; LO CASCIO, G.; GIROLOMONI, G. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis who are candidates for biological therapy. **British Journal of Dermatology**, London, v. 171, n.4 , p. 884-90, 2014.

GOUJON, C.; GORMAND, F.; GUNERA-SAAD, N.; DAHEL, K.; VIAL, T.; NICOLAS, J. F. The relevance of diagnostic criteria for latent tuberculosis before initiation of TNF-alpha inhibitors in psoriasis patients. **Annales de dermatologie et de vénéréologie**, Paris-New York, v. 137, n. 6-7, p. 437-43, 2010.

GRUPO DE TRABAJO DEL ÁREA TIR DE SEPAR. Recomendaciones SEPAR; normativa sobre la prevención de la tuberculosis. **Archivos de Bronconeumología**, Barcelona v.38, n.9 p. 441-451, 2002

GUPTA, S.K.; DOGRA, A.; KAUR, G. Comparative efficacy of methotrexate and hydroxyurea in treatment of psoriasis. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists**, v.15, n.3, pg. 247–251, 2005.

GUDJONSSON, J. E.; THORARINSSON, A. M.; SIGURGEIRSSON, B.; KRISTINSSON, K. G.; VALDIMARSSON, H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. **British Journal of Dermatology**, London, v.149, p.530-4, 2003.

GUDJONSSON J. E.; ELDER J. T. Psoriasis: epidemiology. **Clinics in dermatology**, Philadelphia, v.25, n.6, p.535-46, 2007.

GRIFFITHS C. E.; BARKER J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **Lancet**, Londres v. 21, n.370, p.263-71, 2007.

HELWIG, U.; MÜLLER, M.; HEDDERICH, J.; SCHREIBER, S. Corticosteroids and immunosuppressive therapy influence the result of QuantiFERON TB Gold testing in inflammatory bowel disease patients. **Journal of Crohn's and colitis**, Amsterdam. v.6, n. 4, p. 419-24, 2012.

HEYDENDAEL, V.M.; SPULS, P.I.; OPMEER, B.C.; DE BORGIE, C.A.; REITSMA, J.B.; GOLDSCHMIDT W.F. *et al.* Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. **New England Journal of Medicine**, London, v. 349, n.7, pg. 658–665, 2003.

HO S.G.; YEUNG, C.K.; CHAN, H.H. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. **Clinical and Experimental Dermatology**, Oxford, v. 35, n.7, pg. 717–722, 2010.

HO, V.C. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. **British Journal of Dermatology**, London, v. 150, n. suppl 67, p. 1-10, 2004.

HOPPE, LE.; KETTLE, R.; EISENHUT, M.; ABUBAKAR, I. Guideline Development Group Tuberculosis--diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance. , London, v.13, n.352, pg.h6747, 2016.

JANSEN, P.A.; LAMBERT, L.A.; IADEMARCO M.F.; RIDZON, R.; CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings. **Morbidity and mortality weekly report**, Atlanta, v.54, n. RR-17, pg.1–141, 2005.

JEFFES, E. W. B. III.; MCCULLOUGH, J. L.; PITTELKOW, M.R.; *et al.* Methotrexate therapy of psoriasis. Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 104, n.2, p. 183-188, 1995.

KALB, R.E.; FIORENTINO, D.F.; LEBWOHL, M.G *et al.* Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). **JAMA DERMATOLOGY**, Chicago, v.151, n.9, pg.961-969, 2015.

KARATAŞ TOĞRAL, A.; MUŞTU KORYÜREK, Ö.; ŞAHİN, M.; *et al.* Association of clinical properties and compatibility of the QuantiFERON-TB gold In-Tube test with the tuberculin skin test in patients with psoriasis. **International journal of dermatology**, Philadelphia v.55, n.6, pg. 629-33, 2016.

KRYCZEK, I.; BRUCE, A. T.; GUDJONSSON, J. E.; JOHNSTON, A.; APHALE, A.; VATAN, L.; SZELIGA, W.; WANG, Y.; LIU, Y.; WELLING, T. H.; ELDER, JT.; ZOU, W. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. **Journal of immunology**. Baltimore, v.181, n.7, p.4733-41, 2008.

KURWA, H.A.; FINLAY, A.Y. Dermatology in-patient management greatly improves life quality. **British Journal of Dermatology**, London, v. 133, n.67, p. 575-578, 1995.

LAFFITTE, E.; JANSSENS, J. P.; ROUX-LOMBARD, P.; THIELEN, A. M.; BARDE, C.; MARAZZA, G.; PANIZZON, R.G.; SAURAT, J.H. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. **British Journal of Dermatology**, London, v. 161, n. 4, p. 797-800, 2009.

LAMBA, S.; LEBWOHL, M. Combination therapy with vitamin D analogues. **British Journal of Dermatology**, London, v.144, n. supp, n.58, p. 27-32, 2001.

LANGLEY, R. G. B.; KRUGER, G.G.; GRIFFITHIS, C.E.M.; Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Annals of the rheumatic diseases**. London, v.64, n. supply II, p. ii18–ii23, 2005.

LANGLEY RG, ELLIS CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 51, n.4, p. 563-9, 2004.

LEBWOHL, M.; ALI, S. Treatment of psoriasis. Part 1 topical therapy and phototherapy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 45, n. 4, p. 487-98, 2001.

LEBWOHL, M.; ELLIS C.; GOTTLIEB, A.; KOO, J.; KRUEGER, G.; LINDEN, K.; SHUPACK, J.; WEINSTEIN, G. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 39 n.3, p. 487-98, 1998.

LEE, C.S.; KOO, J. A Review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. **Expert opinion on pharmacotherapy**, London, v.6, n.10, pg. 1725-1734, 2005.

LING, M, R. Acitretin: optimal dosing strategies. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 41, n. 3, p. 13-7, 1999.

LO BUE, P.; MENZIES, D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. **Respirology**, Carlton, v.15, n.4, p. 603-622, 2010.

LONG CC, FINLAY AY, AVERILL RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. **Archives of dermatology**., Chicago, v.128, n.8, 1129–30. 1992.

LV, J.; ZHOU, D.; WANG, Y.; *et al.* Quantitative Evaluation to Efficacy and Safety of Therapies for Psoriasis: A Network Meta-Analysis. **Molecular Pain**. 2018 v. 1 4806918762205.

MARCIL, I.; STERN R.S. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. **Lancet**. London, v. 358, n.9297, pg.1042–1045, 2001.

MARTINS, J.E.C.; PASCHOAL, L.H.C. Dermatologia Terapêutica, DiLivros Rio de Janeiro: 2006. p. 254-5.

MASON, J, MANSON, A.R.; CORK, M.J. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. **British Journal of Dermatology**, London, v. 146, n., p. 351-64, 2002.

MARTYN-SIMMONS, C.L.; MEE, J.B.; KIRKHAM, B.W.; GROVES, R.W.; MILBURN, H.J. Evaluating the use of the interferon- $\gamma$  response to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens in patients with psoriasis prior to antitumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: a prospective head-to-head cross-sectional study. **British Journal of Dermatology**, London, v. 168, n. 5, p. 1012-8, 2013.

MATTOZZI, C.; SALVI, M.; D'EPIRO, S. *et al* Importance of Regulatory T Cells in the Pathogenesis of Psoriasis: Review of the Literature. **Dermatology**, v.227, n.2, pg.134-145, 2013.

MAZUREK, G. H.; JEREB, J.; VERNON, A.; LOBUE, P.; GOLDBERG, S.; CASTRO, K. IGRA EXPERT COMMITTEE. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium Tuberculosis Infection. Morbidity and mortality weekly report. **Recommendations and reports Atlanta**, Atlanta, v. 25, n. 59, p 1- 25, 2010.

MEASE, P.J. Psoriatic arthritis: update on pathophysiology, assessment and management. **Annals of the rheumatic diseases**, London, v.70, n. Suppl1, pg.77–84, 2011.

MEASE, P. J. Psoriatic arthritis: pharmacotherapy update. **Current rheumatology reports**, Philadelphia, v.12, n.4, pg.272–280, 2010.

MENTER, A.; KORMAN, N.J.; ELMETS, C.A.; FELDMAN, S.R.; GELFAND, J.M.; GORDO, K.B.; *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis.

Section 4. Guidelines of care for the management of psoriasis with traditional systemic agents. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v.65, n.3, p. 137-74, 2011.

MENTER A, GOTTLIEB A, FELDMAN SR, VAN VOORHEES AS, LEONARDI CL, GORDON KB, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 58, n.5, p. 826–850, 2008.

MENTING, SP; DEKKER, PM; LIMPENS, J; HOOFT, L; SPULS, PI. Methotrexate Dosing Regimen for Plaque-type Psoriasis: A Systematic Review of the Use of Test-dose, Start-dose, Dosing Scheme, Dose Adjustments, Maximum Dose and Folic Acid Supplementation. **Acta Dermato-Venereologica**, Estocolmo, v.96, n. 1, p. 23-28, 2016.

MROWIETZ, U. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v.69, n. 2, p. 308-9, 2013.

MUELLER, W, HERMANN B. Cyclosporin A for psoriasis. **The New England journal of medicine**, Boston, v.301, n10, p.555, 1979.

NA, S. Y.; PARK, S. Y.; CHO, H. H.; CHOI, J. W.; CHOI, M.; PARK, H. S.; CHO, K. H. Application of IFN- $\gamma$  releasing assay for the diagnosis of erythema induratum of Bazin. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, Amsterdam, v. 28, n.1, p.41-45, 2014.

NALDI, L; GRIFFITHS, C.E.M. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. **British Journal of Dermatology**, London, v.164, n.4, p. 855-861, 2011.

NAST, A.; BOEHNCKE, W.H.; MROWIETZ, U *et al.* S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. **Journal of the German Society of Dermatology**, Berlin, v.10, n. suppl 2, pg. S1–95, 2012.

NAVARRA, S. V.; TANG, B.; LU, L.; LIN, H.Y.; MOK, C.C.; ASAVATANABODEE, P.; SUWANNALAI, P.; HUSSEIN, H.; RAHMAN, M.U. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: substantially higher number of patients at risk in Asia. **International journal of rheumatic diseases**, Oxford, v.17, n. 3, p. 291-8, 2014.

NESTLE, F. O.; KAPLAN, D. H.; BARKER J. Psoriasis. **The New England journal of medicine**. Boston, v.361, n.5, p. 496-509, 2009.

NICKOLOFF B. J.; NESTLE. FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v.113, n.12, p.1664-75, 2004.

OON, H. H.; CHONG, W. S.; LIEW, C. F. Indeterminate results on the interferon-gamma release assay for tuberculosis screening should not be ignored. **British Journal of Dermatology**, London. v. 159, n. 4, p. 992-3, 2008.

PAI M.; ZWERLING A.; MENZIES D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v.149, n.5, p.177–184, 2008.

RAMOS, J.M.; MASIÁ, M.; RODRÍGUEZ, J.C.; LÓPEZ C.; PADILLA S.; ROBLDANO, C.; NAVARRO-BLASCO, F.J.; MATARREDONA, J.; GARCÍA-SEPULCRE, M.F.; GUTIÉRREZ, F. Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON gold in-tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. **Clinical and Experimental Medicine**, Milano, v. 177, n. 86, p. 177-86, 2013.

RICH, P.; SCHER, R.K; Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 49, n. 2, p. 206–12, 2003.

RUIZ-MANZANO, J.; BLANQUER, R.; CALPE.; JL, *et al.* Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. **Archivos de Bronconeumología**, Barcelona, v.44, n.10, p. 551-556, 2008.

RUZICKA, T.; LORENZ, B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and bethametasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicenter, double-blind, randomized study. **British Journal of Dermatology**, London, v. 138, n.2, p. 254-258, 1998.

SÁNCHEZ-MOYA, A. I.; DAUDEN, E. Incidence of tuberculosis infection in psoriatic patients on anti-TNF therapy: report of a case series with 144 patients. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**. Amsterdam, v. 25, n. 6, p. 730-3, 2011.

SAUZULLO, I.; MENGONI, F.; MAROCCO, R.; POTENZA, C.; SKROZA, N.; TIEGHI, T.; LICHTNER, M.; VULLO, V.; MASTROIANNI, C.M. Interferon- $\gamma$  release assay for

tuberculosis in patients with psoriasis treated with tumor necrosis factor antagonists: in vivo and in vitro analysis. **British Journal of Dermatology**, London, v.169, n.5, pg.1133-1140, 2013.

SANTOS, J. B.; FIGUEIREDO, A. R.; FERRAZ, C. E.; OLIVEIRA, M. H.; SILVA, PG.; MEDEIROS, V. L. S. Tuberculose cutânea: diagnóstico, histopatologia e tratamento - Parte II. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 89, n.4, p. 545-55, 2014.

SETTY, A. R.; CURHAN, G.; CHOI, H. K. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. **The American journal of medicine**. Nova York, v.120, n.11, p. 953-959, 2007.

SHAIKHA, S. A.; MANSOUR, K.; HASSAN, R. Reactivation of Tuberculosis in Three Cases of Psoriasis after Initiation of Anti-TNF Therapy. **Case Reports in Dermatology**, Basel, v. 4, n.1, p. 41-6, 2012.

SMITH, S. G.; JOOSTEN, S. A.; VERSCHEURE, V.; PATHAN, A. A.; MCSHANE, H.; OTTENHOFF, T. H.; DOCKRELL, H. M.; MASCART, F. Identification of major factors influencing ELISpot-based monitoring of cellular responses to antigens from *Mycobacterium tuberculosis*. **PLoS One**, São Francisco v. 24, n.4, p. 7972, 2009.

SOLOVIC, I.; SESTER, M.; GOMEZ-REINO, J.J.; RIEDER, H.L.; EHLERS, S.; MILBURN, H.J.; KAMPMANN, B.; HELLMICH, B.; GROVES, R.; SCHREIBER, S.; WALLIS, R.S.; SOTGIU, G.; SCHÖLVINCK, E.H.; GOLETTI, D.; ZELLWEGER, J.P.; DIEL, R.; CARMONA, L.; BARTALESI, F.; RAVN, P.; BOSSINK, A.; DUARTE, R.; ERKENS, C.; CLARK, J.; MIGLIORI, G.B.; LANGE, C. The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. **The European respiratory journal**, Copenhagen, v. 36, n. 5, p.1185-206, 2010.

SUOMELA, S.; KAINU, K.; ONKAMO, P.; *et al.* Clinical associations of the risk alleles of HLA-Cw6 and CCHCR1\*WWCC in psoriasis. **Acta Dermato-Venereologica**, Estocolmo, v.87, n.2, pg.127-34, 2007

TAYLOR, W.; GLADMAN, D.; HELLIWELL, P.; MARCHESONI, A.; MEASE, P.; MIELANTS, H. and the CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. **Arthritis and Rheumatology**. Copenhagen, v. 54, n. 5, p. 2665–73, 2006.

TAVAST, E.; TUUMINEN, T.; PAKKANEN, S.H.; ERIKSSON, M.; KANTELE, A.; JÄRVINEN, A.; PUSA, L.; MÄLKÖNEN, T.; SEPPÄLÄ, I.; REPO, H.; LERISALO-REPO, M. Immunosuppression Adversely Affects TST but Not IGRAs in Patients with Psoriasis or Inflammatory Musculoskeletal Diseases. **International journal of rheumatology**, New York, :381929, 2012.

TELFER, N. R.; CHALMERS, R. J.; WHALE, K.; COLMAN, G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. et al. **Archives of dermatology**. Chicago v. 128, n.1, p. 39-42, 1992.

TSANKOV, N.; ANGELOVA, I.; KAZANDJIEVA, I. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. **American journal of clinical dermatology**, Philadelphia, v. 1, n.3, p. 159-65, 2000.

TSIOURI, G.; GAITANIS, G.; KIORPELIDOU, D.; DIONYSIOU, A.; EFTHYMIIOU, A.; DASKALOPOULOS. G.; CONSTANTOPOULOS, S.; BASSUKAS, I.D. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. **Dermatology**. Basel-New York, v. 219, n. 2, p. 119-25, 2009.

TUBACH, F.; SALMON D.; RAVAUD, P.; ALLANORE, Y.; GOUPILLE, P.; BRÉBAN, M.; PALLOT-PRADES, B.; POUPLIN, S.; SACCHI, A.; CHICHEMANIAN, R.M.; BRETAGNE, S.; EMILIE, D.; LEMANN, M.; LORTHOLARY, O.; MARIETTE, X; Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. **Arthritis and rheumatism**, Atlanta. v. 60, n.7, p.1884-94, 2009.

VAN DE KERKHOF P. Clinical features. In: **Textbook of Psoriasis**, 2nd edition. van de Kerkhof P, ed. 2003: p 3-29.

ZWEEGERS, J.; OTERO, M.E.; VAN DEN REEK, J.M. *et al* .Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic **Review**. **Acta dermato-venereologica**, Estocolmo. V.96, n.4, p.453-8, 2016

WALISS, R. S. Reactivation of Latent Tuberculosis by TNF Blockade: The Role of Interferon-gamma. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, Cambridge, v.12, n.1, p.16-21, 2007.

WILSON, F.C.; ICEN, M.; CROWSON, C.S.; MCEVOY, M.T.; GABRIEL, S.E.; KREMERS, H.M. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. **Arthritis and Rheumatology**. Copenhagen v.61, n.2, pg.233-9, 2009.

WILSON, N. J.; BONIFACE, K.; CHAN, J. R.; MCKENZIE, B. S.; BLUMENSCHN, W. M.; MATTSON, J. D.; BASHAM, B.; SMITH K.; CHEN, T.; MOREL, F.; LECRON, J. C.; KASTELEIN, R. A.; CUA, D. J.; MCCLANAHAN, T. K.; BOWMAN, E. P.; DE WAAL

MALEFYT, R. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. **Nature immunology**. New York, v.8, n.9, p.950-7, 2007.

WRIGHTON-SMITH, P.; ZELLWEGER, J-P. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. **The European respiratory journal**, Copenhagen, v; 28, n.1, p. 45–50 ,2006.

WOO, K. S.; CHOI, J. L.; KIM, B. R, *et al.* Significance of interferon-gamma response to mitogen in serial QuantiFERON-TB gold In-Tube assay of routine laboratory practice. **Clinica chimica acta**, Amsterdam, v.20, n. 430, p.79-83, 2014.

YOO, I.K.; CHOUNG, R.S.; HYUN, J.J.; KIM, S.Y.; JUNG, S.W.; KOO, J.S.; LEE, S.W.; CHOI, J.H.; KIM, H.; LEE, H.S.; KEUM, B.; KIM, E.S.; JEEN, Y.T. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. **Yonsei Medical Journal**. Seul. v.55, n. 2, p.442-8, 2014.

**APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DOS DADOS CLÍNICOS E  
EPIDEMIOLÓGICOS**

<b>FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA</b>			
Nome			
Data de nascimento		RH	
Data De início da doença:		Número de pesquisa	
Radiografia de tórax:			
<b>Sexo</b>	Feminino	<b>Glicemia</b>	<b>Valor:</b>
	Masculino		
<b>Etilismo</b>	Sim	<b>Tabagismo</b>	Sim
	Não		Não
<b>Residência</b>	Zona urbana	<b>Contato com gado</b>	Sim
	Zona rural		Não
<b>Contato com portador de TB</b>	Sim	<b>Vacinação prévia para BCG</b>	Sim
	Não		Não
<b>Língua Geográfica</b>	Sim	<b>Psoríase couro cabeludo</b>	Sim
	Não		Não
<b>Psoríase ungueal</b>	Sim	<b>Psoríase palmo Plantar</b>	Sim
	Não		Não
<b>Psoríase invertida</b>	Sim		
	Não		

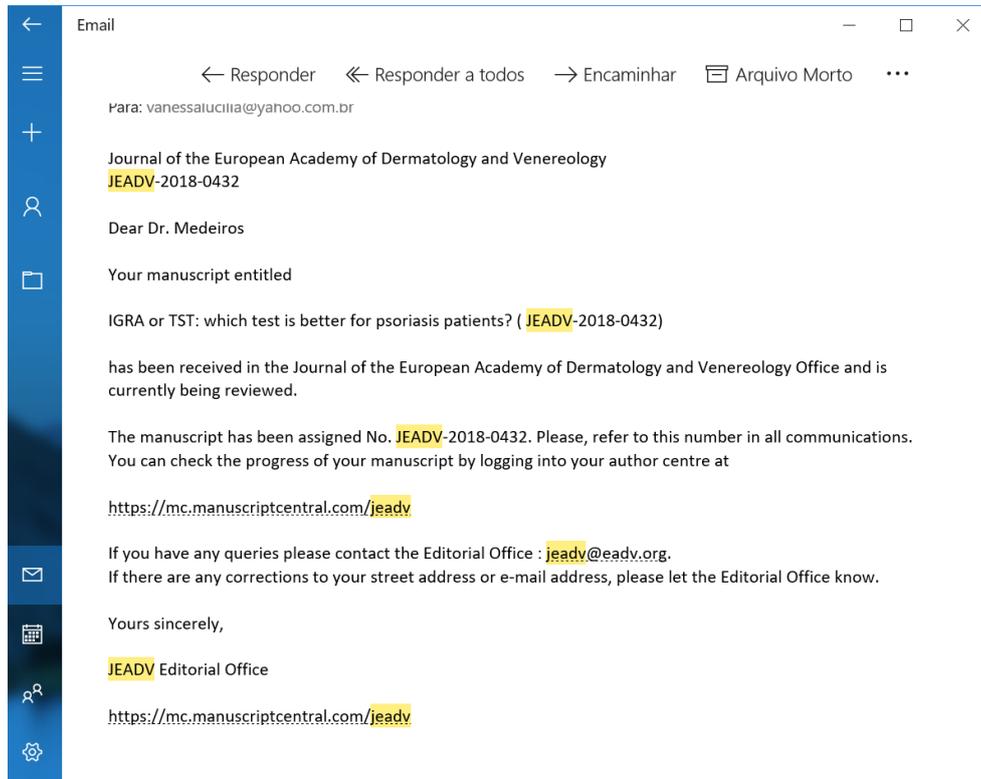
**APÊNDICE B- FICHA DE COLETA PARA CÁLCULO DO PASI**

PASI																																																																																																																															
Nome	Número de pesquisa																																																																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cabeça</th> <th>Braços</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Eritema</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Espessura</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Descamação</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td></td> <td> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tronco</th> <th>Pernas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Eritema</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Espessura</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Descamação</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Pasi total</b></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> </tbody> </table>	Cabeça	Braços	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<b>Eritema</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Espessura</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Descamação</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tronco</th> <th>Pernas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Eritema</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Espessura</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Descamação</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Pasi total</b></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Tronco	Pernas	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<b>Eritema</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Espessura</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Descamação</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Pasi total</b>	
Cabeça	Braços																																																																																																																														
<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100																																																																																																													
0	<10	10-20																																																																																																																													
30-49	50-69																																																																																																																														
70-89	90-100																																																																																																																														
0	<10	10-20																																																																																																																													
30-49	50-69																																																																																																																														
70-89	90-100																																																																																																																														
<b>Eritema</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4																																																																																																																			
0	1	2	3	4																																																																																																																											
0	1	2	3	4																																																																																																																											
<b>Espessura</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4																																																																																																																			
0	1	2	3	4																																																																																																																											
0	1	2	3	4																																																																																																																											
<b>Descamação</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4																																																																																																																			
0	1	2	3	4																																																																																																																											
0	1	2	3	4																																																																																																																											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tronco</th> <th>Pernas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Eritema</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Espessura</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Descamação</b></td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> <td> <table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td><b>Pasi total</b></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Tronco	Pernas	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<b>Eritema</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Espessura</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Descamação</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<b>Pasi total</b>																																																																
Tronco	Pernas																																																																																																																														
<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100		<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> &lt;10</td> <td> 10-20</td> </tr> <tr> <td> 30-49</td> <td> 50-69</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 70-89</td> <td> 90-100</td> <td></td> </tr> </table>	0	<10	10-20	30-49	50-69		70-89	90-100																																																																																																													
0	<10	10-20																																																																																																																													
30-49	50-69																																																																																																																														
70-89	90-100																																																																																																																														
0	<10	10-20																																																																																																																													
30-49	50-69																																																																																																																														
70-89	90-100																																																																																																																														
<b>Eritema</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4																																																																																																																			
0	1	2	3	4																																																																																																																											
0	1	2	3	4																																																																																																																											
<b>Espessura</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4																																																																																																																			
0	1	2	3	4																																																																																																																											
0	1	2	3	4																																																																																																																											
<b>Descamação</b>	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4	<table border="1"> <tr> <td> 0</td> <td> 1</td> <td> 2</td> <td> 3</td> <td> 4</td> </tr> </table>	0	1	2	3	4																																																																																																																			
0	1	2	3	4																																																																																																																											
0	1	2	3	4																																																																																																																											
<b>Pasi total</b>																																																																																																																															

## APÊNDICE C- FICHA DE COLETA DOS DADOS LABORATORIAIS

FICHA DE AVALIAÇÃO LABORATORIAL	
Nome	Número de pesquisa
Data de nascimento	Sexo

Teste	Resultado Antes MTX	Resultado Após MTX
Quantiferon TB-Gold		
TNF-alfa em pg/ml		
INF-gama		
IL17 em pg/ml		
IL 12 em pg/ml		
IL23 em pg/ml		
PRC quantitativa em mg/dl		
VHS em mm/h		
TESTE TUBERCULÍNICO		

**ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO ARTIGO 1**

## ANEXO B- COMPROVANTE SUBMISSÃO ARTIGO 2

JEADV - JEADV-2018-0341 - Mensagem - Email

← Responder   ← Responder a todos   → Encaminhar   Arquivo Morto   Excluir   Definir sinalizador   ...

 **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology** <onbehalf@manuscriptcentral.com>  
11/02/2018 19:38

Para: vanessalucilia@yahoo.com.br

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology  
JEADV-2018-0341

Dear Dr. Medeiros

Your manuscript entitled

Demographic, clinical and laboratory factors predictive of sustained initial response to methotrexate in psoriasis patients ( JEADV-2018-0341)

has been received in the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology Office and is currently being reviewed.

The manuscript has been assigned No. JEADV-2018-0341. Please, refer to this number in all communications.  
You can check the progress of your manuscript by logging into your author centre at

<https://mc.manuscriptcentral.com/jeadv>

If you have any queries please contact the Editorial Office : [jeadv@eadv.org](mailto:jeadv@eadv.org).  
If there are any corrections to your street address or e-mail address, please let the Editorial Office know.

Yours sincerely,

JEADV Editorial Office

<https://mc.manuscriptcentral.com/jeadv>

Digite aqui para pesquisar

Windows taskbar: e, File Explorer, Mail, Word, Chrome, PowerPoint, Network, Signal, Wi-Fi, Bluetooth, POR PTB2 09:17 08/03/2018

## **ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### **UFPE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)**

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “**Interferência do metotrexato sobre o QuantiFERON Tb-Gold na triagem de tuberculose latente e sua relação com a atividade clínico-imunológica da psoríase**, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador (a) **VANESSA LUCÍLIA SILVEIRA DE MEDEIROS**, residente á Av. Engenheiro Domingos Ferreira 3856, AP 302, Boa viagem, Recife, PE, CEP 51021-040, telefone de contato 32042840, e-mail [dermatorecife@yahoo.com.br](mailto:dermatorecife@yahoo.com.br) e está sob a orientação de **VERA MAGALHÃES DA SILVEIRA**, Telefones para contato: 81 21268527, e-mail [vemagalhães@uol.com.br](mailto:vemagalhães@uol.com.br).

Este Termo de Consentimento pode conter alguns tópicos que o/a senhor/a não entenda. Caso haja alguma dúvida, pergunte à pessoa a quem está lhe entrevistando, para que o/a senhor/a esteja bem esclarecido (a) sobre tudo que está respondendo. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, caso aceite em fazer parte do estudo, rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa o (a) Sr. (a) não será penalizado (a) de forma alguma. Também garantimos que o (a) Senhor (a) tem o direito de retirar o consentimento da sua participação em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalidade.

#### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:**

Essa pesquisa busca saber se um dos medicamentos utilizados para tratar a psoríase (metotrexato) atrapalha o resultado de um exame para diagnóstico de tuberculose. Também quer saber se esse exame é alterado pela gravidade da doença. Para saber isso é necessário fazer o exame físico completo, retirar sangue para o teste da tuberculose, para exames imunológicos, para exames gerais e fazer Rx de tórax para verificar se tem tuberculose ou não. Após 3 meses de uso do metotrexato a consulta e os exames de sangue serão repetidos. Essa rotina é praticada para todos os pacientes mesmo fora da pesquisa que estão tomando metotrexato. O único teste a mais a ser realizado é da tuberculose

O período de participação na pesquisa é de 3 meses. Esse é o período normal entre duas consultas de pacientes que estão usando metotrexato. O seu tratamento ocorrerá normalmente após esse período. No ambulatório de psoríase.

Durante a consulta o paciente deverá retirar a roupa para ser examinado, e assim o médico possa verificar o quanto a psoríase é grave. Você pode se sentir mal por isso, porém o exame é feito dessa forma mesmo em quem não está participando da pesquisa. Você irá sentir um pouco de dor durante a retirada de sangue. Normalmente a dor passa imediatamente. Pode ficar roxo no local da picada que passa em 7 dias.

Com os resultados dos exames você saberá se teve contato a tuberculose, se tem hepatite ou AIDS e ajudará a esclarecer se esse teste para tuberculose é bom para pacientes com psoríase.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (ficha de coleta de dados) ficarão armazenados em pastas de arquivo, sob a responsabilidade do pesquisador, no endereço acima informado pelo período de (mínimo 5 anos).

O (a) senhor (a) não pagará nada para participar desta pesquisa. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação). Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (**Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: [cepeccs@ufpe.br](mailto:cepeccs@ufpe.br)**).

---

(assinatura do pesquisador)

#### **CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “**Interferência do metotrexato sobre o QuantiFERON Tb-Gold na triagem de tuberculose latente e sua relação com a atividade clínico-imunológica da psoríase,**”, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Impressão digital (opcional)

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar.** (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

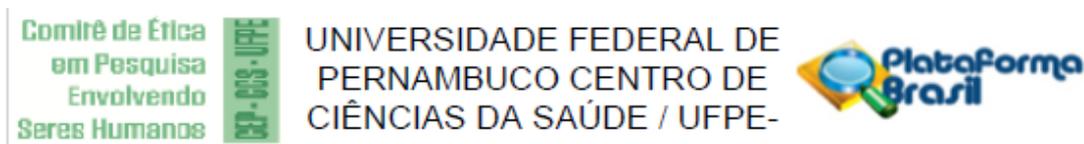
Nome:

Nome:

Assinatura:

Assinatura:

## ANEXO D - APROVAÇÃO PELO CEP



Continuação do Parecer: 1.007.947

de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFPE, termo de confidencialidade e os currículos dos pesquisadores envolvidos no projeto.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Nenhuma.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Protocolo foi avaliado na reunião do CEP e está APROVADO para iniciar a coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepccs@ufpe.br