EMERSON VASCONCELOS DE ANDRADE LIMA

**Avaliação do teste T-SPOT.TB no diagnóstico de
infecção tuberculosa latente em pacientes com
psoríase**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Dermatologia

Orientador: Prof. Dr. Gil Benard

**São Paulo
2010**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Emerson Vasconcelos de Andrade

Avaliação do teste T-SPOT.TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em
pacientes com psoríase / Emerson de Andrade Lima – São Paulo, 2010.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de: Dermatologia
Orientador: Gil Benard.

Descritores: 1.Psoríase 2.Fator de necrose tumoral 3.Imunossupressão
4.Tuberculose latente 5.Terapêutica.

USP/FM/DBD-130/10

Às três Marias da minha vida:

Maria Ponciana, minha avó;

Maria do Socorro, minha mãe;

Mariana, meu amor.

A Miguel, meu filho amado.

AGRADECIMENTOS

A Deus, prumo do meu discernimento.

Ao meu pai, Genivaldo e aos meus irmãos Alysson, Andryelle e Dudu, por constituírem com seus filhos Alysson Filho, Marina, Amanda, Alana e com nossa querida Dui, a minha família, base do meu caráter e dos meus preceitos éticos.

À Prof^a. Dr^a. Sarita Martins, por fazer parte da minha vida de forma tão plena.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gil Benard, pela disponibilidade constante e acolhida ao meu projeto.

À minha co-orientadora, Prof^a. Dr^a. Yara Gomes, pela confiança e carinho comigo e com esse trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Ângela Duarte, pelo seu empenho incondicional aos meus projetos de vida.

Às Dr^a. Virgínia Lorena e Dr^a. Joelma Souza, fundamentais à realização desse trabalho, profundas conhecedoras da realização do teste T-SPOT.TB.

À Dr^a. Ana Cristina Monteiro, por ter me oferecido ferramentas para o entendimento da importância dessa investigação científica.

À Prof^a. Dr^a. Cláudia Marques, pela sua capacidade de compartilhar conhecimento.

À Dr^a. Sílvia Carvalho, chefe do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do Recife, onde os pacientes foram atendidos, e aos colegas dermatologistas que compõem essa instituição: Dr^a. Lucíola Teixeira, Dr^a. Tâmara Figueiredo, Dr^a. Aline Brandão, Dr^a. Marília Delgado, Dr^a. Flávia Alves, Dr^a. Rosineide Soares e ao Prof. Dr. Itamar Santos - vocês fazem parte do meu aprendizado diário. Agradeço também à Dr^a. Daniele Takano, anatomopatologista que integra essa equipe.

Às fiéis funcionárias do Serviço de Dermatologia da SCMR, Josiane Silva, Lucilene Luna, Severina Arruda e Andréa Maria, sempre solícitas.

Ao apoio técnico do Laboratório de Análises Clínicas da SCMR, na pessoa da Dr^a. Lúcia Silva, e à sua dedicada funcionária Taciana.

Ao Centro de Imagem da SCMR, na pessoa do Dr. Marcelo Oliveira, emissor dos laudos das radiografias de tórax, avaliados nesse estudo.

À Prof^a. Dr^a. Laís Guimarães Vieira, pelo suporte técnico oferecido na análise estatística dos dados e na correção da redação da tese.

À Dr^a. Mirian Souto, coordenadora da Pós Graduação em Dermatologia, pela receptividade ao meu projeto de pesquisa.

Aos funcionários do LIM-53 e a secretária da Pós-Graduação em Dermatologia, D. Eli Maria, pela assistência e disponibilidade.

Meu agradecimento especial aos voluntários, que, em prol do conhecimento científico, se dispuseram a contribuir para a realização do presente trabalho.

E assim vou vivendo,

Galgando minha trajetória entre desafios e oportunidades.

Desafio de ser justo, ponderado, honesto, mesmo quando fácil é agir diferente.

Oportunidade de ser fiel, sincero, transparente em meio às adversidades.

Desafiado a cada dia pela árdua tarefa de praticar a humildade, quando fácil é esquecê-la.

Oportunidade de praticar o bem, mesmo na ausência de reciprocidade ou gratidão.

Desafiando o comodismo, quando ser produtivo exige energia e disciplina.

Oportunidade de agir com coragem e sensatez, mesmo tentado pela omissão.

Oportunidades não desdenhadas e desafios vencidos, assim tento conduzir meu caminho.

Reconhecendo a medicina como oportunidade de explorar talento e ética, sem adormecer a inquietude pelo conhecimento, como esse trabalho que vos apresento,

cuja experiência me oportunizou ilimitadas sensações, das quais saio mais forte e humano.

Emerson de Andrade Lima

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptadas do *Internacional Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Valhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE QUADROS	
LISTA DE GRÁFICOS	
LISTA DE ABREVIATURAS	
LISTA DE SIGLAS	
LISTA DE SÍMBOLOS	
RESUMO	
SUMMARY	
APÊNDICES	
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido versão 1 – Grupo Psoríase	
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido versão 2 – Grupo Base	
APÊNDICE C – Ficha de Avaliação	
APÊNDICE D – Planilha de dados relativos aos pacientes do grupo base	
APÊNDICE E – Planilha de dados relativos aos pacientes do grupo psoríase	
ANEXOS	
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Univeridade Federal de Pernambuco	
ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Univeridade de São Paulo	

1	INTRODUÇÃO	20
2	OBJETIVOS	22
2.1	Geral	22
2.2	Específicos	22
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
3.1	Psoríase	23
3.1.1	Epidemiologia e fatores relacionados à evolução da doença	23
3.1.2	Fisiopatogenia	29
3.1.2.1	Papel do TNF- α e das linfotoxinas nas reações inflamatórias ...	36
3.1.3	Manifestações clínicas da psoríase e diagnóstico	42
3.1.3.1	Psoríase e comorbidades.....	46
3.1.3.2	Qualidade de vida de pacientes com psoríase.....	48
3.1.4	Tratamento na era dos biológicos.....	51
3.2	Tuberculose	59
3.2.1	Tuberculose latente em pacientes tratados com anti-TNF	65
3.2.2	O diagnóstico da tuberculose na era dos imunobiológicos - teste cutâneo da tuberculina	67
3.2.3	Comportamento da resposta ao teste cutâneo da tuberculina em pacientes com psoríase	69

3.2.4	Novos testes para diagnóstico da ITBL	72
4	JUSTIFICATIVA	76
5	INDIVÍDUOS E MÉTODOS	77
5.1	Desenho do estudo	77
5.2	Locais de estudo	77
5.3	População de estudo.....	78
5.3.1	Critérios de inclusão	79
5.3.2	Critérios de exclusão	79
5.4	Materiais e Métodos	80
5.4.1	Materiais	80
5.4.2	Técnica de realização do PPD	81
5.4.3	Técnica do teste T-SPOT.TB.....	81
5.5	Definição das variáveis	84
5.5.1	Variáveis de caracterização amostral	84
5.5.2	Variáveis dependentes	85
5.5.3	Variáveis independentes	85
5.6	Coleta de dados	86
5.7	Processamento e análise de dados	86
5.8	Aspectos éticos	88
6	RESULTADOS	90
6.1	Características relativas à tuberculose.....	92
6.2	Métodos empregados para diagnóstico de tuberculose.....	93
6.3	Relação entre os parâmetros empregados no diagnóstico de tuberculose	95
6.4	Parâmetros de acurácia do teste T-SPOT.TB nos modelos propostos .	101
7	DISCUSSÃO	106
8	CONCLUSÕES	114
9	REFERÊNCIAS.....	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das variáveis sócio-demográficas de 63 pacientes, segundo grupos.....	92
Tabela 2 – Distribuição de variáveis relacionadas ao contágio intradomiciliar de tuberculose e condições de saneamento	93
Tabela 3 – Métodos empregados para diagnóstico de tuberculose	94
Tabela 4 – Distribuição das informações de contato intradomiciliar com tuberculose segundo resultados de PPD	95
Tabela 5 – Distribuição das reatividades ao PPD segundo resultados do teste T-SPOT.TB.....	97
Tabela 6 – Distribuição das informações de contato intradomiciliar com tuberculose segundo resultados do teste T-SPOT.TB	98
Tabela 7 – Distribuição da reatividade ao PPD e das informações de contato intradomiciliar com tuberculose segundo resultados do teste T-SPOT.TB	100
Tabela 8 – Parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, <i>Odds Ratio</i> e Kappa da relação PPD e contato intradomiciliar e dos modelos propostos de avaliação do teste T-SPOT.TB.....	105

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo da sinapse imunológica entre células de Langerhans e dendríticas na pele e linfócito T no início da reação imunológica da psoríase	32
Figura 2 – Ação da interleucina 12 promovendo síntese de fator de necrose tumoral α	33
Figura 3 – Cascata inflamatória da psoríase envolvendo queratinócitos	35
Figura 4 – Biologia da produção, interação e sinalização do TNF em pele normal	39
Figura 5 – Biologia da produção, interação com receptor e sinalização das linfoquinas em pele normal.....	41
Figura 6 –Psoríase em placa.....	43
Figura 7 - Cálculo do <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> (PASI) e da alteração clínica	45
Figura 8 – Aspectos histopatológicos de psoríase	46
Figura 9 – Esquema de interrelações entre psoríase, síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares.....	48
Figura 10 – Mecanismo de ação dos biológicos aprovados pelo FDA	54
Figura 11 – As quatro categorias de mecanismo de ação dos antagonistas de TNF	57
Figura 12 – Distribuição mundial de incidência de tuberculose.....	59
Figura 13 – Distribuição de incidência de tuberculose no Brasil - 2007	61
Figura 14 – Fisiopatogenia da tuberculose	63
Figura 15 – Fisiopatogenia da resolução espontânea da tuberculose e desencadeamento da tuberculose latente.....	64
Figura 16 – Algoritmo de diagnóstico de tuberculose latente em pacientes candidatos ao uso de imunobiológicos anti-TNF.....	67
Figura 17 – Placa contendo o painel de interpretação do teste T-SPOT.TB.....	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Prevalência de psoríase no mundo, a partir de estudos de base populacional	24
Quadro 2 – <i>Loci</i> e genes candidatos de susceptibilidade para psoríase.....	26
Quadro 3 – Populações de células envolvidas nas lesões psoriásicas	30
Quadro 4 – Terapia de indução segundo gravidade da psoríase vulgar	52
Quadro 5 – Esquemas terapêuticos para tratamento da tuberculose	60
Quadro 6 – Taxa de detecção de tuberculose e sucesso de tratamento, Brasil, 2000-2007	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição das relações entre história de contato intradomiciliar com tuberculose e reação ao PPD.....	96
Gráfico 2 – Distribuição das relações entre reação ao PPD e ao teste T-SPOT.TB	97
Gráfico 3 – Distribuição das relações entre reação ao PPD e ao teste T-SPOT.TB	99
Gráfico 4 – Distribuição das relações entre reação ao PPD associada à história de contato intradomiciliar com tuberculose e resultado do teste T-SPOT.TB	101

LISTA DE ABREVIATURAS

cód. - código

Dr. – Doutor

Dr^a. – Doutora

Prof. – Professor

Prof^a. - Professora

LISTA DE SIGLAS

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

BCG – Bacilo de Calmette-Guérin

CD – *Cluster of Differentiation*

CDC – *Center for Disease Control and Prevention*

CFP – *Culture Filtrate Protein*

CLA – *Conjugated Linoleic Acid*

CTL – Linfócitos T Citóxicos

D – Descamação

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

E – Eritema

EGF – Fator de Crescimento Epidérmico

ELISA – *Enzyme-Linked Immunospot Assay*

ELISPOT – *Enzyme-Linked-Immunospot*

ESAT – *Early-Secreted Antigeric Target*

FASS-IL – *Fas-Associated Death Domain-Like Interleukin*

FDA – *Food and Drug Administration*

GM-CSF – *Granulocyte Macrophage Colony – Stimulation Factor*

HDL – *High Density Lipoprotein*

HIV – *Human Immunodeficiency Vírus*

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

I - Infiltração

IC – Intervalo de Confiança

ICAM – *Intercellular Adhesion Molecule*

IFN – *Interferon*

IL – Interleucina

IPEA – Instituto de Pesquisas Econômicas

ITBL – Infecção Tuberculosa Latente

LFA 3 – *Lymphocyte Function-Associated antigen 3*

LT – Linfotoxinas

MDR – Multidroga Resistência

mRNA – *Messenger Ribonucleic Acid*

MS – Ministério da Saúde

NAPSI – *Nail Psoriasis Index*

NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NKC – *Natural Killer Cells*

NPF – *National Psoriasis Foundation*

NR – Não Reator

OD – *Odds Ratio*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PDI – *Psoriasis Disability Index*

PHA – Fitoheмоaglutinina

PIB – Produto Interno Bruto

PLSI – *Psoriasis Life Stress Inventory*

PPD – Derivado Purificado de Proteína

PSORQoL – *Psoriasis Index of Quality of Life*

PSORS – *Psoriasis Susceptibility*

QFT – Quantiferon – TB

RA – Reator Antígeno

RD – Região de Diferença

SAPASI – *Self Administred PASI*

sTNF – TNT solúvel

TACE – *TNF- α Converting Enzyme*

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF – Fator de Transformação de Crescimento

Th – Células *T helper*

tmTNF – TNF transmembrana

TNF – *Tumour Necrosis Factor*

TNFR – *Tumor Necrosis Factor Receptor*

TRANCE – *Tumour Necrosis Factor-Related Activation-Induced*

VCAM – *Vascular Adhesion Molecule*

WHO – *World Health Organization*

LISTA DE SÍMBOLOS

± - mais ou menos

≥ - maior ou igual

® - Marca Registrada

°C – graus Célsius

cm – centímetro

g – grama

h – hora

kDa - quilodalton

kg – quilograma

m - metro

mg – miligrama

mg/dL – miligrama por decilitro

mg/kg – miligrama por quilograma

min - minutos

mL - mililitro

mm - milímetros

mm Hg – milímetros de mercúrio

nm - nanômetro

s – segundos

vs – versus

α – alfa

β – beta

μL – microlitro

RESUMO

Introdução: A terapêutica da psoríase foi modificada pela introdução dos imunobiológicos, que permitem melhor controle da doença e melhor qualidade de vida aos pacientes, mas promovem aumento do risco de tuberculose latente, exigindo diagnóstico antecedendo seu início. **Objetivo:** Avaliar o desempenho do teste T-SPOT.TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase. **Métodos:** Em estudo experimental, prospectivo, analítico, com comparação de grupos, de prevenção primária, para validade de teste diagnóstico, 33 pacientes com psoríase (grupo psoríase) e 30 pacientes com outras doenças dermatológicas (grupo base), atendidos nos Ambulatório de Dermatologia Geral ou de Psoríase do Centro de Estudos Dermatológicos do Recife, da Santa Casa de Misericórdia, entre fevereiro e novembro de 2009, foram submetidos aos testes do PPD e T-SPOT.TB. Para ambos os grupos, admitiu-se inclusão com idade mínima de 18 anos e critérios de exclusão doenças ou condições fisiológicas que comprometessem a competência imunológica, exceto psoríase, para o grupo psoríase. Adotou-se a técnica de *Mantoux* para o teste do PPD e uma variante simplificada da técnica *Enzyme-Linked Immunospot* para a determinação de células T efectoras, secretoras de IFN- γ em resposta à estimulação pelos antígenos específicos do *M. tuberculosis* para o teste T-SPOT.TB. As variáveis dependentes foram os resultados do teste T-SPOT.TB contra antígenos ESAT-6, CFP-10, e os resultados do teste do PPD, considerando enduração de 0-4 mm: não reator; 5-9 mm: reator fraco; ≥ 10 mm: reator forte. As variáveis independentes foram: idade, sexo, cor da pele, tempo de evolução da psoríase, ocupação, história de contato intradomiciliar e renda, alcoolismo e gravidade da doença. Foram submetidos a teste Qui quadrado ou exato de Fisher, em nível de significância de 0,05, assim como ao teste de *Mantel-Haenszel*, três modelos comparando o teste T-SPOT.TB com teste do PPD, contato intradomiciliar e associação teste do PPD e contato intradomiciliar. A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética da Universidade Federal de Pernambuco e Universidade de São Paulo. **Resultados:** O grupo psoríase diferiu do grupo base quanto a razão de sexo com predomínio do masculino (razão=0,7:1; $p=0,047$); maior idade média $42,1 \pm 1,9$ anos (contra $34,1 \pm 1,4$ anos no grupo base, $p=0,023$); fototipos I e II ($p=0,020$); menor nível de instrução e renda média mensal e contato intradomiciliar com tuberculose menos freqüente ($p=0,001$). Os grupos também diferiram quanto à positividade do teste do PPD (maior no grupo base; $p=0,001$). O teste T-SPOT.TB apresentou sensibilidade e especificidade de 9,1% e 95,5%, no modelo 1, 27,3% e 60%, no modelo 2, e valores de 60% e 53,3%, respectivamente no modelo 3. Foi no modelo 1 do grupo psoríase que o teste T-SPOT.TB mostrou a maior concordância e o maior valor de *Odds Ratio* ponderado pelo teste de *Mantel-Haenszel*, tendo esses dois parâmetros significância estatística, quando comparados aos outros dois modelos. **Conclusões:** O teste T-SPOT.TB apresentou maior capacidade de diagnosticar casos negativos para tuberculose latente, constituindo-se numa opção para triagem de pacientes na instituição de terapêutica com imunobiológicos. **Palavras-chave:** Psoríase. Fator de necrose tumoral. Imunossupressão. Tuberculose latente. Terapêutica.

SUMMARY

Introduction: The therapy for psoriasis was modified by the introduction of immunobiological products that allow better disease control and better quality of life for patients, but promotes increased risk for latent tuberculosis, requiring diagnosis shortly before its establishment. **Purpose:** To assess the performance of T-SPOT.TB test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with psoriasis. **Methods:** Within an experimental, prospective, analytic, clinical assay type study, with comparison of groups, to validate a diagnostic test, 33 patients with psoriasis (psoriasis group) and 30 patients with other dermatological diseases (basis group), attempted at General Dermatology and Psoriasis Out-patients Departments of Recife's Dermatological Studies Center of Santa Casa de Misericórdia, from February to November 2009, were submitted to PPD and T-SPOT.TB tests. For both groups, we admitted 18 years as minimal age for inclusion. The exclusion criteria included disease or physiological conditions that compromised immunological competence, except psoriasis to psoriasis group. We used Mantoux technique for PPD test and a simplified variant of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay technique to determine effector T cells, secretors of IFN- γ in response to *M. tuberculosis* specific antigens, to T-SPOT.TB test. Dependent variables were the results of T-SPOT.TB test against ESAT-6 and CPF-10 antigens, and the results to PPD test, considering induration of 0-4 mm as non reactor; 5-10 mm weak reactor and ≥ 10 mm, strong reactor. Independent variables were age, sex, skin color, psoriasis evolution time, occupation, history of intradomiciliar contact and income, alcoholism and disease grade. Three models, comparing T-SPOT.TB test to PPD test, intradomiciliar contact and both, were submitted to Chi Squared test or Exact Fisher Test, at significance level of 0.05, as well as to Mantel-Haenszel test. The research has been approved by Ethics Committee of Universidade Federal de Pernambuco e Universidade de São Paulo. **Results:** Psoriasis group differed from base group on sex ratio with predominance of male gender (rate=0.7:1; $p=0,047$), major mean age ($42,1 \pm 1.9$ years against $34,1 \pm 1.4$ years in basic group, $p = 0,023$) phenotypes I and II ($p = 0,020$); lower scholarship, income and less frequent intradomiciliar contact with tuberculosis ($p = 0,001$). The groups also differed on the positivity of PPD test (greater in base group; $p = 0,001$). T-SPOT.TB test had sensitivity and specificity of 91% and 95.5%, in model 1; 27,3% and 60%, in model 2, and values of 60% and 53,3% respectively in model 3. Model 1 showed greater concordance and highest value of Odds Ratio test weighted by Mantel-Haenszel test, having these two parameters statistical significance when compared to the other two models. **Conclusions:** T-SPOT.TB test had great ability to diagnose negative cases for latent tuberculosis, and constitutes an option for screening patients to immunobiological therapy administration.

Key words: Psoriasis. Tumoral Necrosis Factor. Immunosuppression. Latent tuberculosis. Therapeutic.

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença poligênica, inflamatória, progressiva e recorrente, de evolução crônica, caracterizada por um ciclo evolutivo acelerado dos queratinócitos, associado a uma ativação imune desordenada e achados sistêmicos correlatos (Nestle, Kaplan, Barker, 2009). A apresentação clássica, presente em 85% a 90% dos casos, é o acometimento extensor da pele por placas eritematodescamativas, bem delimitadas, com dimensão e disposição variadas (Griffiths, Barker, 2007).

O diagnóstico é firmado com base nos critérios estabelecidos no Consenso Brasileiro de Psoríase da Sociedade Brasileira de Dermatologia, em 2009, e tem como base as manifestações clínicas e os achados histopatológicos de secções de tecido, obtidas por biópsia de pele.

A terapêutica da psoríase requer que se associem aos critérios clínicos a avaliação da qualidade de vida do paciente, porque a doença compromete muito a imagem corporal, resultando em constrangimentos sociais. Além disso, por poder acometer pacientes jovens, em idade laboral, e acarretar prejuízos de sensibilidade tátil, associados à dor nas mãos e pés, pode inviabilizar atividades rotineiras, independente dos fatores culturais de cada região (Aghael, Moradi, Ardekan, 2009, Bhosle et al., 2006, Finlay, Coles, 1995).

Todos esses aspectos e o entendimento do mecanismo imunológico da doença fizeram com que se buscassem terapêuticas com melhor resultado para esses pacientes, do que derivou o desenvolvimento dos imunobiológicos (Pearce, Feldman, 2007, Perlmutter, Mittal, Menter, 2009). A partir de 1998, o *Food and Drug Administration* (FDA) autorizou o uso dessas drogas em seres humanos, com indicação para tratamento de doenças imunologicamente mediadas, incluindo artrite reumatóide, Doença de Crohn e psoríase (Alwawi, Krulig, Gordon, 2009).

Aos bons resultados dessa terapêutica associou-se um aumento na incidência da tuberculose, a qual foi atribuída à ação desses medicamentos no processo de defesa imunológica célula-mediada, já que interferem sobre a disponibilidade celular e da citocina *Tumoral Necrosis Factor* (TNF), responsável pelo desencadeamento de uma cascata de reações responsáveis concomitantemente pela manutenção da psoríase e da proteção do hospedeiro à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Andersen et al., 2000, Keane, 2005, Stenger, 2005).

Os estudos iniciais e as revisões da literatura realizadas entre 1998 e 2002 mostraram cabalmente a necessidade da adoção de medidas preventivas contra o desenvolvimento de tuberculose latente nesses pacientes, o que motivou a busca de métodos diagnósticos mais fidedignos dessa doença. Testes de identificação de proteínas específicas do *M. tuberculosis* foram desenvolvidos e passaram a ser comparados com o teste cutâneo tuberculínico, considerado padrão ouro no diagnóstico das formas latentes (Levine, Gottlieb, 2009, Marques et al., 2009).

Esta tese teve por objetivo comparar o teste T-SPOT.TB com o teste tuberculínico cutâneo em pacientes com psoríase, comparados a pacientes com outras doenças dermatológicas, que não comprometem o sistema imunológico. Está composta por um referencial teórico no qual se buscou estabelecer o vínculo entre o mecanismo imunológico da psoríase, da tuberculose e do teste para seu diagnóstico, explicando as razões pelas quais os novos testes diagnósticos de tuberculose são mais eficazes e mais fidedignos. Seguiu-se a apresentação dos resultados de uma pesquisa de avaliação de teste diagnóstico, comparando a positividade do T-SPOT.TB ao do teste PPD de 33 pacientes com psoríase à de 30 pacientes sem psoríase.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o desempenho do teste T-SPOT.TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase.

2.2 Específicos

- Comparar os resultados do teste T-SPOT.TB com os resultados do PPD em pacientes com e sem psoríase ;
- Determinar a acurácia do teste T-SPOT.TB em relação ao PPD;
- Comparar os resultados do T-SPOT.TB com os modelos propostos para diagnóstico de ITBL, avaliando também a história de contato intradomiciliar e telerradiografia de tórax.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Psoríase

Psoríase é uma doença poligênica, inflamatória, progressiva e recorrente, de evolução crônica, caracterizada por um ciclo evolutivo acelerado dos queratinócitos, associado a uma ativação imune desordenada e achados sistêmicos correlatos (Nestle, Caplan, Barker, 2009). A apresentação clássica, presente em 85% a 90% dos casos, é o acometimento extensor da pele por placas eritematodescamativas, bem delimitadas, com dimensão e disposição variadas (Griffiths, Barker, 2007).

3.1.1 *Epidemiologia e fatores relacionados à evolução da doença*

Os estudos de incidência de psoríase são escassos. Com base em estudos populacionais, nos Estados Unidos da América, foi estimada em 60,4:100.000 pessoas/ano e, no Reino Unido, em 140:100.000 pessoas/ano, reduzindo-se para 60:100.000 pessoas/ano, quando ajustada para idade e sexo (Huerta, Rivero, Rodriguez, 2007). A partir de revisão sistemática compreendendo o período de 1987 a 2006, Alamanos, Voulgari e Drosos (2008) identificaram que a incidência mundial da artrite psoriásica apresentou uma variação de 0,1:100.000 pessoas/ano a 23,1:100.000 pessoas/ano, com grandes variações entre países.

Quanto à prevalência da psoríase, estudos de base populacional demonstraram variar de zero a 3,58%, segundo localização geográfica e etnia (Quadro 1).

As variações de incidência e prevalência de psoríase e de artrite psoriásica têm sido atribuídas a limitações metodológicas relativas a tipo de estudo (de base

populacional ou de base hospitalar ou clínica; baseado em exame dermatológico ou em questionário) e adotando critérios diagnósticos diferentes (Gudjonsson, Eder, 2007, Huerta, Rivero, Rodriguez, 2007).

<i>Autor(es) (ano)</i>	<i>Localização</i>	<i>Tamanho amostral</i>	<i>Estimativa (%)</i>
Farber, Nall (1998)	Samoa	12.569	0,0
Chang et al. (2009)	Taiwan	1.000.000	0,2
Yip (1984)	China	670.000	0,3
Johnson e Roberts (1978)	Estados Unidos da América (população geral)	20.749	0,5
Gelfand et al. (2005)	Estados Unidos da América (negros)	2.443	1,3
Farber e Nall (1998)	Noruega	10.576	1,4
Falk e Vandbakk (1993)	Noruega (entre lapões)	2.508	1,4
Hellgren (1967)	Suécia	39.571	1,4
Ferrándiz et al. (2001)	Espanha	12.938	1,43
Gelfand et al. (2005)	Reino Unido	7.533.475	1,5
Barisic-Drusko et al. (1989)	Croácia	8.416	1,55
Plunkett e Marks (1998)	Austrália	1.037	2,3
Gelfand et al. (2005)	Estados Unidos da América (brancos)	21.921	2,5
Schäfer (2006)	Alemanha (Norte)	897	2,5
Lomholt (1963)	Ilhas Faroé, Oceano Atlântico Norte	10.984	2,8
Brandrup e Green (1981)	Dinamarca	3.892	2,9
Saraceno, Mannheiner e Chimenti (2008)	Itália	4.109	2,9
Schäfer (2006)	Alemanha (Sul)	1.529	3,5
Wolkenstein et al. (2003)	França	18.137	3,58

Quadro 1 – Prevalência de psoríase no mundo, a partir de estudos de base populacional

Nota: Adaptado de Chandran e Raychaudhuri (2009, p. 4) e Gudjonsson e Eder (2007, p. 536)

Caracteriza-se epidemiologicamente por ser uma enfermidade comum e universal, posto acometer igualmente homens e mulheres (Marques, 2009). Apesar de haver relato de instalação mais precoce da doença nas mulheres (Farber, Nall, 1998), os estudos realizados a partir de 2000 não confirmaram esse fato, assim como indicaram que o curso natural crônico e intermitente dessa enfermidade é similar em ambos os sexos (Chandran, Raychaudhuri, 2009, Huerta, Rivero, Rodriguez, 2007, Rahman, Elder, 2005).

A psoríase pode ocorrer dos 15 anos de idade à nona década de vida, no que difere da dermatite atópica, pois é rara antes dos 10 anos de idade

(Gudjonsson, Eder, 2007). Dois picos de aparecimento são descritos: entre 20 e 30 anos de idade, acometendo cerca de 75% dos pacientes (psoríase tipo I), e entre 50 e 60 anos (psoríase tipo II), com aumento na sétima década de vida, independente de sexo (Huerta, Rivero, Rodriguez, 2007). Além da idade de início, a psoríase tipo I diferencia-se do tipo II por apresentar alta prevalência familiar e maior correlação com os antígenos classe I de histocompatibilidade, especialmente o *human leucocyte antigen* Cw6 (HLA-Cw6) (Gudjonsson, Eder, 2007).

A frequência aumentada da doença em algumas famílias é bem documentada, porém o modelo dessa herança é complexo, mas se admite o caráter multifatorial (Rahman, Elder, 2005).

Um dos métodos mais confiáveis para estabelecer a herança genética de uma doença é a determinação do aumento da concordância entre gêmeos monozigóticos, comparados aos dizigóticos. No caso da psoríase, entre 141 gêmeos monozigóticos, foram identificados 82 casos, correspondendo a uma taxa de concordância de 51,8%, enquanto que, dentre 155 gêmeos dizigóticos, havia 31 casos, ou seja, uma taxa de 20%, demonstrando a importância constitucional no aparecimento da psoríase (Farber, Nall, 1974). No entanto Rahman e Elder (2005) ressaltaram que a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos pode ser tão baixa quanto 35%, sugerindo que os fatores ambientais também exercem uma ação importante na herança da psoríase.

Um amplo estudo analítico desenvolvido na Alemanha demonstrou risco de 41% em desenvolver psoríase entre indivíduos com ambos os pais acometidos; 14%, quando apenas um dos tipos parentais era afetado; 6% quando havia um parente de primeiro grau afetado, reduzindo-se a 2% quando da inexistência de história da doença na família (Farber, Nall, 1974).

Por análise genômica, dez *loci* cromossômicos, denominados *psoriasis susceptibility*, foram identificados (PSORS1 a PSORS10), conforme resumido no Quadro 2, no qual se podem observar também vários genes cujos *loci* ainda não foram identificados (Duffin et al., 2008).

<i>Loci</i>	<i>Região</i>	<i>Genes que conferem risco para psoríase</i>
<i>PSORS1</i>	6p21.3	HLA-Cw6 - CDSN, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSORS1C3, POU5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1
<i>PSORS2</i>	17q25	RUNX1 – RAPTOR - SLC9A3R1 - NAT9 - TBCD
<i>PSORS3</i>	4q34	IRF-2
<i>PSORS4</i>	1q21	S100 e genes do complexo de diferenciação epidérmica
<i>PSORS5</i>	3q	SLC12A8
<i>PSORS6</i>	19p13	JunB
<i>PSORS7</i>	1p	Il-23r (1p32.1-31.2)
<i>PSORS8</i>	16q	CX3CL1, CX3R1
<i>PSORS9</i>	4q31	IL-15
<i>PSORS10</i>	18p11	
<i>Não identificado</i>	5q31-1-33-1	IL-12B - IL-13 - IL3, IL4, IL5, CSF2 e IRF1
<i>Não identificado</i>	9q33-34	
<i>Não identificado</i>	6p22	CDKALI
<i>Não identificado</i>	19q34	KIR2DSI, KIR2DLI, KIR2DL5

Quadro 2 – Loci e genes candidatos de susceptibilidade para psoríase

Nota: Adaptado de Duffin et al. (2008, p. 1453)

Devido ao fato de as técnicas de tipagem sorológica do HLA terem sido disponibilizadas desde 1972, o complexo maior de histocompatibilidade foi o primeiro alvo dos estudos de associação genética na psoríase, permitindo a caracterização de diversos alelos e loci do HLA, incluindo HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Bw16, HLA-Cw1, HLA-Cw6, HLA-DR7 e HLA-Q9 (Rahman, Elder, 2005). O HLA-Cw6 tem demonstrado um risco relativo consistentemente maior para psoríase na população branca, assim como um desequilíbrio de *linkage* entre muitos dos alelos e de outros *loci*, ou seja, o HLA-Cw6 se encontra no mesmo cromossomo que esses alelos e ou *loci* do que era de esperar apenas por probabilidade (Gudjonsson, Eder, 2007).

O HLA-Cw6 tem sido encontrado em 54% a 80% dos pacientes com psoríase contra 10% a 20% da população sem a doença e sua expressão tem sido relacionada à instalação precoce da doença em cerca de 90% dos pacientes com psoríase tipo I (Das, Jain, Ramesh, 2009). O HLA-Cw6 está envolvido com a resposta imunológica em nível das células apresentadoras de antígenos e com a regulação das *Natural-Killer Cells* (NKC) (Duffin et al., 2008).

Como o PSORS 1 está localizado no complexo maior de histocompatibilidade (cromossomo 6q21.3), que contém os genes do HLA (Nair et al., 2006, 2009), ele é considerado o determinante genético mais importante por representar 35% a 50% da herança da psoríase (Duffin et al., 2008, Valdimarsson, 2007).

Estudos têm demonstrado que as variações clínicas de apresentação da psoríase são geneticamente heterogêneas (Asumalahti et al., 2003). Enquanto a psoríase gutata está fortemente associada ao PSORS1, casos de psoríase em grandes placas de início tardio (psoríase tipo II), bem como de psoríase pustulosa palmo - plantar, não apresentam o mesmo comportamento (Allen et al., 2005).

Os genes decodificadores do receptor para a interleucina-23R (IL23R), também associados à artrite psoriásica e à espondilite anquilosante, e da interleucina-12B (IL12B) têm sido relacionados com o risco para desenvolver psoríase (Capon et al., 2007, Cargill et al., 2007).

Estudos genômicos recentes, além de evidenciarem uma relação estreita entre psoríase, IL-23R e IL-12B, estabelecem uma associação da doença com genes decodificadores de mediadores relacionados ao fator de necrose tumoral (TNF- α), envolvidos na resposta Th1 (Chang et al., 2008, Nair et al., 2009).

Nestle, Caplan e Barker (2009), reforçando esses relatos, identificaram as células dendríticas e os linfócitos T localizados em lesões de psoríase, além da presença do TNF- α e do interferon- γ (IFN- γ), como chaves do sistema imunológico, atribuindo-lhes uma importância crucial na susceptibilidade e na manutenção da resposta inflamatória na psoríase.

Múltiplos fatores ambientais têm sido implicados na patogênese da psoríase. Apesar de apenas alguns serem capazes de desencadear a doença, muitos interferem na exacerbação ou no agravamento da doença (Gudjonsson, Eder, 2007).

A injúria física ou química capaz de desencadear lesões de psoríase, denominada fenômeno de Koebner ou resposta isomórfica, é observada em 25% dos casos, mas esse percentual pode chegar a 76%, quando o fenômeno se

acompanha de estresse emocional, devido à ação de neuromônios, reações medicamentosas ou infecções (Huerta, Rivero, Rodriguez, 2007).

Infecções estreptocócicas das vias aéreas superiores têm sido relacionadas ao desencadeamento da apresentação gutata da psoríase, assim como pela evolução desta à forma crônica em placas, devido à transição de reatividade cruzada para autorreatividade com antígenos derivados dos queratinócitos (Gudjonsson, Eder, 2007).

Medicações, como antidepressivos com sais de lítio, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, antimaláricos, agentes beta-bloqueadores, antiinflamatórios não hormonais e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bem como a administração e interrupção de corticosteróides orais, são relatadas como desencadeadoras da doença (Huerta, Rivero, Rodriguez, 2007).

Dentre os agentes exacerbadores da psoríase, a exposição excessiva à luz solar, o tabagismo (Herron et al., 2005) e o uso de álcool têm sido relatados, assim como o estresse emocional (Zheng et al., 2007).

A infecção pelo HIV é reconhecida por seu potencial em agravar a psoríase, assim como alterações metabólicas podem interferir no curso da doença, favorecendo a evolução de uma psoríase leve a moderada para quadros graves. No entanto a gravidez pode atenuar as lesões em até 50% dos casos (van de Kerkhof, Schalkwijk, 2007).

A psoríase perturba a regulação imunológica da pele, resultando na secreção de mediadores pró-inflamatórios, secundária à ativação de queratinócitos, linfócitos, macrófagos e células dérmicas residentes. Esses mediadores favorecem a proliferação desordenada dos queratinócitos, chave do processo patogênico e do desenvolvimento de alterações inflamatórias (Gudjonsson, Eder, 2007).

3.1.2 Fisiopatogenia

A psoríase há muitos anos é reconhecida pelas alterações histológicas que lhe são características, como será explicado em outra seção deste trabalho. No entanto, mais recentemente, as pesquisas imunológicas têm permitido uma nova definição da doença, baseada nas funções genômicas e na análise da expressão gênica. Esses dados trouxeram uma compreensão singular dos processos de regulação da inflamação na psoríase. Em primeiro lugar, há a certeza de que a gama de quimiocinas que se expressam na pele lesionada é muito maior do que se admitiu no passado. Em segundo lugar, pode-se afirmar categoricamente que as quimiocinas, cuja expressão estaria restrita a linfonodos e tecidos linfóides, estão presentes em alta concentração na lesão psoriásica (Krueger, Bowcock, 2005).

Por esses motivos, a psoríase passou a ser considerada uma inflamação crônica resultante da estimulação persistente de células T (linfócitos CD4⁺ e CD8⁺) por imunógenos de origem epidérmica, envolvendo a imunidade inata e a adquirida (Das, Jain, Ramesh, 2009, Krueger, 2002).

Os modelos atuais de explicação da fisiopatogenia da psoríase, ao compararem a pele doente com a não lesionada, demonstram diferenças na composição celular e de mediadores inflamatórios. Quanto à composição celular, enquanto na pele normal há muitas células imaturas de Langerhans e dendríticas, poucos linfócitos CD4⁺ e raros linfócitos CD8⁺, na pele lesionada há abundância de outros tipos celulares, conforme expresso no Quadro 3 (Krueger, Bowcock, 2005, p. ii32).

Células	Pele não lesionada	Pele lesionada	Expressão na psoríase
Células de Langerhans imaturas	Poucas	Muitas	Constituem células dendríticas imaturas, residentes na epiderme
Células dendríticas mielóides	Poucas	Muitas	Localizam-se na derme; derivam de monócitos sanguíneos ou de outras células precursoras mielóides, com forte expressão do complexo maior de histocompatibilidade classe II, responsável por intensa imunoestimulação de linfócitos T devido à grande liberação de IL-12 e IL-23 (citocina com ação inflamatória direta, que promove o aumento e a ativação de linfócitos das linhagens Th1 e Tc1)
Células dendríticas maduras	Ausentes	Abundantes	Após maturação pela ação do TNF- α , essa linhagem, que deriva da linhagem mielóide, apresenta maior capacidade de ativação de células T, diferente daquelas presentes em pele normal
Células dendríticas plasmocitóides	Ausentes	Muitas	Ativadas, sintetizam e liberam grandes concentrações de interferon α (IFN- α), estimulando linfócitos T na lesão
Linfócitos T CD4+	Poucas	Abundantes	Predominam na derme e expressam antígeno cutâneo linfocitário, que atua seletivamente nas lesões inflamatórias
Linfócitos T CD8+	Raras	Abundantes	Localizadas na epiderme, expressando α e β 7 integrinas, que se ligam à E-caderina, impedindo a formação de desmossomos entre os queratinócitos
Linfócitos T <i>natural killer</i>	Ausentes	Abundantes	São recrutados do sangue circulantes, por quimiotaxia e sintetizam grandes quantidades de IFN- γ
Neutrófilos	Ausentes	Freqüentes	São recrutados para a lesão pela ação da IL-8 e, embora presentes, não são considerados causa primária da psoríase
Macrófagos	Ausentes	Abundantes e ativados	São essenciais para a ativação de linfócitos B

Quadro 3 – Populações de células envolvidas nas lesões psoriásicas

Nota: Adaptado de Krueger e Bowcock (2005, p. ii32), Krueger (2002, p. 7-12) e Das, Jain, Ramesh (2009, p. 7-9)

Expostas as populações celulares envolvidas nas lesões psoriásicas, cumpre explicar as relações moleculares expressas por mediadores inflamatórios e coestimulatórios. Em linhas gerais, tanto na instalação da doença, quanto nos episódios de exacerbação, células dendríticas maduras, mielóides e plasmocitóides, são ativadas na epiderme e derme, produzindo mensageiros que promovem o desenvolvimento de subclasses de células T *helper* e T citotóxicas (Th1, Tc1). Essas células T secretam mediadores (IFN- γ), indutores da produção de HLA-DR nos queratinócitos, reativando o processo, que contribui para as

alterações epidérmicas e vasculares observadas na psoríase (Das, Jain, Ramesh, 2009).

O processo inicial de ativação das células T ocorre via células apresentadoras de antígeno, maturadas por peptídeos antigênicos oferecidos pela HLA-I ou HLA-II na superfície dessas células, com a participação de moléculas como o fator de ativação de linfócitos (LFA-1 - integrina composta de CD11a e CD18) e molécula de adesão intracelular (ICAM-1), as quais favorecem a manutenção dessa adesão. Essa ligação conta com a participação de sinalizadores bioquímicos e co-participação de outros agentes, particularmente a glicoproteína CD28, localizada na superfície dos linfócitos T, e o CD80 e CD86, situados na superfície das células dendríticas, resultando no aumento de mRNA e transcrição de citocinas como a IL-2, IFN- γ , TNF- α e fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), cruciais à ativação do linfócito T. Caso a co-estimulação promovida pelo CD28 não ocorra, a ativação dos linfócitos T é parcial (Figura 1) (Mehlis, Gordon, 2004).

Outra interação importante se manifesta entre as moléculas B7 e o antígeno 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA4). A interação B7-CD28 é ativadora, enquanto a ligação B7-CTLA4 emite um sinal de supressão da ativação dos linfócitos T. Colaborando com a ativação, estão algumas proteínas na superfície da célula apresentadora de antígeno, que, quando ligadas ao linfócito T, liberam outros sinais acessórios (Figura 1) (Das, Jain, Ramesh, 2009).

Ainda, a liberação de IL-2 e IL-12 pelas células dendríticas maduras contribuem respectivamente para a ativação mitótica e a diferenciação dos linfócitos T. As células dendríticas maduras, importantes para o processo de ativação linfocitário, atingem essa condição depois da captura do antígeno, mediada por citocinas como GM-CSF, IL-4 e TNF- α , porém os estágios tardios de sua diferenciação são regulados pelo contato com os linfócitos T (Das, Jain, Ramesh, 2009, Krueger, 2002).

A comunicação de CD40 e CD40L autorregula a expressão de CD40 na célula dendrítica. Essa interação também estimula a síntese de B7 nas células apresentadoras de antígenos e favorece a síntese de altos níveis de IL-2, o que

contribui para ativação e diferenciação dos linfócitos T (Figura 1) (Das, Jain, Ramesh, 2009, Nestle, Caplan, Barker, 2009).

O *tumor necrosis factor-related activation-induced* (TRANCE), da família do TNF, é sintetizado pelas células T e, ao se ligarem à célula dendrítica (TRANCE-R), inibem seu processo de apoptose. Diante de todas essas mediações, pode-se considerar que a relação dos linfócitos T com as células dendríticas é um diálogo contínuo, e não um breve monólogo.

Sinapse imunológica

Figura 1 – Modelo da sinapse imunológica entre células de Langerhans e dendríticas na pele e linfócito T no início da reação imunológica da psoríase

Nota: Adaptado de Das, Jain, Ramesh (2009, p. 7-9), Krueger (2002, p. 7-12), Krueger e Bowcock (2005, p. ii32) e Valente (2007)

Após a ativação das células dendríticas maduras (mielóides e plasmocitóides), inicia-se a cascata inflamatória, com a diferenciação dos linfócitos nas linhagens Th1 e Tc1, por coestimulação, que consiste na interação de células não antígeno-específicas. Se essa coestimulação não ocorrer, os

linfócitos T sofrem apoptose ou se tornam anérgicos (van de Kerkhof, Schalkwijk, 2007), todavia, em ocorrendo, desenvolve-se a placa psoriásica.

As células apresentadoras de antígeno, nos linfonodos, desencadeiam a especialização de linfócitos T CD4 e CD8 pelo MHC classe I e MHC classe II, respectivamente; por meio da síntese e liberação da interleucina-12 (IL-12). Essa estimulação promove a transformação dos T CD4+ em Th1 e os T CD8+ em Tc1, células capazes de sintetizar e liberar outras citocinas, dentre as quais estão: interleucina-2 (IL-2), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α - sigla em inglês), interferon gama (IFN- γ), além de fator estimulador de colônias de granulócitos e leucócitos (GM-CSF), fator de crescimento epidérmico (EGF) (Krueger, 2002) (Figura 2).

Figura 2 – Ação da interleucina 12 promovendo síntese de fator de necrose tumoral α

Legenda: MHC – complexo maior de histocompatibilidade

Nota: Adaptado de Das, Jain, Ramesh (2009, p. 7-9), Krueger (2002, p. 7-12), Krueger e Bowcock (2005, p. ii32), e Valente (2007)

Durante seu processo de maturação, as células T produzem novas proteínas de superfície que habilitam sua passagem dos vasos para a pele. Provavelmente, a mais importante é o antígeno associado ao linfócito cutâneo (CLA), uma molécula de adesão, que auxiliada por citocinas, exerce ação de maturação e quimiotaxia linfocitária, além das moléculas *Intracellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) e *Vascular Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), as quais contribuem para a criação de um gradiente de afixação favorecendo a quimiotaxia de linfócitos T e B, assim como de neutrófilos e macrófagos para a lesão, por ativação do endotélio vascular. Atuam também o antígeno funcional linfocitário -1 (LFA-1) e a CD2 no linfócito T, além do antígeno funcional linfocitário - 3 (LFA-3) na célula apresentadora de antígeno ativada (Das, Jain, Ramesh, 2009).

O TNF- α exerce, dentre outras ações, as de: a) aumento da liberação de citocinas pelos linfócitos e quimiocinas pelos macrófagos, b) aumento da expressão da ICAM-1 dos queratinócitos e da molécula de adesão vascular endotelial 1 (VCAM-1) das células endoteliais, com conseqüente aprisionamento e maior ativação de linfócitos T, por ficarem expostos por mais tempo a citocinas e quimiocinas circulantes. Além disso, o TNF- α promove aumento da proliferação dos queratinócitos e de células endoteliais com formação de neovasos e aumento da recirculação linfocitária, favorecendo e mantendo a diapedese linfocitária, que perpetua o processo inflamatório (Galimova, Akhmetova, Khusnutdinova, 2008).

Outros fatores importantes para a formação da lesão psoriásica são: a) IFN- γ que promove hiperproliferação de queratinócitos por inibição da apoptose, além de aumento da expressão de ICAM-1 nas células endoteliais, facilitando a circulação linfocitária; b) IL-17, a qual interage com o IFN- γ para aumentar a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos queratinócitos, como IL-6 e IL-8, aumentando o influxo de células T na pele, o que contribui para a manutenção da placa psoriásica (Das, Jain, Ramesh, 2009, Mehlis, Gordon, 2004).

Os queratinócitos, ativados pelas citocinas sintetizadas pelos linfócitos CD4+ e CD8+, também liberam citocinas inflamatórias, dentre as quais já foram identificadas: a) TNF- α ; b) IL-6, que estimula a proliferação de queratinócitos; c) IL-8, a qual, além de estimular a proliferação de queratinócitos, aumenta a

A participação de citocinas estimuladoras como IL-1, IL-6, IFN- γ e a presença de células T entre os queratinócitos, provocando injúria da membrana plasmática, são alguns dos mecanismos provocadores da hiperproliferação epidérmica observada na psoríase. Ainda, a liberação de citocinas pelas células T estimula a diferenciação e liberação de IL-8 pelos queratinócitos e conseqüente recrutamento de neutrófilos, desencadeando mais injúria entre os queratinócitos (Figura 3) (Mehlis, Gordon, 2004).

Nota: Adaptado de Das, Jain e Ramesh (2009, p. 7-9), Krueger (2002, p. 7-12), Krueger e Bowcock (2005, p. ii32), e Valente (2007)

Esse processo imunológico se associa a uma hiperproliferação epidérmica caracterizada pelo aumento em duas vezes do número de mitoses, pela redução do ciclo dos queratinócitos em torno de oito vezes e, conseqüentemente, uma maturação incompleta. Isso reduz a síntese de lipídeos para formação dos desmossomos pelos queratinócitos. Por outro lado, os linfócitos Tc1 (CD8+) agredem o local das lesões psoriásicas pela liberação de citocinas e conseguem penetrar nos espaços intercelulares dos queratinócitos, facilitando o processo inflamatório (Lui, Mamelak, 2007).

Dos estudos da fisiopatogenia da psoríase, semelhante ao que havia sido identificado na artrite reumatóide e na doença de Crohn, dada a característica inflamatória imunomediada dessas doenças, ficou evidente que se caracterizavam por altas concentrações de TNF- α e de interleucina 1 no local das lesões. Dessa constatação, nasceu a hipótese de que drogas capazes de bloquear a ação do TNF- α poderiam ser úteis no tratamento, embora não se pudesse, à época, avaliar os riscos de tal terapêutica (Elliott et al., 1994). Para tanto, era necessário conhecer melhor as funções dessa citocina e das linfotoxinas, às quais também era imputada uma ação importante na pele normal e naquela com psoríase.

3.1.2.1 Papel do TNF- α e das linfotoxinas nas reações inflamatórias

O TNF- α é uma citocina inflamatória pleiotrópica, produzida por diversas células, como células T e B ativadas, células NK e, na vigência de inflamação, primariamente sintetizada por macrófagos em resposta a vários estímulos pró-inflamatórios. É encontrada em níveis elevados na pele, articulações e plasma de pacientes com psoríase, relacionados à atividade da doença (Tutuncu; Kavaganaugh, 2005).

O TNF- α é denominada citocina sentinela, porque ela inicia a defesa em resposta a uma injúria local (Feldmann, Steinman, 2005). Em baixas concentrações, nos tecidos, ele exerce efeitos benéficos como o aumento dos mecanismos de defesa do hospedeiro contra infecções. Em altas concentrações, pode acarretar excesso de inflamação e injúria aos órgãos, como, por exemplo,

ocorre na septicemia quando uma liberação maciça de TNF- α resulta em choque séptico (Goedkoop et al., 2004).

Em linhas gerais, o TNF- α aumenta nos processos patogênicos, promovendo a produção de outros mediadores de inflamação e de destruição tecidual, assumindo o papel principal na cascata inflamatória na imunidade inata e na adquirida, mas deve também ser considerado como uma importante citocina pró-inflamatória participante de uma intrincada rede, mais do que um membro da cascata inflamatória (Tracey et al., 2008).

A nomenclatura do TNF tem mudado com o tempo. As moléculas anteriormente conhecidas como TNF- α e TNF- β , desde o Congresso sobre TNF, em 1998, são denominadas TNF e linfotóxina-alfa (LT α), respectivamente, embora o termo TNF- α ainda seja largamente empregado. Sob a denominação TNF, estão incluídos: o TNF solúvel (sTNF) e o TNF transmembrana (tmTNF), enquanto que sob a denominação LT são considerados os membros de uma família de linfotóxicas compostas por hélices monoméricas alfa e beta, sendo a LT α a mais importante para o contexto que aqui está sendo abordado (Tracey et al., 2008).

O mecanismo de ação do TNF consiste de diversas modificações, conforme demonstrado na Figura 4. O TNF é liberado das células sintetizadoras (macrófagos, células T, mastócitos, granulócitos, células NK, fibroblastos, neurônios, queratinócitos e células de músculo liso) sob a forma solúvel (formada por três monômeros de 17 kDa), sendo então convertido em tmTNF, o precursor da forma ligada à membrana celular, sob a ação da enzima de conversão do TNF- α (TACE). As formas sTNF e tmTNF são biologicamente ativas e sua concentração depende do estímulo tecidual, do tipo e do estado de ativação das células envolvidas na reação de defesa, da concentração de TACE ativa e dos inibidores de TACE, como as metaloproteinases-3 (Smookler et al., 2006).

A síntese de TNF pelas células pode ser induzida por uma variedade de estímulos. Macrófagos sintetizam TNF na presença de bactérias, vírus, complexos imunológicos, citocinas (como IL-1, IL-7, GM-CSF, IFN- γ , complemento, células tumorais, irradiação, isquemia, hipóxia e trauma). Esses

estímulos desencadeiam a transcrição do mRNA, síntese da proteína pró-TNF, que é incorporada à membrana celular como tmTNF. Uma vez presente na membrana, o tmTNF induz a síntese de outras citocinas como IL-1, IFN- γ , IL-2, as quais, por sua vez, realimentam a produção de TNF. No entanto o TNF pode induzir a síntese de fatores reguladores, como IL-10, prostaglandinas e corticosteróides, que inibem sua transcrição e bloqueiam nova liberação dessa citocina (Tracey et al., 2008) (Figura 4).

As duas formas do TNF ligam-se aos receptores de membrana, denominados TNFR e expressos como TNFR1 e TNFR2, que se constituem em glicoproteínas de membrana, que mediam reações distintas. No entanto há uma especificidade nessa ligação, de tal forma que o sTNF liga-se preferencialmente ao TNFR1 e o tmTNF, ao TNFR2, o que desencadeia reações diferentes, a depender do estado metabólico da célula. O TNFR1 se expressa em quase todas as células, exceto eritrócitos, enquanto que o TNFR2 é mais freqüente nas células endoteliais e hematopoiéticas (Tutuncu, Kavaganaugh, 2005).

O mecanismo primário da ação do TNF (solúvel ou transmembrana), uma vez internalizado ao citoplasma celular pelos receptores de membrana, é a síntese do fator kappa B1 nuclear (NF- κ B1), uma família de fatores de transcrição que controla um grande número de genes inflamatórios, promovendo apoptose programada, dependente da ação da caspase-8 e da caspase-3. Essa apoptose, em condições normais, é bloqueada pela enzima de conversão da *Fas-associated death domain-like interleucina-1 beta* (FADD-IL-1 β) (FLICE). No entanto, numa célula infectada por patógeno, a apoptose não é inibida e o caminho de ativação TNF-TNFR1 é mantido (Ware, 2005) (Figura 4).

Figura 4 – Biologia da produção, interação e sinalização do TNF em pele normal

Nota: Adaptado de Tracey et al. (2008, p. 249)

Legenda: A estimulação de células produtoras de TNF resulta na expressão de tmTNF na membrana, o qual, por ação da enzima de conversão de TNF (TACE) é quebrado, liberando sTNF. Ambos podem se ligar a TNFR1 e TNFR2, na superfície de células, iniciando os caminhos de sinalização que levam à apoptose e à síntese de NF-κB, desencadeando o processo inflamatório. Sob a ação da *Fas* associada à apoptose com domínio semelhante à IL-1β (FLICE), os processos inflamatório e apoptótico podem ser inibidos

No processo inflamatório também estão envolvidas linfotoxinas (LT), as quais são membros da família TNF, com a qual mantêm grandes semelhanças, embora apresentem diferenças moleculares e biológicas (Ware, 2005).

Na Figura 5, pode-se observar que o mecanismo de ação das linfotoxinas é bastante semelhante ao do TNF. A linfotoxina alfa-3 (LTα3), antigamente denominada TNF-β, é estruturalmente semelhante ao sTNF (um trímero de monômeros de 17 kDa) e se liga aos receptores de membrana TNFR1 e TNFR2, indiscriminadamente, no que difere do sTNF. A segunda linfotoxina é a que contém heterotrímeros alfa e beta, por isso denominada LTαβ (apresentando duas variantes LTα2β1 e LT α1β2, esta em menor concentração). A LTαβ liga-se

aos receptores de membrana LT β R, embora possa fazê-los aos receptores TNFR1 ou TNFR2, porém com menor avidéz (Figura 5) (Ware, 2005).

A síntese de linfotóxicas pode ser induzida por células CD4⁺ esplênicas ou por outras células do baço, desde que estimuladas por IL-4 e IL-7, ou ainda, por ligantes de quimiocinas 19 e 21 (CCL-19 e CCL-21) (Voon et al., 2004).

Os receptores LT β R estão presentes em fibroblastos estromais, células epiteliais e células mielóides, como monócitos, macrófagos, células dendríticas e mastócitos, mas estão ausentes em linfócitos T, B e *natural killers*. Sua ligação com LT $\alpha\beta$ depende do contato célula-célula de linfócitos com células estromais circunjacentes (Ware, 2005).

Deve-se notar na Figura 5 que as LT induzem apoptose e a síntese de NF- κ B, mas, diferente da via de interação do TNF, promovem neogênese linfóide, de grande importância clínica pela exacerbação dos processos inflamatórios que promovem

Mesmo considerando que TNF e LT não são necessárias na imunidade adaptativa, diversos estudos analisaram essa ação, ou seja, na imunidade que envolve a resposta a um antígeno estranho, o qual deve ser processado por células dendríticas, macrófagos, células B ou células apresentadoras de antígeno, para exposição a células T e B, desencadeando respostas imunológicas celular e humoral ao antígeno (Chomarat et al., 2003, van Lieshout et al., 2005).

Figura 5 – Biologia da produção, interação com receptor e sinalização das linfotoxinas em pele normal

Nota: Adaptado de Tracey et al. (2008, p. 249)

Legenda: A estimulação de células produtoras de LT resulta na expressão de LTα3 ou da expressão de LTα1β2 ou LTα2β1. Esses ligantes podem se unir a TNFR1, TNFR2 ou LTβR, iniciando apoptose e síntese de NF-κB e desencadeando o processo inflamatório ou a neogênese linfóide. Sob a ação da FLICE, os processos inflamatório e apoptótico podem ser inibidos

Foi determinado que o TNF pode direcionar a diferenciação de monócitos a células dendríticas, ao invés de macrófagos, ou pode induzir a produção de uma série de quimiocinas que facilitam a migração de células dendríticas e o início da resposta imune durante a maturação das células dendríticas. Na resposta das células T aos antígenos, o TNFR2 liga-se funcionalmente ao CD28 e exerce um papel crítico na indução da IL-2 e na sobrevivência dos linfócitos T (Kim, The, 2004).

Além disso, o TNF pode estimular a proliferação das células T, mas pode também promover sua apoptose e o término da resposta imune pela morte dessas células. Ainda é possível ao TNF aumentar a quimiotaxia de células T para o local da lesão, com a mediação de CXCL-10, pela regulação das moléculas de adesão nas células endoteliais (Manes, Pober, Kluger, 2006).

Nos processos autoimunes, o TNF pode sequestrar precursores de células T autorreativas no timo ou mesmo tornar anérgicas células T circulantes. Esse

achado sugere que o TNF pode exercer tanto um papel imunossupressor, quanto imunoestimulador, dependendo da composição genética do indivíduo, do tempo de doença ou da concentração de TNF circulante (Valencia et al., 2006).

Na psoríase, o TNF é sintetizado em macrófagos, queratinócitos e nas células de Langerhans intraepidérmicas e se distribui por toda a epiderme, preferencialmente junto aos vasos sanguíneos da parte superior derme. Na pele lesionada, o TNFR1 predomina nos queratinócitos, nas células de Langerhans intraepidérmicas e nas paredes dos vasos sanguíneos, enquanto que o TNFR2 tem maior expressão nos vasos sanguíneos dérmicos e nas células infiltrantes perivasculares (Tracey et al., 2008).

Todas essas evidências fizeram com que houvesse o desenvolvimento de uma terapêutica biológica com o objetivo de bloquear a ação do TNF e de seus receptores, reduzindo o processo inflamatório de doenças como a psoríase, a artrite reumatóide e a doença de Crohn. No entanto, a partir da instituição dessas drogas, houve uma recrudescência da tuberculose latente, o que incitou os pesquisadores a analisarem também a ação do TNF na tuberculose (Hernandez et al., 2008, Krueger, 2002).

O TNFR1, essencial na formação do granuloma do *M. tuberculosis*, liga-se predominantemente na forma solúvel, enquanto TNFR2 à forma transmembrana, com papel modesto no combate às infecções bacterianas. O TNF- α regula a expressão da adesão molecular em células endoteliais, estimulando a migração de macrófagos, além de exercer um papel importante na apoptose de células infectadas por essa bactéria, como será detalhado em outro item (Tutuncu, Kavaganaugh, 2005).

3.1.3 Manifestações clínicas da psoríase e diagnóstico

A psoríase em placas, forma mais comum de apresentação da doença, caracteriza-se por lesões eritematodescamativas, com superfície seca, branco-prateada, aderente, bem delimitadas, com diâmetro, número e formas variadas,

preferencialmente simétricas e dispostas nas superfícies extensoras dos membros, região sacra e couro cabeludo (Figura 6) (Levine, Gottlieb, 2009, van de Kerkhof, Schalkwijk, 2007).

Figura 6 –Psoríase em placa

Legenda: A – acometimento em dorso

B – Placas eritematodescamativas localizadas em mama esquerda

Fonte: Arquivo fotográfico do pesquisador

Apresentações menos frequentes com o acometimento flexural (psoríase invertida), eritema generalizado com moderada descamação (psoríase eritrodérmica), além de pústulas localizadas em palmas e plantas ou generalizadas (psoríase pustulosa), podem estar presentes (Levine, Gottlieb, 2009, Mrowietz, Reich, 2009, van de Kerkhof, Schalkwijk, 2008).

Mais comum em crianças, adolescentes e adultos jovens, a apresentação em gotas da psoríase em geral é precedida de infecção estreptocócica das vias aéreas superiores (Lui, Mamelak, 2007).

O acometimento ungueal (10% a 80% dos casos), a oligoartrite assimétrica (5% a 30% dos pacientes) e comprometimento articular axial (espondilite e sacroileíte) também caracterizam essa enfermidade (Gregoriou et al., 2008, Lui,

Mamelak, 2007, Ortone et al., 2010, Schön, Boehncke, 2005, van de Kerkhof, Schalkwijk, 2008).

Dentre os índices disponíveis na literatura, para avaliação da gravidade da psoríase, o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) é o mais largamente difundido em pesquisas, embora possa apresentar grande variação no resultado final quando a avaliação é feita por observadores distintos. Essa dificuldade faz com que seja recomendado que todos os pacientes sejam avaliados por um único observador (Langley, Ellis, 2004).

Nesse índice, o corpo é dividido em quatro áreas: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores e membros inferiores. Em cada uma destas áreas, deve ser atribuída nota de zero a quatro, para: eritema (E), infiltração (I) e descamação (D). O significado de cada nota é: zero (ausente), 01 (leve), 02 (moderado), 03 (grave) e 04 (muito grave). O cálculo do PASI é então realizado conforme exposto na Figura 7. O resultado do PASI pode variar de zero a 72 pontos. A efetividade de um tratamento é avaliada pela alteração clínica, que vai corresponder à razão entre a diferença do PASI pós-tratamento e pré-tratamento e o PASI pré-tratamento, expressa em percentual (Langley, Ellis, 2004).

$$PASI = [0,1 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{cabeça-pescoço}} + [0,2 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{membros superiores}} + [0,3 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{tronco}} + [0,4 \times (E + I + D)] \times \text{Área}_{\text{membros inferiores}}$$

onde

E → eritema	Área acometida por psoríase de cabeça-pescoço, membros superiores, tronco e membros inferiores avaliada de 1 a 6:
I → infiltração	
D → descamação avaliados em notas de 0 a 4:	Nota 1 = área < 10%
0 – sem sintoma	Nota 2 = área entre 10% - 29%
1 – sintoma discreto	Nota 3 = área entre 30% - 49%
2 – sintoma moderado	Nota 4 = 50% – 69%
3 – sintoma acentuado	Nota 5 = 70% – 89%
4 – sintoma muito acentuado	Nota 6 = 90% – 100%

$$\text{Alteração} = \frac{PASI_{\text{pré}} - PASI_{\text{pós}}}{PASI_{\text{pré}}} \times 100$$

Figura 7 - Cálculo do Psoriasis Area and Severity Index (PASI) e da alteração clínica

Nota: Conforme proposto por Langley e Ellis (2004)

A histopatologia evidencia inicialmente um infiltrado perivascular rico em linfócitos e macrófagos, edema papilar, dilatação de capilares, acantose moderada e modesta espongiose. Com a evolução, a camada granulosa desaparece e surgem coleções de neutrófilos, surgem as pústulas espongiiformes de Kogoj, que se constitui em um achado patognomônico da doença. A hiperkeratose compacta e o desaparecimento da camada granular são seguidos pela hiperplasia da epiderme e presença de figuras mitóticas nos queratinócitos (Krueger, Bowcock, 2005) (Figura 8A). A pouca liberação de lipídeos extracelulares, que normalmente cimentam a adesão dos corneócitos pela formação de desmossomos, promove a formação de um estrato córneo pouco aderente, resultando em descamação (Krueger, 2002). Os neutrófilos migram para a epiderme se organizando em coleções, denominadas microabcessos de Munro (van de Kerkhof, Schalkwijk, 2008) (Figura 8B).

Figura 8 – Aspectos histopatológicos de psoríase

Legenda: A - Acanthose psoriasiforme com agranulose e hiperqueratose paraceratótica com infiltrado inflamatório linfocitário ao redor do plexo vascular superficial

B – Microabscessos de Munro em pele com psoríase

Fonte: Fotos gentilmente cedidas por Dr^a. Daniele Takano

3.1.3.1 Psoríase e comorbidades

Evidências clínicas permitiram confirmar que a psoríase não é uma doença com manifestação restrita à pele (Ludwing et al., 2007). A associação genética de psoríase com outras enfermidades como doença de Crohn e diabetes tipo II (CDKAL1) tem também sido relatada mais recentemente, em primeiro lugar, a partir de estudos epidemiológicos que demonstraram alta frequência de pacientes psoriásicos com essas doenças e, posteriormente, pela melhor compreensão dos processos imunológicos envolvidos (Gottlieb, Chao, Dann, 2008, Wolf et al., 2008).

A semelhança dos fatores imunológicos responsabilizados no processo de formação da placa de ateroma com os envolvidos na instalação e na progressão de doenças inflamatórias crônicas como psoríase, permitiu estabelecer uma relação com a incidência de doenças cardiovasculares (Hansson, 2005, Maradit-Kremers et al., 2005). Corroborando esses achados, pacientes portadores de psoríase grave apresentam alta frequência de artrite psoriásica, doença cardiovascular, hipertensão (Han et al., 2006), obesidade (Herron et al., 2005,

Neiman et al., 2006, Solak et al., 2007, Sterry, Strober, Menter, 2007), diabetes (Shapiro et al., 2006, Sommeret al., 2006) e risco aumentado para infarto agudo do miocárdio (Kurd, Richardson, Gelfand, 2007, Ludwig et al., 2007, Neiman et al., 2006).

Gisondi et al. (2006), estudando um grupo de pacientes com psoríase, identificaram maior prevalência de síndrome metabólica nesses doentes quando comparados ao grupo controle. Cohen et al. (2007) estudaram 340 pacientes com psoríase e 6643 controles identificando associação da doença com infarto agudo do miocárdio, diabetes, hipertensão, obesidade e dislipidemia, especialmente em homens entre 35 e 50 anos de idade, sugerindo nesses pacientes a presença de síndrome metabólica. Uma avaliação de 16.851 pacientes com psoríase detectou aumento da concentração de colesterol total e de triglicerídeos, associada à diminuição da concentração sérica de HDL quando comparados com controles (Cohen et al., 2008).

Endossando esses achados, mais de 20 *loci* gênicos foram detectados, interferindo na susceptibilidade à psoríase, relacionados à síndrome metabólica, diabetes tipo II, hiperlipidemia familiar e doença cardiovascular (Bastard et al., 2006, Bowden et al., 2006, Das, Elbein, 2007, Griffiths, Barker, 2007, Hansson, 2005, Solak et al., 2007, Suviolahti, Lija, Pajukanta, 2006).

A psoríase grave também é associada à depressão, ao consumo excessivo de álcool e ao tabagismo intenso (mais de 20 cigarros/dia), o que contribui para a progressão da doença e associação a comorbidades (Gelfand et al., 2005). A incidência de depressão nesses pacientes gira em torno de 24%, sendo a melhora das lesões acompanhada alívio desse quadro (Frasure-Smith et al., 2006).

Para associar todas essas evidências, Gottlieb, Chao e Dann (2008) propuseram um modelo de interrelações entre psoríase e outras doenças com caráter inflamatório crônico (Figura 9).

Figura 9 – Esquema de interrelações entre psoríase, síndrome metabólica e risco de doenças cardiovasculares

Nota: Adaptado de Gottlieb, Chao e Dann (2008, p. 13)

As evidências epidemiológicas, os achados clínicos e a fisiopatogenia da psoríase apontam para a importância de reconhecê-la como uma doença sistêmica, avaliando os riscos de progressão da inflamação e instalação de comorbidades, assim como a necessidade de intervir de maneira menos conservadora em casos selecionados e o fazer, sem esquecer que a psoríase infringe duplo sofrimento aos pacientes. As alterações da pele efetivamente comprometem sua aparência e seu convívio social, assim como o tratamento crônico e recalcitrante conduz ao aparecimento de efeitos colaterais (Horn et al., 2007).

3.1.3.2 Qualidade de vida de pacientes com psoríase

A psoríase leva a um impacto negativo na qualidade de vida dos seus portadores, conduzindo frequentemente a ansiedade, depressão e suicídio. Além

de comprometer marcadamente as relações interpessoais, essa afecção está relacionada a um substancial prejuízo econômico, resultante de faltas ao trabalho e redução da produtividade (Akay et al., 2001, Vardy et al., 2002). No entanto, antes de discorrer sobre as perdas dos pacientes com psoríase, é essencial esclarecer o que se deve entender por qualidade de vida relacionada à saúde.

O grupo de estudos sobre qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL Group, 1995) define “qualidade de vida relacionada à saúde” como *“a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”*. Seidl e Zannon (2004) referem outro conceito: *“é o valor atribuído para a duração de vida modificada por incapacidades, estado funcional, percepção e oportunidades sociais que são influenciadas por doenças, injúrias, tratamentos ou políticas”*, considerando os domínios de resiliência (capacidade de responder ao estresse), percepção de saúde, funcionamento físico e sintomas.

Entender o impacto da psoríase na qualidade de vida relacionada à saúde é a chave para uma assistência integral, já que a qualidade de vida tem como ponto de partida os valores e as verdades do paciente, inserido em uma sociedade com uma cultura própria. Significa dizer que o estudo de qualidade de vida relacionada à saúde deve contemplar a avaliação da relação custo/benefício do cuidado prestado, da farmacoeconomia para avaliar o custo do tratamento para o doente, incluindo nele todas as despesas geradas pela doença, além dos sentimentos que ela desperta no paciente. Atualmente, o estudo de qualidade de vida relacionada à saúde tem sido tema primordial em pesquisas da área de saúde porque seus resultados podem aprovar e definir condutas terapêuticas e intervenções preventivas (Fayers, 2000).

Socialmente, a psoríase é mal aceita. Pesquisa realizada no Reino Unido em 1998 indica que 99% dos pacientes já haviam vivenciado experiência de rejeição social franca em locais públicos, como ginásios, estádios, cabeleireiro, lojas de roupa ou de conveniência, assim como ambiente de trabalho (Krueger et al., 2001). Setenta e nove por cento dos pacientes consideraram que a psoríase havia rompido sua rotina de vida pelos motivos relatados: 49% tinham experiência

de não receber o mesmo serviço em estabelecimentos comerciais que pessoas não doentes e 81% percebiam as pessoas constrangidas quando viam as lesões psoriásicas (Krueger et al., 2001).

A psoríase compromete a qualidade de vida desses indivíduos de maneira similar ou pior do que doenças como câncer, artrites, hipertensão, diabetes, doença isquêmica cardíaca e depressão (Aghael, Moradi, Ardekan, 2009, Ali et al., 2008), além do estresse, precipitante ou estimulador do desenvolvimento de lesões (Ginsburg, Link, 1993, Langley et al., 2005, Rapp et al., 1998, Seng, Nee, 1997). A psoríase também está associada a um desempenho negativo em atividades diárias, ocupacionais e função sexual (Finlay, Coles, 1995, Gupta, Gupta, 1997, Whal, Gjengedal, Hanestad, 2002).

A avaliação de 6.194 pacientes com psoríase identificou um percentual de 79% de interferência negativa da doença sobre sua rotina, caracterizada por interrupção de suas atividades por um período considerável, a cada mês e 40% se declaravam estar frustrados com a ineficiência da resposta à terapêutica. Os empregados informaram uma média de duas a três faltas ao trabalho em 12 meses em decorrência da doença. Entre aqueles com psoríase grave, 6% relatavam discriminação no ambiente de trabalho e 31% informaram uma perda financeira diretamente relacionada à doença. Oitenta e oito por cento dos entrevistados com menos de 18 anos informaram piora da doença, 81% referiram desconforto, 90% disseram estarem frustrados com a eficácia do tratamento, 75% relataram tristeza e 54% depressão (Krueger et al., 2001).

A dificuldade de socialização é um achado freqüente, favorecido pelo receio de contágio, indicado por 57% dos pacientes investigados, assim como a falha diagnóstica: 24% tiveram outros diagnósticos antes da definição da doença como psoríase, entre esses 40% tiveram problemas quando tentaram utilizar serviços como clubes, piscinas e salão de beleza (Krueger et al., 2001).

A avaliação de 369 pacientes com psoríase grave por Finlay e Coles (1995) no Reino Unido, evidenciou que apenas 150 indivíduos se mantinham trabalhando e desses 59% apresentavam alto grau de absenteísmo em virtude da doença (média de 29 dias sem trabalhar por ano).

De acordo com uma investigação entre 18.000 membros da *National Psoriasis Foundation* (NPF) de uma pesquisa desenvolvida nos Estados Unidos, segundo os portadores de psoríase, a maioria dos médicos subestima, o impacto da doença sobre suas vidas.

A instituição de um tratamento eficiente tem resultado direto sobre a qualidade de vida desses indivíduos, bem como a interrupção do comprometimento psicológico que retroalimenta e favorece a manutenção ou piora dos sinais e sintomas, demonstrando em várias citações bibliográficas (Bhosle et al., 2006).

Por esses motivos, além do diagnóstico da psoríase, se tem preconizado a avaliação da qualidade de vida dos pacientes, empregando para isso instrumentos já avaliados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, para permitir que os dados sejam comparáveis às bases epidemiológicas de outros países. Dentre esses questionários estão: o *Psoríase Index of Quality of Life* (PSRIQoL), b) *Psoriasis Life Stress Inventory* (PLSI), c) *Psoriasis Disability Index* (PDI) (Bhosle et al., 2006).

Apesar desses questionários específicos, ainda são usados em pesquisa o *Salford Psoriasis Index*, que associa o PASI a uma nova pontuação relacionada à incapacidade psicossocial e outro para a informação histórica de tratamentos, e incapacidades apresentadas (Bhosle et al., 2006).

Os estudos de qualidade de vida deixaram perceber a necessidade de investimentos na área da farmacologia, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida de psoriásicos, os quais correspondem a 1% a 3% da população mundial, do que derivou o início de nova era terapêutica – a dos imunobiológicos.

3.1.4 Tratamento na era dos biológicos

Desde o primórdio do conhecimento da psoríase, aos dias de hoje, vários tratamentos foram propostos com o intuito de melhorar as lesões de psoríase e

prevenir complicações da doença, conforme se observa no Quadro 4.

Gravidade da psoríase	Tratamento		Eficácia	Nível de evidência
	Agente	Administração		
Leve	Ditranol	Local	++	2
	Corticóides (agentes das classes II – IV)	Local	++++	1
	Vitamina D3 e seus análogos	Local	+++	1
Moderada e grave	Fototerapia	Local	+++	2
	Acitretin	Oral	+	3
	Ciclosporina	Oral	++ para +++	1
	Fumaratos	Oral	++	2
	Metotrexate	Preferencialmente subcutâneo	++	3
	Efalizumab	Subcutâneo	1+	1
	Etanercept	Subcutâneo	+ para ++	1
	Infliximab	Intravenoso	+++ para ++++	1
	Adalimumab	Subcutâneo	+++ para ++++	1

Quadro 4 – Terapia de indução segundo gravidade da psoríase vulgar

Nota: Adaptado de Mrowietz e Reich (2009, p. 16)

A fototerapia é uma modalidade clássica de tratamento para psoríase, apresentando bons resultados com a exposição da pele afetada à irradiação ultravioleta B (290-320 nm–BB UVB, sendo 311-312 nm-NB UVB mais efetivo) ou ultravioleta A (320-400 nm – estimulado por fotossensibilizadores orais), cuja administração obedece a protocolos de mensuração de eritema e tolerância (Warren, Griffiths, 2009).

O metotrexato, outra opção terapêutica, é um agente imunossupressor que inibe a síntese de DNA, resultando em uma ação antiproliferativa, além de exercer um efeito imunossupressor sobre as células mononucleares da pele, do sangue e dos linfáticos (Aithal et al., 2004, Langman, Hall, Todd, 2001).

Inibindo a síntese de interleucina 2 (IL-2) e, consequentemente, a ativação e a diferenciação dos linfócitos T e liberação de citocinas pró-inflamatórias, está a ciclosporina (Naranjo et al., 2008).

O acitretin não tem seu mecanismo de ação perfeitamente esclarecido, mas admite-se que reduz a proliferação de células envolvidas na reação

inflamatória, reduz a quimiotaxia de neutrófilos e leva à diferenciação dos queratinócitos, promovendo redução da queratinização (Lui, Mamelak, 2007).

A terapêutica para psoríase moderada a grave sofreu uma modificação dramática nas últimas décadas com a introdução das terapias biológicas, caracterizadas como proteínas complexas, produzidas pela tecnologia de DNA recombinante, capazes de interromper uma sinalização que culminaria no desencadeamento e manutenção da resposta inflamatória, ao se ligarem em local específico (Saraceno, Chimenti, 2008).

A decisão da introdução desses medicamentos é marcada pelo envolvimento de fatores como eficácia, posologia, tempo de resposta, intolerância a outros tratamentos sistêmicos, monitorização, segurança, eventos adversos, custo, aderência, gravidade da psoríase e co-morbidades relacionadas. Todavia, também se tem considerado como fator relevante a rapidez da resposta terapêutica, com melhoria da qualidade de vida (Alwawi, Krulig, Gordon, 2009).

Os imunobiológicos aprovados pelo FDA para uso na psoríase são: adalimumabe, alefacepte, efalizumabe, etanercepte e infliximabe, cujas diferenças estão resumidas na Figura 10.

O efalizumabe, aprovado para uso em humanos em 1998, é um anticorpo monoclonal murino humanizado contra CD11a, que associada ao CD 18, forma o *Lymphocyte Function-Associated Antigen-1* (LFA-1). Ao ocupar o sítio do LFA-1 no linfócito, bloqueia sua ligação com o ICAM-1 da célula dendrítica, apresentadora de antígeno na lesão de psoríase, linfonodos, endotélio vascular, resultando em comprometimento da diferenciação e migração das células T (Figura 10) (Alwawi, Krulig, Gordon, 2009, Fretzin et al., 2006, Tracey et al., 2008).

O alefacepte, aprovado para uso em humanos em 2003, é uma proteína de fusão humana resultante da união da porção *lymphocyte function-associated antigen-3* (LFA-3) à porção Fc da imunoglobulina G1. Sua especificidade para o receptor CD2 na superfície dos linfócitos inibe a ligação do CD2 à LFA-3 da célula dendrítica, na apresentação do antígeno, como também faz com que os linfócitos T ligados à droga possam ser reconhecidos pelas células *natural killer*, contribuindo para a destruição desses linfócitos T (Alwawi, Krulig, Gordon, 2009,

Menter, Smith, Barker, 2008, Nestle, Kaplan, Barker, 2009) (Figura 10). Sua remissão é prolongada fazendo com que 26% dos pacientes atinjam PASI 75.

Figura 10 – Mecanismo de ação dos biológicos aprovados pelo FDA

Nota: Adaptado de Nestle, Kaplan, Barker, 2009

Três biológicos (infliximabe, adalimumabe e etanercepte) são anticorpos monoclonais anti-TNF- α , o que lhes confere a possibilidade de se ligarem ao sTNF, apresentando diferenças imunológicas. O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico com sua porção variável codificada por DNA humano e murino; o adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano e o etanercepte é um

anticorpo humano cuja fração variável é semelhante à proteína p-75 dos receptores TNF (TNFR1 e TNFR2). Quando ligados ao TNF- α solúvel (sTNF) e transmembrana (tmTNF), esses anticorpos inibem o desencadeamento da inflamação crônica, levando o decréscimo de citocinas pró-inflamatórias, redução de TNF- α e das células T na placa de psoríase (Nestle, Kaplan, Barker 2009, Pearce, Feldman, 2007) (Figura 10)

O infliximabe, aprovado para uso em humanos em 2006, tem sido considerado o mais efetivo no tratamento da psoríase, tendo sua indicação clássica nos casos de psoríase grave (Alwawi, Krulig, Gordon et al., 2009, Cohen et al., 2008).

O adalimumabe, aprovado para uso em humanos em 2008, tem apresentado melhora em 80% dos pacientes (PASI 75, após 16 semanas de uso) (Alwawi, Krulig, Gordon, 2009, Naranjo et al., 2008) (Figura 10).

O etanercepte, aprovado para uso em humanos em 2003, tem permitido PASI 75 em 44% a 55% dos pacientes na dependência da dose (Alwawi, Krulig, Gordon, 2009, Clark, Lebwohl, 2008) (Figura 10).

Os conhecimentos imunológicos dos tratamentos biológicos para psoríase precisam ser traduzidos em considerações aplicáveis à clínica o que, por sua vez, exige o conhecimento mais detalhado dos mecanismos de ação. Tracey et al., em 2008, empregaram um esquema interessante que reuniu todos esses mecanismos em quatro grupos, apresentados graficamente, facilitando sua compreensão (Figura 11). O primeiro grupo inclui drogas que bloqueiam os mecanismos mediados por receptores TNF, incluindo fator de necrose tumoral alfa (sTNF e tmTNF) e linfotoxinas LT α 3 e LT α 2 β 1). O segundo grupo está formado por drogas que interferem no mecanismo mediado pelo TNF transmembrana (tmTNF). O terceiro grupo é o do etanercepte tendo por mecanismo o bloqueio da ligação LT α β . O quarto grupo, do qual participam todos os biológicos, considera as ações farmacocinéticas (Figura 11).

O Consenso Brasileiro de Psoríase (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009) conclui que os biológicos são medicamentos de primeira linha, podendo ser utilizados como primeira opção terapêutica em casos selecionados, devendo ser

considerada a relação custo/benefício, principalmente em casos com substancial comprometimento físico e psicossocial. Essa recomendação corrobora com o estudo de Naldi (2010) que, ao discutir os métodos de avaliação de gravidade da psoríase, critica o uso exclusivo do PASI, sem consideração do impacto da doença na qualidade de vida do paciente. Esse autor alerta para a necessidade de diferenciar psoríase grave classificada pelo PASI e com comprometimento grave da qualidade de vida do paciente, considerando que esse parâmetro deve ser valorizado na escolha da terapêutica.

Figura 11 – As quatro categorias de mecanismo de ação dos antagonistas de TNF

Nota: Conforme Tracey et al. (2008, p. 260)

Legenda: **A** – mecanismo de ação de bloqueio das atividades biológicas diretamente mediadas por receptores de TNF, no qual os antagonistas do TNF se ligam a efetores (sTNF, tmTNF, $LT_{\alpha 3}$ e $LT_{\alpha 2\beta 1}$), bloqueando sua capacidade de ligação a TNFR1 e TNFR2. **B** – mostra a farmacocinética envolvendo mecanismos de formação da ligação da fração Fc às células, a formação de complexo droga e sTNF e dos anticorpos antidroga. **C** – Mecanismos mediados por $LT_{\alpha 3}$ e $LT_{\alpha 2\beta 1}$ e bloqueados pelo etanercepte, a única droga que se liga às linfoquinas. **D** – Ilustra os mecanismos induzidos pela ligação dos antagonistas do tmTNF, incluindo a sinalização reversa e a citotoxicidade das células cuja ação é mediada por tmTNF, que se ligam às células dendríticas ou apresentadoras de antígeno.

Os imunobiológicos, devido à ação imunossupressora, são facilitadores do aparecimento de infecção oportunista e reativação de infecção latente, fato que se tornou evidente com o estudo de Keane et al., realizado em 2001 a partir dos dados de efeitos adversos do FDA, em pacientes em tratamento de artrite reumatóide com infliximabe. Enquanto a incidência de tuberculose nos Estados Unidos, em 2001, na população em geral, era de 15,9:100.000 pessoas/ano e igualava-se a 6:100.000 pacientes com artrite reumatóide/ano, distribuindo-se em 15% de forma extra-pulmonar e menos de 1% de forma disseminada. Keane et al. (2001) encontraram uma taxa de 24:100.000 entre os pacientes tratados com infliximabe, sendo 57% dos casos na forma extra-pulmonar e 24%, na forma disseminada, e constataram que a tuberculose tornava-se ativa principalmente nos 90 dias iniciais de tratamento, sugerindo a reativação de uma infecção latente.

Esses dados chamaram a atenção da comunidade científica e outros estudos epidemiológicos passaram a ser realizados, verificando que o aumento não era uniforme, podia estar ausente e era mais freqüente em regiões pobres onde a tuberculose era endêmica (Ding, Deighton, 2007, Hanta et al., 2008, Saraceno, Chimenti, 2008, Theis, Rhodes, 2008, Wallis, 2007).

No estudo ASPIRE, 1049 pacientes divididos aleatoriamente em três grupos foram avaliados por 54 meses. O grupo que recebeu infliximabe e metotrexato apresentou uma incidência maior de infecções graves, quando comparado ao que recebeu apenas o metotrexato (St. Clair et al., 2004). Da mesma forma o estudo PREMIER, que avaliou 799 pacientes em uso do adalimumabe, apresentou achados similares. Ambos os estudos sugerem um risco duas vezes maior de infecções graves quando o metotrexato está em associação (Breedveld et al., 2006).

Por meio de metanálise de nove estudos aleatórios, Bongartz et al. (2009) concluíram que esse risco era o dobro em 3500 pacientes em uso de anti-TNF- α ; já Westhovens et al. (2009) não observaram aumento significativo no aparecimento dessas infecções ao avaliarem 363 pacientes em uso de 3 mg/kg de infliximabe, porém esse risco chegou a 3,1% nos usuários de 10 mg/kg, quando comparados ao grupo em uso de placebo.

Os dados mostraram a necessidade de estudar os fatores que podiam explicar essa reativação de uma tuberculose latente e a forma como a terapia anti-TNF interferia na imunologia da formação do granuloma tuberculoso.

3.2 Tuberculose

A tuberculose continua sendo um grande desafio para a saúde pública mundial e do Brasil. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que 9.27 milhões de casos novos no mundo (139 casos/100.000 habitantes) ocorreram em 2007 (Figura 12). Um grupo de 22 países é responsável por 80% da carga de tuberculose no mundo, ocupando, o Brasil a 18ª posição. Estima-se que, em 2007, no Brasil, houvesse 92 mil casos novos, dos quais 49 mil casos novos diagnosticados por bacterioscopia direta, portanto BAAR+, representando respectivamente uma taxa de incidência de 48 casos/100.000 hab. e 26 casos confirmados/100.000 habitantes, associada a letalidade de 8.400 óbitos (4,4 mortos/100.000 hab) (Glaziou, Floyd, Raviglione, 2009).

Figura 12 – Distribuição mundial de incidência de tuberculose

Nota: Conforme Glaziou, Floyd e Raviglione (2009, p. 625)

Vários fatores contribuem para o reaparecimento e a permanência de tal doença até os dias atuais, principalmente nos países em desenvolvimento, tais como o aumento da pobreza, diminuição progressiva do investimento no setor de saúde e a pandemia do HIV (Hernandez et al., 2008).

Direcionando o olhar para o foco do presente trabalho, um percentual dos casos novos consiste em pacientes em tratados com imunobiológicos, como esse número não é conhecido, as afirmações sobre incidência e prevalência de tuberculose entre esses usuários inconsistentes (Theis, Rhodes, 2008).

Os esquemas recomendados pelo Ministério da Saúde do Brasil para tratamento da tuberculose incluem rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, como apresentado no Quadro 5 (Brasil, 2004).

Esquema	Indicação	Tempo de uso de drogas (meses)									
		Rifampicina	Isoniazida	Pirazinamida	Etambutol	Estreptomina	Etionamida	Amicacina	Terizidona	Ofloxacina	Clofazimina
1	Paciente virgem de tratamento	6	6	2	-	-	-	-	-	-	-
1R	Recidiva após abandono ou após cura	6	6	2	6	-	-	-	-	-	-
2	Acometimento de Sistema Nervoso Central	9	9	2	-	-	-	-	-	-	-
3	Falência ao esquema 1 ou 1R	-	-	3	9	3	9	-	-	-	-
Multidroga resistência (MDR)	Falência ao esquema 3	-	-	-	18	-	-	12	18	18	18

Quadro 5 – Esquemas terapêuticos para tratamento da tuberculose

FONTE: Adaptado de Brasil (2002a)

A OMS considera uma população curada, quando o sucesso terapêutico atinge 85% dos indivíduos. No Brasil, esse resultado não foi atingido nas coortes de 2000 a 2006, se aproximando, em 2006, de 76% de curados. No mesmo período, os casos de retratamento atingiram índice inferior a 50%, portanto o êxito na eliminação total dos casos detectados não tem sido alcançado (Quadro 6).

Parâmetros relativos ao tratamento	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Taxa de detecção de todos os casos novos	72	65	77	74	83	81	79	78
Taxa de detecção de casos novos (casos novos BAAR+)	73	70	76	75	82	82	82	78
Sucesso de tratamento (%)	71	55	80	77	76	76	73	-
Sucesso de re-tratamento (%)	40	23	60	64	49	48	47	-

Quadro 6 – Taxa de detecção de tuberculose e sucesso de tratamento, Brasil, 2000-2007

Fonte: WHO, 2009

No Brasil, por apresentar elevadas taxas de incidência, prevalência e importante mortalidade, a tuberculose é considerada um sério problema de saúde pública. Na distribuição de casos novos por unidade federativa, observa-se que Rio de Janeiro, Amazonas, Pernambuco, Pará, Rio Grande do Sul, Bahia, Ceará, Acre, Amazonas e Maranhão apresentam taxas de incidência superiores a 38,2 casos/100.000 hab (Brasil, 2009c) (Figura 13).

Figura 13 – Distribuição de incidência de tuberculose no Brasil - 2007

Nota: Conforme Brasil (2009c, p. 2)

No estado de Pernambuco, o Sistema Nacional de Vigilância em Saúde registrou, em 2004, 4.583 casos novos, representando aumento de 8% dos casos

esperados. Foi observada uma incidência de 6/100.00 habitantes, para todas as formas, e 7/100.00 habitantes, para casos bacilíferos (Brasil, 2004). Ainda em 2004, Pernambuco ocupou a primeira posição em incidência da doença dentre os estados do Nordeste, ficando em quinto lugar dentre todos os estados do País, superado apenas por Rio de Janeiro, Amazonas, Roraima e Amapá (Bierrenbach et al., 2007).

A patogênese da tuberculose tem início por uma resposta imunológica não específica quando células dendríticas e macrófagos englobam o *M. tuberculosis* presentes nos espaços alveolares. A infecção, então, se instala na dependência da virulência dos bacilos e da atividade microbida dos macrófagos, já que a bactéria dispõe de mecanismos específicos para evitar sua destruição nos fagossomos desses macrófagos (Hernandez et al., 2008).

A partir do reconhecimento de epítomos do *M. tuberculosis* pelas moléculas do complexo maior de histocompatibilidade classe II, há a ativação de linfócitos T circulantes. No parênquima pulmonar, esses linfócitos ativados reconhecem macrófagos e células dendríticas infectadas, iniciando a formação do granuloma, dentro do qual haverá a lise de macrófagos infectados, por ação de células CD4+ e CD8+. Estes linfócitos secretam citocinas que ativam células *natural killer* com ação citotóxica, as quais constituem a primeira linha de defesa contra a bactéria (Iliopoulos et al., 2006).

Os linfócitos T *helper* (da linhagem CD4+) liberam IFN γ e TNF- α as quais respondem pela transformação dos macrófagos e monócitos em células histiocitárias especializadas, com capacidade bactericida e bacteriostática, por meio da síntese de intermediários oxigênio-reativos, como o óxido nítrico e o peróxido de hidrogênio, capazes de combater as bactérias intracelulares. Essa resposta imunológica é amplificada pelo TNF- α , que modula a síntese de IL-12 e de NF- κ B, promovendo expansão da linhagem CD4+ Th1 (Hernandez et al., 2008) (Figura 14).

Figura 14 – Fisiopatogenia da tuberculose

Fonte: Autoria do Pesquisador

O principal mecanismo da atividade bactericida das células histiocitárias especializadas consiste em acidificar o pH dos fagossomos, fazendo que eles madurem e se tornem capazes de fusão com lisossomos, processo indispensável à lise bacteriana nos vacúolos digestivos, o que ocorre em cerca de 5% dos pacientes e caracteriza a cura espontânea (Hernandez et al., 2008) (Figura 15, via 1).

No entanto, em cerca de 90% dos pacientes, dentro do granuloma, embora o *M. tuberculosis* não possa replicar, porque há um conteúdo reduzido de oxigênio, redução de pH e acúmulo de ácidos graxos locais, mantendo o pH baixo, os bacilos permanecem viáveis, fazendo com que a doença fique confinada ao parênquima pulmonar (Figura 15, via 2).

Dentro dos macrófagos, as bactérias podem se dispersar pela via linfática a outros órgãos, como rins, cérebro, ossos e lobos superiores dos pulmões, os quais oferecem condições favoráveis para a replicação bacteriana, a qual ocorrerá até que se desenvolva o processo imunológico célula-mediado, no hospedeiro (Bierrenbach et al., 2007).

Se houver a quebra do processo imunológico por incompetência de macrófagos ou liquefação do granuloma pela ação de lipases, proteinases e

nucleases sintetizadas por macrófagos, o granuloma libera as bactérias que irão iniciar um novo ciclo, com reativação da doença (Ding, Deighton, 2007), o que ocorre em 5% dos pacientes infectados decorridos um a dois anos da primo-infecção (Hernandez et al., 2008).

Figura 15 – Fisiopatogenia da resolução espontânea da tuberculose e desencadeamento da tuberculose latente

Legenda: Via 1 – processo de resolução espontânea da tuberculose por lise bacteriana nos macrófagos
Via 2 – processo de confinamento da doença no parênquima pulmonar pela ação da proteína da capa contendo triptofano e aspartato (TACO), o que pode caracteriza a tuberculose latente

Fonte: Concepção do Pesquisador

Os conhecimentos da fisiopatogenia da tuberculose deixam claro o porquê de o diagnóstico precoce e acurado ser essencial para o controle doença. A combinação do exame clínico, exame microscópico direto do escarro e a cultura da bactéria é reconhecida como padrão-ouro. Como o crescimento do *M. tuberculosis* em cultura pode levar cerca de oito semanas ou não ocorrer adequadamente, em 10% a 20% dos casos, o diagnóstico é baseado comumente em achados clínicos, radiográficos e prova tuberculínica cutânea, também

conhecida como teste de Mantoux ou PPD (iniciais de derivado purificado de proteína), fazendo com que a tuberculose latente seja subdiagnosticada (Castelo Filho et al., 2004).

3.2.1 Tuberculose latente em pacientes tratados com anti-TNF

Um indivíduo é considerado portador de infecção tuberculosa latente (ITBL) quando apresenta um PPD positivo, análise bacteriológica negativa e nenhuma evidência clínica ou radiográfica de tuberculose ativa (*American Thoracic Society*, 2000).

Estima-se que um terço da população mundial seja portador de ITBL, não estando livre do risco potencial de progredir para doença ativa e desencadear uma epidemia mundial. Na ITBL, o indivíduo apresenta, dentro do granuloma adormecido, um pequeno número de bacilos latentes viáveis. A taxa de replicação do bacilo é muito lenta, o que torna remota a instalação da tuberculose, porém caso esses granulomas sejam ativados, têm a capacidade de produzir altas taxas mundiais de morbimortalidade (Keane, 2005).

A infecção tuberculosa latente deve ser considerada na ausência de sinais e sintomas de tuberculose e vigência das seguintes situações de risco: história equívoca de tuberculose tratada no passado, infecção pelo HIV, imunossupressão, contato intradomiciliar com caso de tuberculose e situações de risco para reativação da infecção na vigência de um PPD positivo ou alterações radiográficas compatíveis com seqüela de tuberculose (lesões nodulares calcificadas, fibrose apical ou cicatriz pleural) (Furst et al., 2006, Provenzano, Ferrante, Simon, 2005)

Na constelação de ações imunomediadas efetivamente envolvidas no controle da infecção pelo *M. tuberculosis*, o TNF- α é uma citocina essencial no recrutamento dessas células e manutenção da estabilidade do granuloma, preservando a infecção em seu estado latente (Marino et al., 2007, Wallis, 2007).

Por esse motivo, pacientes tratados com imunobiológicos anti-TNF e com tuberculose latente estão expostos a alto risco de desenvolver tuberculose doença. Estudos experimentais em camundongos com deficiência de TNF- α evidenciaram a produção de granulomas desorganizados, alta carga bacilífera e redução da sobrevida (Bean et al., 1999). A ausência de sinalização pelo TNF- α é responsável deficiência de formação e dissolução do granuloma durante a infecção crônica, levando à morte do camundongo (Ehlers et al., 2000).

Pacientes tratados com o etanercepte parecem apresentar menor incidência da doença quando comparados aos tratados com infliximabe e adalimumabe, provavelmente devido a diferenças significativas na cinética e mecanismo de ação das duas últimas drogas que parecem consistir em (Furst et al., 2006):

- maior avidéz de ligação dos anticorpos monoclonais ao TNF- α , quando comparada a receptor solúvel;
- supressão maior e mais prolongada do TNF- α na vigência do tratamento com o infliximabe e o adalimumabe, podendo produzir ablação funcional da atividade dos macrófagos, resultando no aumento da susceptibilidade a infecções, o que por outro lado pode melhorar a eficácia da resposta terapêutica;
- maior indução de lise celular e apoptose de monócitos e células T ativadas, componentes essenciais na formação do granuloma pelo infliximabe e pelo adalimumabe;
- inibição da síntese de do IFN- γ pelo infliximabe e pelo adalimumabe, mas não pelo etanercepte, crucial à defesa contra a bactéria pelo hospedeiro.

Diante desses achados a utilização dessas drogas deve ser cautelosa, porém quando precisamente indicada deve que ter sua administração assegurada por métodos diagnósticos capazes de afastar ITBL. Essa mesma recomendação inclui a indicação de outras drogas imunossupressoras, como a ciclosporina e o

metotrexato, conforme preconizado pela *National Psoriasis Foundation* (*Guidelines to Tuberculosis Screening*) (CDC, 2005).

Na Figura 16 está resumida a conduta a ser adotada para a instituição de terapêutica com imunobiológicos anti-TNF, como no caso da psoríase.

Figura 16 – Algoritmo de diagnóstico de tuberculose latente em pacientes candidatos ao uso de imunobiológicos anti-TNF

Nota: Adaptado de Gottlieb, Dann (2009)

3.2.2 O diagnóstico da tuberculose na era dos imunobiológicos - teste cutâneo da tuberculina

Robert Koch (1891) descreveu pela primeira vez um teste que se baseava na inoculação subcutânea de um preparado utilizando culturas de *M. tuberculosis*. Em 1908, Charles Mantoux, médico francês que assistia a Robert Koch, apresentou à Academia Francesa de Ciências seu primeiro estudo com injeções

intradérmicas da bactéria, intitulado “*Intradermo-reaction de la tuberculine*”. Desde então, o teste intradérmico passou a ser administrado no tecido subcutâneo, recebendo o epônimo de teste de Mantoux (Bass, 2003). Desde 1930, o teste cutâneo da tuberculina, que utiliza a preparação padrão de Derivado Purificado de Proteína (PPD-RT23), é utilizado com o objetivo de diagnosticar indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*. Essa mistura de antígenos é capaz de induzir uma reação de hipersensibilidade tardia, traduzindo a imunidade celular dirigida contra o bacilo, utilizada na rotina do diagnóstico de tuberculose latente como critério padrão, a qual também depende da ação do TNF- α e da IFN γ para promover a enduração, associada ao eritema, que se constitui no sinal de positividade da reação (Furin, Johnson, 2005).

A mensuração da reação ao PPD é usada para classificar os indivíduos, de acordo com a probabilidade de estarem ou não infectados pelo *M. tuberculosis*. O resultado, registrado em milímetros, é interpretado como (Brasil, 2002a):

- 0 a 4 mm – não reator: indivíduo não infectado pelo *M. tuberculosis* ou com hipersensibilidade reduzida;
- 5 a 9 mm – reator fraco: indivíduo vacinado com BCG ou infectado pelo *M. tuberculosis* ou por outras micobactérias;
- 10 mm ou mais – reator forte: indivíduo infectado pelo *M. tuberculosis*, doente ou não, e indivíduos vacinados com BCG nos últimos dois anos.

Em algumas situações, a interpretação do teste tuberculínico requer cautela. Indivíduos imunizados com a vacina BCG, quando submetidos ao teste em período menor que dois anos da vacinação, podem apresentar enduração maior que 10 mm constituindo resultado falso-positivo, devido à resposta imunológica cruzada. Infecção antiga por *M. tuberculosis* pode, em alguns indivíduos, determinar uma incapacidade de resposta ao PPD em um primeiro teste, devendo haver sua repetição para que o resultado ocorra por reação *booster*. Finalmente, erro na administração do reagente PPD ou leitura inadequada da enduração podem comprometer a fidedignidade dos resultados (Al-Orainey, 2009).

As deficiências relevantes desse teste correlacionam-se a baixa sensibilidade (65%-74%) e especificidade (46%-86%), principalmente resultante da grande cobertura vacinal com BCG e exposição da população a outras micobactérias, que não a *M. tuberculosis*, fatores indutores de uma conclusão de resultado falso-positivo de infecção tuberculosa latente (Soborg et al., 2009).

Apenas 70% a 80% dos pacientes portadores de tuberculose pulmonar ativa apresentam a prova da tuberculina ≥ 10 mm de enduração, refletindo uma importante limitação na decisão diagnóstica, particularmente em áreas de grande prevalência da doença, como no Brasil, onde a taxa populacional de PPD reator varia de 25% a 55%. Por outro lado, nos locais com significativa taxa de co-infecção pelo HIV, há um aumento dos resultados falso-negativos (Castelo Filho et al., 2004).

3.2.3 Comportamento da resposta ao teste cutâneo da tuberculina em pacientes com psoríase

Como o teste da tuberculina é resultado de uma resposta de hipersensibilidade tardia, mediada por células T, para se obter resultado fidedigno é necessária a imunocompetência do indivíduo testado. Doenças que se caracterizam pela presença de um defeito na diferenciação das células T, comprometendo o mecanismo de memória e, conseqüentemente, a capacidade de responder, quando recrutada, como artrite reumatóide, doença de Crohn e psoríase, alteram a resposta ao teste tuberculínico (Ponchel et al., 2002).

O conhecimento da psoríase como uma doença de ativação crônica do sistema imune, mediada essencialmente pelos linfócitos T, sugere um *déficit* importante de excelência dessa resposta. O decréscimo da resposta proliferativa dos linfócitos T à presença de preparações de antígenos bacterianos já foi demonstrada em psoríase (Bay et al., 1998).

Em estudo recente, o comportamento da resposta ao PPD foi avaliado em pacientes com psoríase grave, comparados a indivíduos sadios de uma mesma população. Esses pacientes apresentaram baixa positividade ao teste da

tuberculina (29% contra 51%) quando comparados ao grupo controle. Quando a função de memória das células T foi testada *in vitro*, via mensuração da produção de IFN- γ , também se identificou depressão de resposta, sugerindo uma característica similar à apresentada por pacientes com artrite reumatóide (Silva et al., 2009).

A resposta anti-*M. tuberculosis* nesses indivíduos, provavelmente está afetada, principalmente se a área de moradia é endêmica para a infecção por esse bacilo. Diante disso, é possível supor que nesses indivíduos existe uma incidência maior de resultados falso-negativos para o PPD quando comparados à população não acometida pela doença, afastando ainda mais esse teste do reconhecimento como padrão-ouro no diagnóstico da tuberculose latente (Silva et al., 2009).

O acometimento extenso da pele pela psoríase impossibilita a realização do PPD, pela necessidade de uma área sadia no antebraço para inoculação do reagente. Adicionalmente, esses pacientes têm a reatividade da pele alterada e reações locais podem ser superestimadas, tornando o resultado de um teste cutâneo menos confiável. Psoríase é uma doença fenotípica em que a provocação de uma reação de irritabilidade não específica pode desencadear o fenômeno de Köebner, relativamente freqüente nesses pacientes, sem outro significado clínico. Um estudo recente avaliou a resposta ao PPD em pacientes provenientes da clínica dermatológica, comparados a pacientes oriundos da clínica geral, detectando nos primeiros uma maior probabilidade de resultados positivos (reator fraco ou forte) e entre esses, os pacientes com psoríase apresentavam respostas mais acentuadas, sugerindo a ocorrência, nesse grupo, de resultados falso-positivos (Lindholm, Magnusson, Mobacken, 1978).

MacFadden et al. (1990) concluíram, em outro estudo, que o PPD não induz fenômeno de Köebner e que a resposta de hipersensibilidade, em pacientes com psoríase, estaria atrasada, quando comparada aos pacientes sem psoríase, podendo ter seu resultado reconhecido como falso-negativo.

Os pacientes com psoríase apresentam a imunidade inata comprometida, portanto, mesmo em uma área de pele sadia, a resposta à inoculação antigênica (preparado de bactérias) pode apresentar uma resposta imunológica inapropriada,

porque a reação ao PPD também resulta da interação entre infiltrado linfocítico, células dendríticas e residentes da pele, orquestrada por mediadores pró-inflamatórios, processo comprometido nessa doença (Mease et al., 2010). Na psoríase, há um aumento no número de células dendríticas ativadas, de células inflamatórias e maior concentração de TNF- α , mesmo na pele sem lesão, o que indiscutivelmente pode comprometer a segurança de um teste cujo resultado está na dependência de resposta inflamatória imunomediada (Eriksen et al., 2005, Komine et al., 2007, Nestle, Kaplan, Barker, 2009).

Os plasmócitos, precursores de células dendríticas, estão aumentados na pele sem lesão de pacientes com psoríase e provavelmente são as principais fontes de liberação de IFN- γ , a citocina-chave na resposta inflamatória da psoríase, à inoculação do PPD. As células dendríticas dérmicas estimulam a síntese e proliferação de citocinas (IFN- γ , IL-2) em células Th1 e podem causar proliferação espontânea de linfócitos T, perpetuando a resposta de estimulação do TNF- α (Tsiouri et al., 2009).

Enfechando o conhecimento amalhado sobre psoríase, terapêutica com imunobiológicos, tuberculose e reação ao PPD, pode-se perceber que há um desafio nesse contexto. A terapêutica que tem oferecido os melhores resultados para pacientes com psoríase, com substancial ganho de qualidade de vida, emprega imunobiológicos, cuja instituição exige que se afaste o diagnóstico de tuberculose latente pelo risco a que esses pacientes ficarão expostos, com a supressão do TNF- α , chave da defesa imunológica célula-mediada contra a tuberculose. A reação de PPD tem sido indicada como teste padrão para esse diagnóstico já que clinicamente os pacientes não apresentam sinais ou sintomas de tuberculose e a radiografia pode não ser elucidativa. Mesmo assim, neles, a reação tem sensibilidade e especificidade ainda menor que a verificada na população em geral.

Esse desafio desencadeou pesquisas para buscar métodos diagnósticos de tuberculose latente mais fidedignos, do que derivou a descoberta de novos testes para diagnóstico.

3.2.4 Novos testes para diagnóstico da ITBL

A criação de novas ferramentas no diagnóstico da ITBL só foi possível com o conhecimento acurado das regiões do genoma do *M. tuberculosis*, favorecendo a criação de testes mais específicos, evitando a inconveniência de reações cruzadas com a vacina de BCG e com outras micobactérias ambientais (Storla et al., 2009). A região de diferença 1 (RD1) e os genes decodificados por ela, presente em várias espécies de micobactérias, é eliminada primariamente no processo de produção da BCG. Essa região (RD1) compreende os genes de Rv3871 a Rv3879c, de onde parte a codificação das proteínas *early-secreted antigenic target* (ESAT-6 com 6 kDa) e *culture filtrate protein* (CFP-10 com 10 kDa), utilizadas como antígenos específicos, já que não é possível a sua produção pela vacina de BCG ou por outras micobactérias ambientais. Essas proteínas induzem, em modelos experimentais, uma forte resposta imune à custa das células T, resultando na produção de IFN- γ , quantificada pelos novos testes propostos (Meier et al., 2005, Pai et al., 2005, Pittius, 2001, Silva Jr, 2004, Whalen, 2005).

As primeiras versões desses testes (Quantiferon-TB[®], *Cellestis Limited, Carnegie*, Austrália), aprovadas pelo FDA, em 2001, utilizavam o PPD como antígeno estimulador, levando aos mesmos problemas de especificidade vistos nos testes cutâneos. Por isso, um ensaio utilizando o ESAT-6 e o CFP-10 como antígenos estimuladores, foi desenvolvido, o Quantiferon-TB-Gold[®] (QFT). Esse último ensaio utiliza sangue total e quantifica a presença de IFN- γ através do método de ELISA (*Enzyme-Linked-Immunsorbent Assay*) (Pai et al., 2005).

O teste T-SPOT TB[®] (Oxford[®] *Immunotec, Marlborough, USA*) usa um ensaio de ELISPOT (*Enzyme-Linked-Immunospot Assay*) utilizando células mononucleares periféricas produtoras de IFN- γ , em resposta ao estímulo como ESAT-6 e CFP-10. Esse teste já aprovado na Europa é recomendado pela *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2006) como teste de *screening* ideal para detecção de ITBL na Inglaterra e País de Gales (NICE, 2006). Além desses dois *kits* comerciais, outros ensaios vêm sendo

desenvolvidos em laboratórios de pesquisa, mais ainda não disponíveis comercialmente (Pai, Riley, Colford, 2004).

A especificidade desses testes é similar (98%-99%), enquanto a sensibilidade é maior para o T-SPOT.TB quando comparado ao QFT (90%). Essa diferença é primariamente pronunciada em imunossuprimidos e crianças, onde a frequência de resultados indeterminados têm se apresentado alto (Storla et al., 2009).

Embora os testes realizados *in vitro* para a detecção de ITBL sejam baseados na quantificação da produção de IFN- γ , suas características operacionais são diferentes, como segue:

- O período de incubação pode variar de poucas horas (T-SPOT.TB e QFT) a alguns dias (testes não comercializados);
- O substrato a ser investigado pode ser sangue total (QFT) ou células mononucleares periféricas (T-SPOT.TB);
- O antígeno utilizado pode ser o PPD (primeiras versões do QFT) ou os antígenos RD-1 (T-SPOT.TB e QFT);
- A técnica utilizada pode ser ELISA ou ELISPOT.

Apesar da boa correlação entre os dois testes, os resultados encontrados na prática clínica podem ser discordantes. Um estudo realizado com o objetivo de comparar o desempenho desses testes demonstrou que o número de resultados indeterminados foi maior no Quantiferon-TB-Gold[®], quando comparado ao T-SPOT.TB e, ainda que, os resultados indeterminados em ambos os testes estavam associados à imunossupressão. Assim sendo, é possível que a escolha do teste a ser utilizado deva estar baseada na população estudada, no objetivo do teste e nos recursos disponíveis (Ferrara et al., 2006).

Evidências sugerem que os ensaios baseados na detecção de IFN- γ têm um desempenho superior ao teste utilizando o PPD, já que apresentam maior especificidade; melhor correlação com medidas indiretas de exposição ao *M. tuberculosis*; menor reação cruzada com a vacina de BCG e menor reação

cruzada com infecções por micobactérias ambientais (Andersen et al., 2000, Barnes, 2004, Lalvani et al., 2003).

Os fundamentos operacionais do teste T-SPOT.TB no diagnóstico da ITBL ainda não estão completamente padronizados, apesar das muitas pesquisas realizadas com esse objetivo (Whalen, 2005). Na busca de solucionar esse problema, duas abordagens são propostas:

- Os resultados do T-SPOT.TB são comparados aos resultados do PPD, com posterior cálculo do nível de concordância. Essa opção é útil, já que compara o desempenho de um novo teste ao de um já consagrado (Pai et al., 2005);
- Os resultados do T-SPOT.TB são comparados a instrumento de validade que reúne características clínicas e epidemiológicas relacionadas à ITBL (Kang et al., 2005).

O teste T- SPOT.TB foi inicialmente validado e comparado com o PPD em pacientes com cultura positiva para infecção tuberculosa e em controles sem doença. A sensibilidade alcançada de 96% foi significativamente superior à do PPD, 69% (Lalvaniet al., 2003). O T-SPOT.TB, diferentemente do PPD, não está sujeito a falsos-negativos na vigência de infecção tuberculosa ativa, além de apresentar uma alta sensibilidade em pacientes HIV positivos infectados pelo *M. tuberculosis* (Chapman et al., 2002).

Meier et al. (2005) estudaram 92 pacientes alemães com tuberculose confirmada ou suspeita, comparando o T-SPOT.TB com métodos de diagnóstico convencionais e demonstraram uma sensibilidade para esse teste de 97,2% (positivo em 70 de 72 pacientes com tuberculose ativa, pulmonar ou extra-pulmonar). O PPD foi realizado em 45 desses pacientes e apenas 89% apresentaram resultado positivo, contra 100% do T-SPOT.TB ($p=0,056$). Dos 12 pacientes que tiveram a infecção por tuberculose descartada, o T-SPOT.TB foi não reagente em 11 (92%).

Menzies, Pai e Comstock, em 2007, compararam a sensibilidade e especificidade do T-SPOT.TB com o PPD no diagnóstico de ITBL em indivíduos

saudáveis e pacientes imunossuprimidos. Nessa metanálise, o T-SPOT.TB apresentou sensibilidade de 87% (0,78-0,95) e especificidade de 92% (0,88-0,95) comparada a 71% (0,65-0,74) e 66% (0,46-0,86), respectivamente. Quando os cinco estudos que avaliaram o desempenho dos testes em pacientes imunossuprimidos foram analisados isoladamente, dois apresentaram discreta redução de resposta dos testes mais específicos em pacientes imunossuprimidos, quando comparados aos imunocompetentes, e três estudos, que avaliaram comparativamente o resultado do T-SPOT.TB com o PPD, identificaram prevalência de resultados positivos significativamente maior do primeiro teste (Brock et al., 2006, Chapman et al., 2002, Liebeschuetz et al., 2004, Passalent et al., 2006, Piana et al., 2006).

A relação custo/benefício da utilização do T-SPOT.TB vem sendo freqüentemente colocada em discussão. Diel et al. (2007) realizaram na Alemanha um estudo para avaliar o custo/benefício da triagem para ITBL, comparando resultados do PPD e T-SPOT.TB em contatos intradomiciliares de pacientes com tuberculose. Os autores demonstraram que o PPD apresentava um bom custo/benefício nos contatos ocorridos até 20 anos, seguidos da realização do T-SPOT quando o PPD era positivo. Todavia, quando realizada a média, a estratégia que apresentou menor custo foi a realização isolada do T-SPOT. Para o cálculo foi levada em consideração a utilização desnecessária da isoniazida (nos casos de PPD falsos-positivos, que poderiam ser comprovados pelo T-SPOT.TB) e a progressão para tuberculose nos grupos cuja ITBL não foi detectada pelo PPD.

Quando realizado em países com alta incidência de tuberculose a relação custo/benefício só foi interessante para confirmar um resultado positivo de PPD em indivíduos com alto risco de infecção tuberculosa (Oxlade, Schwartzman, Menzies, 2007).

4 JUSTIFICATIVA

A gravidade e características de apresentação da psoríase exercem forte impacto sobre a qualidade de vida de seus portadores, agravado pela correlação com comorbidades.

A utilização de drogas anti-TNF- α no controle de casos graves ou não responsivos a outros tratamentos, tem seu valor consagrado pela literatura mundial e recomendado pelo Consenso Brasileiro de Psoríase (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009). Paralelamente, é conhecido o eminente risco de desenvolvimento de tuberculose em pacientes em uso de imunobiológicos anti-TNF- α , fato que tem limitado sua utilização pelos dermatologistas, mesmo naqueles casos de indicação mandatória.

A identificação legítima dos casos de ITBL é uma recomendação preliminar, antecedendo a administração de tratamentos com drogas anti-TNF- α . Ainda assim, os recursos disponíveis para diagnóstico de ITBL são falhos, o que dificulta a exclusão dessa condição. Diante da situação, uma nova ferramenta diagnóstica é apresentada com a proposta de oferecer maior fidedignidade à investigação de ITBL em pacientes com psoríase, o teste T-SPOT.TB.

Em nosso meio, não se detém o conhecimento da prevalência de ITBL em pacientes com psoríase e não foi determinado o desempenho do teste T-SPOT.TB nesses pacientes, fato importante diante da escolha de uma terapêutica imunossupressora, mediante critérios de gravidade da psoríase. Essa argumentação é ainda mais importante porque a prevalência da tuberculose comprovadamente sofre influência de condições socioeconômicas e demográficas, além do que os estudos para comparação dos testes diagnósticos de ITBL não são consensuais, indicando a necessidade de se desenvolver nível de evidência com base nas características da população a ser tratada.

5 INDIVÍDUOS E MÉTODOS

5.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo prospectivo, analítico, com comparação de grupos, experimental, de prevenção primária para validade do teste diagnóstico T-SPOT.TB comparado ao teste de Mantoux e ao contato intradomiciliar com tuberculose, para diagnóstico de ITBL.

5.2 Locais de estudo

Foram considerados locais de estudo o Ambulatório de Dermatologia Geral e o Ambulatório de Psoríase do Centro de Estudos Dermatológicos do Recife, localizados no Hospital de Santo Amaro, pertencente à Santa Casa de Misericórdia do Recife, de onde foram triados os sujeitos da pesquisa e onde foram realizados os testes de Mantoux.

O Centro de Estudos Dermatológicos do Recife foi fundado em 1990, na Santa Casa de Misericórdia, uma instituição de caridade e assistência social, de fins filantrópicos e de utilidade pública, voltada principalmente à população carente do Estado, dando continuidade ao Serviço de Dermatologia, fundado em 1927. O Serviço de Dermatologia foi criado para funcionamento das aulas do curso médico da Universidade Federal de Pernambuco, antecedendo a construção do Hospital das Clínicas dessa Universidade (Kelner, 1985).

O Centro de Estudos Dermatológicos do Recife integra a rede de saúde da Prefeitura da Cidade do Recife, sendo reconhecido pela Sociedade Brasileira de Dermatologia como referência estadual. Conta com 12 leitos de enfermaria e seis

ambulatórios, nos quais 10 são médicos especialistas e seis estão em regime de especialização. A clientela está composta predominantemente por pessoas das classes sociais D e E, como reflexo da própria história do Serviço.

Também foi local da pesquisa o Laboratório de Imunoparasitologia do Departamento de Imunologia do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães da Fiocruz, onde foram processados os testes T-SPOT.TB, o qual se constitui em centro de ciência e tecnologia em saúde, voltado para pesquisa científica nas áreas da medicina tropical, da biologia pura, aplicada e da saúde pública, ensino e formação de recursos humanos nas diversas áreas de sua atuação técnico-científica, produzindo conhecimento a partir da investigação científica e tecnológica.

Todos os locais de pesquisa localizavam-se na cidade do Recife, capital do estado de Pernambuco, situada nas coordenadas geográficas: latitude 8°04'03"S, longitude 34°55'00"W. Em relação ao nível do mar, está a uma altitude de 4 m e tem por temperatura média 25,2° C. Ocupa uma área de 21.749 km², na qual habitam 1.561.659 pessoas das quais 39,46% (IC95% 27,36% - 51,55%) estão na linha de pobreza (Brasil, 2009b) e 37,6% foram consideradas analfabetas funcionais pelo Ministério da Educação, em 2001 (Brasil, 2009a).

Economicamente, a Cidade caracteriza-se por um PIB (Produto Interno Bruto) de 13.510 reais e por um índice de Gini igual a 0,49, variando entre 0,47 e 0,51, conforme Pesquisa de Orçamento Familiar, realizada no período de 2002 a 2003 (Brasil, 2004).

5.3 População de estudo

A população de estudo esteve constituída por pacientes atendidos no Ambulatório de Dermatologia Geral e no Ambulatório de Psoríase do Centro de Estudos Dermatológicos do Recife, na Santa Casa de Misericórdia do Recife, que buscaram atendimento espontaneamente ou referenciados, no período de fevereiro a novembro de 2009, e obedeceram aos critérios de inclusão.

5.3.1 Critérios de inclusão

Os pacientes foram divididos em grupo psoríase e grupo base, de acordo com o diagnóstico dermatológico firmado pelo pesquisador.

Para o grupo psoríase, foram considerados critérios de inclusão: idade igual ou maior que 18 anos; independente de sexo, além de diagnóstico clínico de psoríase e determinação de sua forma clínica, realizados pelo pesquisador por meio de exame dermatológico.

Para o grupo base, consideraram-se como critérios de inclusão: idade igual ou maior que 18 anos, independente de sexo, e ausência de psoríase, constatada pelo pesquisador por meio de exame dermatológico.

5.3.2 Critérios de exclusão

Em ambos os grupos, os critérios de exclusão contemplaram a presença de pelo menos uma das seguintes condições: infecção tuberculosa ativa identificada por bacterioscopia com coloração de Ziehl-Nielsen ou radiografia de tórax com achados compatíveis com tuberculose; história de vacinação com BCG antecedendo em menos de 15 anos o período da coleta dos dados; história ou em vigência de tratamento anterior com drogas imunossupressoras (incluindo infliximabe, etanercepte ou adalimumabe); diagnóstico de outras doenças consideradas fatores de risco para tuberculose, como síndrome da imunodeficiência adquirida, desnutrição, diabetes, doença renal ou hepática e neoplasias; presença de infecções agudas; estar hospitalizados à época da coleta dos dados, ser gestante, assim como doença auto-imune, como vitiligo, esclerodermia, alopecia areata, pênfigos e vasculites.

5.4 Materiais e Métodos

5.4.1 Materiais

Foi empregado um instrumento de coleta dos dados para registro dos dados de anamnese, história clínica de contato intradomiciliar com caso comprovado de tuberculose, assim como as informações colhidas ao exame físico geral e dermatológico, respeitada a semiologia adequada a cada caso.

Os materiais necessários para a realização dos testes tuberculínico e T-SPOT.TB incluíram:

- Seringa BD PlaStipack 13x3.8 e agulha 29G;
- Derivado purificado de proteína RT-23, fornecido pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco;
- Solução gradiente Ficoll-PlaquePlus™ (*GE Healthcare, Sweeden*);
- Meio de cultura soro bovino fetal (*Hybridoma-Serum Free Medium* com L-Glutamina; *Hibridoma-SFM*) (*Gibco, NY, USA*);
- Kit comercial do teste T-SPOT.TB (*Oxford® Immunotec, Marlborough, USA*);
- Cabine de segurança biológica classe II de fluxo horizontal, marca Veco®;
- Tubo de coleta sanguínea tipo Vacuntainer® com etilenodiaminotetracetato de sódio (EDTA), com capacidade de 5 mL;
- Centrífuga Marca Fanem®, para separação de amostra sanguínea;
- Contador automatizado de células sanguíneas, Marca Sysmex®, modelo SE Alpha, de fabricação nacional;
- Incubador umidificado com controle de temperatura para 37°C com atmosfera de 5% em CO₂;

- Pipetas automáticas tipo Eppendorf, multicanal, para trabalho em placa de oito poços;
- Deionizador de água, Marca Fanem[®];
- CTL-*Immuno*, Marca Beckton-Dickinson[®], para leitura da reação final.

5.4.2 Técnica de realização do PPD

O teste tuberculínico foi realizado segundo técnica descrita por *Charles Mantoux* (1908). Foi inoculado 0,1 mL (2UT) do PPD-RT23 no antebraço esquerdo, aproximadamente 8 cm abaixo do cotovelo, utilizando seringa de 1 mL BD PlaStipack 13x3.8 e agulha 29G descartáveis e orientado retorno do paciente ao ambulatório, após 72 h, para leitura do resultado. A leitura foi realizada pelo mesmo observador em todos os pacientes, mensurando-se o diâmetro da endureção transversa máxima expressa em milímetros.

Devido às dificuldades relativas à realização do teste tuberculínico na rede de saúde da Cidade e para evitar os erros de leitura do teste tuberculínico realizado em laboratórios privados, todos os testes foram realizados no CEDER, pelo pesquisador, para redução das falhas de aplicação do PPD e de leitura da endureção.

5.4.3 Técnica do teste T-SPOT.TB

O teste T-SPOT (Oxford[®] *Immunotec, Marlborough, USA*) é uma variante simplificada da técnica *Enzyme-Linked Immunospot* (ELISPOT) para determinação de células T efetoras, secretoras de IFN- γ em resposta à estimulação pelos antígenos específicos do *M. tuberculosis*. O kit comercial do teste contém placas individualizadas compostas de oito poços sensibilizados com anticorpos anti-IFN- γ e ainda um tubo contendo a solução do antígeno ESAT-6

(Painel A), um tubo contendo a solução do antígeno CFP-10 (Painel B) e um último tubo contendo uma solução de fitohemoaglutinina (PHA) empregada como controle positivo do teste. As etapas de realização do teste são apresentadas a seguir, seguindo as orientações do fabricante:

- A amostra de sangue total heparinizado foi submetida a um gradiente Ficoll-Plaque Plus™ (*GE Healthcare, Sweeden*) para a separação das células mononucleares do sangue periférico (CMSP);
- Transferência das amostras de sangue para um tubo Falcon™ de 50 mL contendo 8 mL de meio de cultura soro bovino fetal (*Hybridoma-Serum Free Medium* com L-Glutamina; *Hibridoma-SFM*) (*Gibco, NY, USA*);
- Em um outro tubo Falcon™ foi colocado 15 mL de Ficoll-Paque™ Plus (0,12 EU/mL) para auxiliar na separação das CMSP. Lentamente o sangue acrescido do meio Hibridoma-SFM foi adicionado ao Ficoll;
- As amostras foram centrifugadas a 900g por 30 min à temperatura ambiente, (18° C a 25° C);
- Remoção do anel contendo CMSP, com auxílio de uma pipeta;
- Duas lavagens do sobrenadante utilizando o meio Hibridoma-SFM por centrifugação (900 x g/30 min à temperatura ambiente, entre 18°C a 25°C,);
- Contagem de células monomorfonucleares em câmara de Neubauer utilizando o corante vital Azul Trypan (*Sigma, CA, USA*), a partir da qual se fez o cálculo do volume de amostra a ser empregado na segunda etapa do teste.

Para cada amostra de sangue, foram utilizados quatro poços que, individualmente, receberam 10 µL do meio Hibidroma-SFM, contendo 250.000 CMSP da amostra e em seguida receberam 50 µL dos painéis A e B e do controle positivo. O poço contendo apenas 50 µl do meio Hibridoma-SFM foi considerado controle negativo da reação.

A placa foi incubada a 37° C em atmosfera contendo 5% CO₂, por período de 16 h a 20 h. Em seguida a amostra foi lavada quatro vezes com 200 µL de

tampão PBS, seguida pela adição, a cada poço, de uma solução de anticorpo anti-IFN- γ (50 μ L) conjugada à fosfatase alcalina. e incubação por 60 min, à temperatura de 2°C a 8°C. Os *spots* coloridos, visualizados na placa após a adição de um substrato colorimétrico, foram contados com o Programa *Image Acquisition*, utilizando o CTL-*Immunospot* (BD Bioscience).

O teste foi considerado positivo quando o painel A ou B foi reagente, guiado pelos seguintes critérios:

- Nos casos em que o controle negativo apresentou 0 a 5 *spots*: contagem do painel (A ou B) ≥ 6 a contagem do controle negativo;
- Nos casos em que o controle negativo apresentou mais de 5 *spots*: contagem do painel (A ou B) ≥ 2 vezes a contagem do controle negativo.

Esses critérios possibilitaram quatro resultados distintos: positividade para o painel A (representando presença do ESAT-6), positividade no painel B (representando presença do CFP-10), positividade nos dois painéis ou negatividade em ambos (expresso como não reator) (Figura 17).

Figura 17 – Placa contendo o painel de interpretação do teste T-SPOT.TB

Para assegurar controle de qualidade da reação, foram tomadas as seguintes condutas técnicas:

- Uma contagem no controle negativo maior que 10 *spots* foi considerada como resultado indeterminado, porque podia derivar de presença de artefatos na amostra;
- Como o controle positivo confirma que um número apropriado de células viáveis foi adicionado aos poços e que essas reagiram adequadamente ao antígeno, ele devia apresentar uma contagem maior do que 20 *spots* ou mesmo saturação de *spots*;
- Quando o controle positivo e os painéis A e B foram negativos, o teste foi repetido para confirmar o resultado;
- Quando o controle positivo não foi reagente, mas um resultado positivo foi obtido nos painéis A ou B, o teste foi considerado positivo.

5.5 Definição das variáveis

5.5.1 Variáveis de caracterização amostral

- Idade: expressa em classes com amplitude de 10 anos;
- Sexo: categorizado em masculino ou feminino;
- Cor: categorizada segundo os seis fototipos de Fitzpatrick;
- Tempo de evolução: definida em anos, a partir da data inicial do diagnóstico;
- Ocupação atual, classificada segundo os critérios da Classificação Brasileira de Ocupações;
- Alcoolismo: o consumo de álcool foi avaliado pelo CAGE (Mayfield, Mcleod, Hall, 1974). Os pacientes que declararam o consumo responderam questões básicas investigando a ingesta de álcool: C (*cut-down* – diminuir a ingesta),

A (*annoyed* - irritado), G (*guilty* – culpado), E (*eye-opener* – identificação de ressaca). No Brasil, esse teste foi validado por Masur e Monteiro (1983) e recomendado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 1991) para pesquisas populacionais. O ponto de corte utilizado para positividade do teste foi de duas ou mais respostas positivas;

- Gravidade da psoríase: foi considerada moderada quando o PASI variou entre 7 e 12, e grave quando este índice foi maior que 12 (Schmitt, Wozel, 2005);
- Critério de Classificação Econômica Brasil para categorizar a renda;
- Vacinação com BCG, cuja presença foi confirmada por cicatriz em braço direito.

5.5.2 Variáveis dependentes

- Resultado do teste T-SPOT.TB: categorizado em reator ao antígeno ESAT-6 (RA), reator ao CFP-10 (RB), reator aos dois antígenos (RAB) e não reator (NR). Para os testes estatísticos de acurácia, a variável foi reduzida a duas categorias: reator e não reator.

5.5.3 Variáveis independentes

- Grupo: categorizado como portador de psoríase (grupo psoríase) ou não portador (grupo base);
- Situação de risco para ocorrência de tuberculose correspondente à história de contato intradomiciliar com caso de tuberculose comprovada;
- Resultado do teste PPD: categorizado segundo a mensuração da reação: 0-4 mm: não reator; 5-9 mm: reator fraco; ≥ 10 mm: reator forte. Para análise comparativa entre os grupos, no grupo psoríase, foi considerado reator o

paciente com PPD ≥ 5 mm, enquanto no grupo base considerou-se reator o paciente com PPD ≥ 10 mm.

5.6 Coleta de dados

Os pacientes com psoríase (grupo psoríase) e sem psoríase (grupo base), provenientes do Ambulatório de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia do Recife, foram selecionados e convidados a participar do estudo, recebendo na ocasião o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndices A e B) na versão específica para seu grupo, que foi lido e assinado.

A seleção se deu a partir de exame clínico e identificação dos pacientes que apresentavam psoríase moderada ou grave e dos pacientes que não apresentavam doença dermatológica com característica auto-imune. Depois de responder ao um questionário investigativo contemplando dados de identificação, história epidemiológica para tuberculose e história da psoríase, registrados na ficha de atendimento (Apêndice C), procedeu-se a coleta percutânea de 8 mL de sangue, utilizando o sistema Vacuntainer[®], divididos em dois tubos com EDTA de 5 mL, enviados em menos de 2 h, para processamento ao Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-Fiocruz.

Em seguida, foi realizada a inoculação de 0,1 mL (2UT) do PPD no antebraço esquerdo, aproximadamente a 8 cm abaixo do cotovelo, utilizando seringa de 1 mL BD PlaStipack 13x3.8 e agulha 29G descartáveis e orientado o paciente para retorno ao ambulatório após 72 h para leitura do resultado que foi realizada pelo pesquisador em todos os pacientes. Foi realizada a mensuração do diâmetro da endureção transversa máxima, apresentada em milímetros.

5.7 Processamento e análise de dados

Os dados foram organizados em planilha, empregando o programa Excel[®],

realizando-se crítica para identificação de erros de digitação ou inconsistência de informação, originando a planilha final para análise (Apêndices D e E).

As variáveis foram compiladas, segundo nível de mensuração. Para o nível nominal ou ordinal, empregou-se distribuição de frequências absolutas e relativas; aquelas em nível intervalar ou de razões foram resumidas pelos parâmetros de Estatística Descritiva (média, erro-padrão da média e intervalo de variação). Foi empregado o teste Qui-quadrado com correção de Yates ou teste de Fisher, para análise de contingência comparando os grupos psoríase e base, em nível de significância de 0,05.

O estudo avaliou o desempenho de um novo teste no diagnóstico da ITBL (T-SPOT.TB), comparado com duas ferramentas de diagnóstico já consagradas (teste do PPD e história de contato intradomiciliar com tuberculose diagnosticada). Esse novo teste, segundo dados da literatura mundial, seria mais fidedigno se apresentasse resultados concordantes com o teste do PPD. Adicionalmente, para o diagnóstico de tuberculose latente, o contato intradomiciliar é valorizado. Por esses motivos, admitiu-se que o PPD e o contato intradomiciliar com tuberculose diagnosticada são “padrões-ouro imperfeitos”, podendo gerar viés de verificação no cálculo da sensibilidade e especificidade do novo teste.

Com o objetivo de minimizar esse problema, optou-se pela utilização da técnica de composição de um padrão de referência (CPR), caracterizado pela combinação do resultado de vários padrões imperfeitos (Alonzo, Pepe, 1998). Desse modo, três modelos diferentes para reconhecimento de um portador de ITBL, foram submetidos a teste:

- Modelo 1: resultado isolado do PPD, considerado positivo quando ≥ 5 mm no grupo psoríase e ≥ 10 mm no grupo base, admitindo o teste do PPD como padrão-ouro isolado;
- Modelo 2: contato intradomiciliar positivo para tuberculose ativa, admitindo-o como padrão-ouro isolado para diagnóstico de ITBL;
- Modelo 3: reatividade ao teste do PPD associado a contato positivo intradomiciliar, contrapondo-se a não reatividade ao PPD ou ausência de

contato intradomiciliar positivo, admitindo que a associação de dois padrões-ouro imperfeitos poderá reduzir o viés de verificação.

Para avaliar o desempenho diagnóstico do teste PPD em relação à história de contato intradomiciliar com tuberculose diagnosticada, assim como para análise da acurácia do T-SPOT.TB, foram calculados sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e razão de positividade, na comparação entre os modelos. Para determinar o nível de concordância entre os testes quanto à presença de tuberculose latente, para além da probabilidade casual de 50%, esperada apenas por chance, foi calculado o coeficiente Kappa, classificando os níveis de concordância como: Kappa=0 – nenhuma concordância; Kappa entre 0 e 0,2 – concordância mínima; Kappa entre 0,2 e 0,4 – concordância pobre; Kappa entre 0,4 e 0,6 – concordância moderada; Kappa 0,6 e 0,8 – concordância substancial e Kappa entre 0,8 e 1,0 – concordância quase perfeita.

Foi calculado também o *Odds Ratio*, com respectivo intervalo de confiança com nível de significância de 0,05, para avaliar a associação entre o contato intradomiciliar com tuberculose ou a reatividade ao teste PPD e a positividade do teste T-SPOT.TB.

Para avaliar o viés de verificação derivado do uso de padrões imperfeitos (teste do PPD e história de contato intradomiciliar com tuberculose diagnosticada), estimando a estabilidade da associação entre esses fatores e o resultado do teste T-SPOT.TB, aplicou-se o teste de *Mantel-Haenszel* para análise da concordância em cada modelo, com nível de significância de 0,05.

5.8 Aspectos éticos

As formas de investigação utilizadas por esse estudo foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (Anexo A), sob o registro 229/2008, e validadas pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo (Anexo B). Todos os voluntários

leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B) previamente ao preenchimento do questionário e a realização das intervenções necessárias à realização do estudo.

6 RESULTADOS

O grupo base esteve constituído por 30 pacientes, enquanto que o grupo psoríase foi composto por 33 pacientes.

Os pacientes do grupo psoríase declararam ter o diagnóstico dessa doença firmado há $10,3 \pm 1,7$ anos (mínimo de cinco meses e máximo de 47 anos). Classificando esses pacientes quanto à gravidade da psoríase, 15 (45,4%) apresentavam a forma moderada, com PASI médio de $10 \pm 0,4$ pontos (variando de 8 a 12), e 18 (54,6%) tinham a forma grave, com PASI médio igual a $19 \pm 0,7$ pontos (variando entre 14 e 24 pontos).

Constatou-se que os pacientes do gênero masculino tinham $9,4 \pm 1,8$ anos de doença e os do gênero feminino, $11,5 \pm 3,1$ anos, mas essa diferença não foi significativa ($p=0,543$).

No grupo base, houve predomínio do sexo feminino, numa proporção de 2:1, diferindo do grupo psoríase, no qual se observou maior frequência de pacientes do sexo masculino, numa proporção de 0,7:1 e essa diferença foi significativa ($p=0,047$) (Tabela 1).

Quanto à distribuição etária, pode-se verificar que a idade média do grupo psoríase igualou-se a $42,1 \pm 1,9$ anos (mínimo de 24 a máximo de 65 anos), com predomínio de pacientes com 40 anos ou mais (54,6%), enquanto que, no grupo base, a média foi de $34,1 \pm 1,4$ anos (mínimo de 20 e máximo de 52 anos), com maior frequência na faixa etária entre 30 e 39 anos (53,4%). Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,023$) (Tabela 1).

Considerando a distribuição etária por gênero, constatou-se que no grupo base, a idade dos pacientes do gênero masculino igualou-se a $28,4 \pm 1,7$ anos, portanto menor que a do gênero feminino que correspondeu a $36,9 \pm 1,5$ anos. Também no grupo psoríase, os homens foram mais jovens que as mulheres, com

média etária de $39,8 \pm 2,7$ anos, enquanto que as mulheres apresentavam média de $45,2 \pm 2,5$ anos.

Da comparação da cor da pele, classificada pelo critério de Fitzpatrick, entre os grupos, observou-se similaridade quando do fototipo IV, mas diferença nos demais fototipos, tendo sido mais frequentes os fototipos V e VI, no grupo base, e I a III, no grupo psoríase. Essas diferenças foram significantes ($p=0,020$) (Tabela 1).

Dentre os pacientes do grupo psoríase, foi mais frequente instrução até o nível fundamental (19; 57,6%), no que diferiu do grupo base no qual predominaram pacientes com nível médio (24; 80%) e, mais raramente, universitário (13,4% vs 6,0% no grupo psoríase) (Tabela 1).

Todos os pacientes, nos dois grupos, apresentavam história de vacinação com BCG na infância, confirmada pela presença da cicatriz no braço direito.

Quanto ao poder aquisitivo, em ambos os grupos predominaram pacientes das classes econômicas D e E sobre as classes econômicas com maior renda média familiar, ou seja, 90% dos pacientes do grupo base e 94% daqueles do grupo psoríase percebiam uma renda média mensal menor ou igual a R\$ 618,00 (Tabela 1).

Considerando-se o nível de competência das ocupações desenvolvidas pelos pacientes de ambos os grupos à época da pesquisa, foi possível caracterizar dentre os do grupo psoríase, nível de competência ocupacional que envolvia atividades nos ramos de comércio, prestação de serviços básicos, manutenção e reparação e trabalho na agropecuária (69,7%), no que diferiu do grupo base, pois este abrangeu maior número de pacientes com competência em atividade administrativa, incluindo auxiliares e assistentes administrativos, almoxarifes, escriturários e operadores de caixa (70%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das variáveis sócio-demográficas de 63 pacientes, segundo grupos

Variáveis sócio-demográficas	Grupos				TOTAL	
	Base		Psoríase			
	n	%	n	%	n	%
Número de indivíduos	30	47,6	33	52,4	63	100,0
Sexo						p=0,047
Feminino	20	66,7	14	42,4	34	54,0
Masculino	10	33,3	19	57,6	29	46,0
Faixas etárias (anos)						p=0,023
20 – 29	7	23,3	4	12,1	11	17,5
30 – 39	16	53,4	11	33,3	27	42,8
≥ 40	7	23,3	18	54,6	25	39,7
Cor¹						p=0,020
Fototipos I a III	3	10,0	10	30,3	13	20,6
Fototipo IV	21	70,0	22	66,7	43	68,3
Fototipos V e VI	6	20,0	1	3,0	7	11,1
Instrução						p<0,001²
Iletrado funcional	1	3,3	4	12,1	5	8,0
Fundamental	1	3,3	15	45,5	16	25,4
Médio	24	80,0	12	36,4	36	57,1
Universitário	4	13,4	2	6,0	6	9,5
Classe Econômica Brasil³						p=0,454⁴
A2	2	6,7	-	-	2	3,2
B1	-	-	1	3,0	1	1,6
C1	1	3,3	1	3,0	2	3,2
D	17	56,7	10	30,3	27	42,8
E	10	33,3	21	63,7	31	49,2
Ocupações por nível de competência⁵						p=0,222⁶
Nível 4 – profissionais liberais	3	10,0	2	6,1	5	8,0
Nível 3 – técnicos de nível médio	3	10,0	1	3,0	4	6,3
Nível 2a – trabalhadores de serviços administrativos	21	70,0	7	21,2	28	44,4
Nível 2b - trabalhadores de produção, prestação de bens e serviços, trabalho em agropecuária	3	10,0	23	69,7	26	41,3

Notas: ¹ – cor da pele segundo classificação de Fitzpatrick² – comparação de nível de instrução médio aos demais grupos pelo teste χ^2 ³ – classe econômica Brasil determinada segundo os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2010)⁴ – comparação das classes econômicas de maior renda (A2, B1 e C1) às de menor renda (D, E) pelo teste exato de Fisher⁵ - ocupações segundo nível de competência da Classificação Brasileira de Ocupações (Brasil, 2002b)⁶ – comparação dos maiores níveis de competência (3 e 4) ao nível 2 pelo teste exato de Fisher

6.1 Características relativas à tuberculose

De ambos os grupos mais frequentemente participaram pacientes com aglomeração domiciliar constituída por uma a três pessoas (53,3% no grupo base

e 51,5% no grupo psoríase), cujas moradias continham dois a três cômodos (56,7% dentre os do grupo base e 78,8%, dentre os do grupo psoríase). Houve discreto predomínio de aglomeração de quatro ou mais pessoas coabitando com os pacientes do grupo psoríase em moradias com menor número de cômodos que no grupo base (Tabela 2).

As condições de saneamento das moradias de ambos os grupos mais frequentemente abrangiam fornecimento de água encanada, sanitários e esgoto, mas o grupo psoríase referiu menor disponibilidade de saneamento básico, incluindo quatro pacientes em cujas residências não havia fornecimento de água encanada (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição de variáveis relacionadas ao contágio intradomiciliar de tuberculose e condições de saneamento

Variáveis relacionadas ao contágio intradomiciliar da tuberculose e condições de saneamento	Grupos				TOTAL	
	Base		Psoríase			
	n	%	n	%	n	%
<i>Aglomeração domiciliar</i>					p=0,701[†]	
1 a 3 pessoas	16	53,3	17	51,5	33	52,4
4 ou mais	14	46,7	16	48,5	30	47,6
<i>Número de cômodos</i>					p=0,060[†]	
2-3	17	56,7	26	78,8	43	68,2
4-5	13	43,3	7	21,2	20	31,8
<i>Saneamento</i>						
água encanada	0	-	1	3,0	1	1,6
água encanada, banheiro	1	3,3	3	9,1	4	6,3
água encanada, banheiro, esgoto	29	96,7	25	75,8	54	85,8
banheiro, esgoto	0	-	4	12,1	4	6,3

Notas: [†] – Teste χ^2

6.2 Métodos empregados para diagnóstico de tuberculose

Com os métodos diagnósticos empregados no presente trabalho, nenhum dos pacientes de ambos os grupos apresentou alterações à imagem radiográfica de tórax, sugestivas de tuberculose pulmonar.

Os grupos diferenciaram-se quanto à história intradomiciliar de tuberculose, com maior frequência no grupo base (16; 53,3%) quando comparado ao grupo psoríase (5; 15,2%) e essa diferença foi significativa (Tabela 3).

Quanto ao teste de Mantoux, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos psoríase e base que consistiu em um maior número de pacientes reatores do grupo base ($p=0,001$), dentre os quais predominaram os reatores fortes (16; 84,2%) (Tabela 3).

No teste T-SPOT, 50% do grupo base e 33,3% do grupo psoríase foram reatores e essa diferença não foi significativa ($p=0,180$), como também foi semelhante a distribuição dos reatores quanto aos antígenos testados. Em ambos os grupos foi mais frequente a positividade para o antígeno ESAT-6, quando comparado à positividade ao antígeno CFP-10, isolado ou associado ao ESAT-6 (Tabela 3).

Tabela 3 – Métodos empregados para diagnóstico de tuberculose

Métodos empregados para diagnóstico de tuberculose	Grupos				TOTAL	
	Base		Psoríase			
	n	%	n	%	n	%
<i>Telerradiografia de tórax</i>						
Sem alteração	30	100,0	33	100,0	63	100,0
<i>Contato intradomiciliar com tuberculose</i>						$p=0,001^{\dagger}$
Não	14	46,7	28	84,8	42	66,7
Sim	16	53,3	5	15,2	21	33,3
<i>Interpretação do teste de Mantoux</i>						$p=0,001^{\dagger}$
Não reator (0 a 4 mm)	11	36,7	27	81,8	38	60,3
Reator	19	63,3	6	18,2	25	39,7
Reator fraco (5 a 9 mm)	3	15,8	4	66,7	7	28,0
Reator forte (≥ 10 mm)	16	84,2	2	33,3	18	72,0
<i>Teste do T-SPOT.TB</i>						$p=0,180^{\ddagger}$
Não reator	15	50	22	66,7	37	58,7
Reator	15	50	11	33,3	26	41,3
RA (ESAT-6)	8	53,3	5	45,4	13	50,0
RAB (ESAT-6 e CFP-10)	4	21,7	4	36,4	8	30,8
RB (CFP-10)	3	20,0	2	18,2	5	19,2

Notas: † – Teste χ^2 comparando reatores a não reatores

‡ – Teste χ^2 comparando reatores a não reatores

6.3 Relação entre os parâmetros empregados no diagnóstico de tuberculose

Ao investigar a relação entre história de contato intradomiciliar com tuberculose e reação ao PPD, constatou-se que, no grupo base, 62,5% dos pacientes eram reatores ao PPD e tinham história de contato intradomiciliar, percentual que se reduziu a 50%, dentre os pacientes do grupo psoríase. Dentre os integrantes do grupo base, 57,2% negaram contato intradomiciliar e foram não reatores ao PPD, valor que aumentou para 87,1%, no grupo psoríase (Tabela 4).

Não se observou associação significativa entre a história de contato intradomiciliar com tuberculose e reação ao PPD, em ambos os grupos (Tabela 4).

No grupo amostral total, 61,1% dos pacientes reatores ao PPD referiam contato intradomiciliar com tuberculose enquanto que 87,5% dos não reatores ao PPD negaram esse contato. Essas diferenças foram significantes (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das informações de contato intradomiciliar com tuberculose segundo resultados de PPD

Contato intradomiciliar com tuberculose	Resultados de PPD					
	Base[†]		Psoríase[‡]		TOTAL[§]	
	reator	não reator	reator	não reator	reator	não reator
Positivo (n; %)	10 (62,5)	6 (42,8)	1 (50,0)	4 (12,9)	11 (61,1)	5 (12,5)
Negativo (n; %)	6 (37,5)	8 (57,2)	1 (50,0)	27 (87,1)	7 (38,9)	35 (87,5)

Notas: [†] – Teste exato de Fisher; p=0,239

[‡] – Teste exato de Fisher; p=0,284

[§] – Teste exato de Fisher; p<0,001

No Gráfico 1, foi possível identificar que, no grupo psoríase, foram mais frequentes resultados falsos-positivos ao PPD (50%) do que no grupo base (37,5%), ou seja, reatores ao PPD negavam contato intradomiciliar com tuberculose. Obsevou-se, também, que, no grupo psoríase, foi menos frequente (12,9%) teste PPD não reator para pacientes que afirmavam contato

intradomiciliar com tuberculose, quando comparado ao grupo base (42,8%), configurando valores falsos-negativos.

Gráfico 1 – Distribuição das relações entre história de contato intradomiciliar com tuberculose e reação ao PPD

Legenda: A – Grupo psoríase B – Grupo base

Para testar o modelo 1, comparou-se a reatividade do teste T-SPOT.TB ao teste do PPD, considerado como padrão-ouro imperfeito. Identificou-se que, no grupo base, 86,7% dos pacientes reatores ao PPD foram também reatores ao teste T-SPOT.TB, percentual que se reduziu a 9,1%, dentre os pacientes do grupo psoríase. Por outro lado, 80% do grupo base e 95,5% do grupo psoríase foram não reatores a ambos os testes, indicando ausência de tuberculose latente, na condição de admitir o teste do PPD como parâmetro diagnóstico (Tabela 5).

Houve associação significativa entre os resultados do teste T-SPOT.TB e PPD para os pacientes do grupo base, o que não se verificou para aqueles do grupo psoríase (Tabela 5).

Considerando o conjunto geral de pacientes analisados, houve concordância de reatividade para ambos os testes em 53,8% dos pacientes e, de negatividade, em 89,2% dos pacientes. A relação de resultados entre os testes foi significativa (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição das reatividades ao PPD segundo resultados do teste T-SPOT.TB

Teste do PPD	Resultados do teste T-SPOT.TB					
	Base [†]		Psoríase [‡]		TOTAL [§]	
	reator	não reator	reator	não reator	reator	não reator
Reator (n; %)	13 (86,7)	3 (20,0)	1 (9,1)	1 (4,5)	14 (53,8)	4 (10,8)
Não reator (n; %)	2 (13,3)	12 (80,0)	10 (90,9)	21 (95,5)	12 (46,2)	33 (89,2)

Notas: [†] – Teste exato de Fisher; p<0,001

[‡] – Teste exato de Fisher; p=0,562

[§] – Teste χ^2 ; p<0,001

No Gráfico 2, considerando os dados do modelo 1, para o grupo psoríase, observa-se que 90,9% dos pacientes diagnosticados como livres de tuberculose latente ao teste do PPD, foram identificados como tuberculose latente pelo teste T-SPOT.TB, caracterizando resultados falso-positivos. Esse percentual igualou-se a 13,3% no grupo base.

Um paciente psoriásico (4,5%) reator ao teste PPD não teve o diagnóstico de tuberculose latente confirmado pelo teste T-SPOT.TB, configurando resultado falso-negativo, em relação ao teste do PPD. Esse percentual aumentou para 20% dentre os pacientes do grupo base.

Gráfico 2 – Distribuição das relações entre reação ao PPD e ao teste T-SPOT.TB

Legenda: A – Grupo psoríase B – Grupo base

Na Tabela 6, em que estão expressos os resultados das informações de contato intradomiciliar com tuberculose segundo reatividade ao teste T-SPOT.TB, conforme o modelo 2 deste estudo. Pode-se observar que, no grupo base, 73,3% dos pacientes com história de contato intradomiciliar com tuberculose foram reatores ao teste T-SPOT.TB, confirmando a possibilidade de ITBL, enquanto que 66,7% tiveram diagnóstico de ITBL afastado com base na negatividade de contato intradomiciliar, associado à negatividade do teste T-SPOT.TB. Essas associações se mostraram estatisticamente significantes.

No grupo psoríase, considerando contato intradomiciliar com tuberculose como padrão-ouro imperfeito para diagnóstico de ITBL, 27,3% puderam ser identificados como positivos e para 90,9%, esse diagnóstico foi afastado com base na negatividade do contato intradomiciliar, associado à não reatividade do teste T-SPOT.TB. Essas associações não mostraram significância (Tabela 6).

No conjunto geral de pacientes, com base nesses dois parâmetros, 53,8% dos pacientes tinham diagnóstico de ITBL, enquanto que para 81,1% o diagnóstico foi afastado devido a terem negado contato intradomiciliar com tuberculose, apresentando negatividade ao teste T-SPOT.TB, associação com significância estatística (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição das informações de contato intradomiciliar com tuberculose segundo resultados do teste T-SPOT.TB

Contato intradomiciliar com tuberculose	Resultados do teste T-SPOT.TB					
	Base [†]		Psoríase [‡]		TOTAL [§]	
	reator	não reator	reator	não reator	reator	não reator
Positivo (n; %)	11 (73,3)	5 (33,3)	3 (27,3)	2 (9,1)	14 (53,8)	7 (18,9)
Negativo (n; %)	4 (26,7)	10 (66,7)	8 (72,7)	20 (90,9)	12 (46,2)	30 (81,1)

Notas: [†] – Teste exato de Fisher; p=0,033

[‡] – Teste exato de Fisher; p=0,193

[§] – Teste χ^2 ; p=0,004

No Gráfico 3, para o modelo 2, no grupo psoríase, 72,7% dos resultados do teste T-SPOT.TB foram falsos-positivos em relação ao contato intradomiciliar, indicando que pacientes sem história de contato intradomiciliar com tuberculose tinham diagnóstico de ITBL firmado com base na positividade do teste T-SPOT.TB, percentual que se reduziu a 26,7% no grupo base.

Partindo do pressuposto que o contato intradomiciliar com tuberculose é considerado parâmetro diagnóstico para ITBL, 2 (9,1%) pacientes psoriásicos, que afirmavam esse contato, não se mostraram reatores ao teste T-SPOT.TB, configurando resultado falso-negativo do teste e não confirmando diagnóstico de ITBL. Esse percentual de falsos-negativos aumentou para 33,3% no grupo base.

Gráfico 3 – Distribuição das relações entre reação ao PPD e ao teste T-SPOT.TB

Legenda: A – Grupo psoríase B – Grupo base

Na Tabela 7, estão expressos os resultados do modelo 3, no qual admitiu-se a associação entre reatividade ao teste do PPD e história positiva de contato intradomiciliar com tuberculose, como padrão-ouro imperfeito para diagnóstico de ITBL, para avaliar o teste T-SPOT.TB.

Dentre os pacientes do grupo base, 60% tiveram diagnóstico de ITBL, por apresentarem reatividade ao teste do PPD, história de contato intradomiciliar com tuberculose e reatividade ao teste T-SPOT.TB, ao passo que 53,3% tiveram este

diagnóstico afastado pela concomitância de ausência de reatividade aos testes PPD e T-SPOT.TB com ou sem história de contato intradomiciliar.

No grupo psoríase, admitindo o modelo 3, nem um paciente tinha diagnóstico de ITBL e 63,3% tinham ausência de infecção tuberculosa latente já que se mostraram não reatores ao teste do PPD e do T-SPOT.TB, com ou sem contato intradomiciliar com tuberculose. Essas associações foram significantes (Tabela 7).

Considerando conjuntamente os pacientes dos grupos psoríase e base, 34,6% tinham diagnóstico de ITBL firmado pela concordância da reatividade ao teste T-SPOT.TB com os padrões do modelo 3, ao passo que para 59,6%, esse diagnóstico pode ser afastado já que a concordância foi identificada pela não reatividade, ou seja, associavam-se não reatividade ao PPD ou negação de história de contato intradomiciliar com tuberculose, à negatividade ao teste T-SPOT.TB. Não houve significância nessa associação (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição da reatividade ao PPD e das informações de contato intradomiciliar com tuberculose segundo resultados do teste T-SPOT.TB

PPD e contato intradomiciliar	Base[†]		Resultados de T-SPOT.TB Psoríase[‡]		TOTAL[§]	
	reator	não reator	reator	não reator	reator	não reator
Reator com contato + (n; %)	9 (60,0)	7 (46,7)	0 (0,0)	12 (36,4)	9 (34,6)	19 (40,4)
Não reator ou contato - (n; %)	6 (40,0)	8 (53,3)	11 (100,0)	20 (63,6)	17 (65,4)	28 (59,6)

Notas: [†] – Teste exato de Fisher; p=0,358

[‡] - Teste exato de Fisher; p=0,015

[§] - Teste χ^2 ; p=0,625

Observados os pressupostos do modelo 3, 100% dos pacientes psoriásicos tinham diagnóstico de ITBL firmado com base na reatividade ao teste T-SPOT.TB, porém não confirmado pela reatividade ao teste do PPD ou pela história de contato intradomiciliar com tuberculose, considerados padrões-ouro imperfeitos, constituindo, portanto, resultados falsos-positivos. No grupo base, este percentual igualou-se a 40% (Gráfico 4).

Por outro lado, no grupo psoríase, 36,4% tinham diagnóstico de ITBL firmado pela reatividade ao PPD associada ao contato intradomiciliar com tuberculose, mas não confirmado pela positividade ao teste T-SPOT.TB, considerado então como resultado falso-negativo. Para o grupo base, esse percentual igualou-se a 46,7%.

Observe-se que, nos três modelos testados, o percentual de resultados falsos-negativos foi sempre maior no grupo base que no grupo psoríase, enquanto que os falsos-positivos foram mais frequentes no grupo psoríase, em relação aos padrões-ouro admitidos em cada modelo.

Gráfico 4 – Distribuição das relações entre reação ao PPD associada à história de contato intradomiciliar com tuberculose e resultado do teste T-SPOT.TB

Legenda: A – Grupo psoríase B – Grupo base

6.4 Parâmetros de acurácia do teste T-SPOT.TB nos modelos propostos

Na Tabela 8, estão expressos os parâmetros de acurácia da relação entre reatividade ao PPD e contato intradomiciliar, considerados como padrões-ouro

imperfeitos para diagnóstico de tuberculose latente, e teste T-SPOT.TB, nos três modelos de análise.

Ao admitir à reatividade ao teste do PPD como indicativo de ITBL, em relação à positividade de contato intradomiciliar com tuberculose, o que caracteriza sensibilidade do teste, identificou-se que, no grupo base, 62,5% dos pacientes com teste do PPD reativo tinham contato intradomiciliar com tuberculose, contra 50% do grupo psoríase.

Empregando a mesma linha de raciocínio para o modelo 1, no qual se admitiu a reatividade ao teste PPD como diagnóstico de ITBL, no grupo psoríase, para 9,1% dos pacientes, esse diagnóstico, firmado pelo T-SPOT.TB, concordava com o padrão-ouro imperfeito, percentual menor que os 86,7% do grupo base.

No modelo 2, para o qual o diagnóstico de ITBL seria firmado pela positividade de contato intradomiciliar com tuberculose, 27,3% dos pacientes do grupo psoríase tiveram diagnóstico concordante, com base no teste T-SPOT.TB, percentual menor que os 73,3% do grupo base.

No modelo 3, admitindo que o diagnóstico de ITBL seria firmado pela concomitância da reatividade ao teste do PPD com contato intradomiciliar com tuberculose, o teste T-SPOT.TB teve sensibilidade de zero por cento no grupo psoríase, enquanto, no grupo base, 60% dos pacientes tiveram diagnóstico de ITBL firmado pelo teste T-SPOT.TB, concordando com o padrão-ouro imperfeito do modelo. Observe-se que, na análise da sensibilidade, para qualquer dos modelos admitidos, os valores do grupo base foram sempre maiores que os do grupo psoríase.

Considerando que a especificidade representa a probabilidade do teste T-SPOT.TB fornecer um resultado negativo para ITBL para indivíduos considerados livres da doença pelos padrões assumidos em cada um dos modelos, o teste T-SPOT.TB diagnosticou livres de doença 95,5% os pacientes do grupo psoríase, concordando com o teste do PPD; 60%, concordando com positividade do contato intradomiciliar com tuberculose e 62,5% dos pacientes diagnosticados pela concomitância de reatividade ao teste do PPD e contato intradomiciliar com

tuberculose. No grupo base esses valores igualaram-se a 80%, 68,8% e 53,3%, respectivamente.

Ressalte-se que, com exceção do modelo 2, a especificidade do teste T-SPOT.TB foi maior no grupo psoríase que no grupo base.

Quanto ao valor preditivo positivo, que representa a probabilidade de pacientes diagnosticados como infecção tuberculosa latente pelo contato intradomiciliar com tuberculose serem reatores ao teste do PPD, identificou-se que, no grupo psoríase, 20% foram identificados por esse teste, enquanto que 62,5% do grupo base tiveram a coincidência de diagnóstico.

Ao admitir a probabilidade de pacientes diagnosticados pelo padrão-ouro imperfeito de cada um dos três modelos propostos serem reatores ao teste T-SPOT.TB, no modelo 1, para o grupo psoríase, o valor preditivo positivo igualou-se a 50%, contrapondo-se aos 81,3% do grupo base. No modelo 2, o T-SPOT.TB concordou com diagnóstico positivo de ITBL pelo padrão contato intradomiciliar com tuberculose em 71,4%, no grupo psoríase, tal como ocorreu no grupo base. No modelo 3, assumindo os diagnósticos de ITBL pela associação entre reatividade ao teste do PPD e positividade do contato intradomiciliar com tuberculose, o teste T-SPOT.TB não apresentou concordância com o padrão-ouro imperfeito para pacientes psoriásicos, ao passo que concordou em 56,3% dos pacientes do grupo base.

Notou-se que independente do modelo adotado, o valor preditivo positivo do teste T-SPOT.TB foi maior no grupo base do que no grupo psoríase.

Da avaliação da probabilidade de o teste T-SPOT.TB fornecer diagnóstico de ausência de ITBL concordante com o padrão-ouro imperfeito de cada modelo, dentre os pacientes considerados não doentes por esse padrão, caracterizando valor preditivo negativo, foi possível verificar que, no grupo psoríase, a concordância da ausência de ITBL foi menor que a do grupo base, no modelo 1 (67,7% contra 85,7%), igual ao do grupo base no modelo 2 (71,4%), e maior que a do grupo base, no modelo 3 (64,5% contra 57,1%).

Ao comparar os grupos psoríase e base quanto ao valor preditivo negativo do teste do PPD, admitindo o diagnóstico de ITBL firmado pelo contato intradomiciliar com tuberculose, observou-se um valor mais alto no grupo de pacientes psoriásicos (96,4% contra 57,1% no grupo base).

Avaliando à associação entre os padrões-ouro imperfeitos, admitidos em cada um dos modelos propostos, com a reatividade ao teste T-SPOT.TB, por meio do *Odds Ratio*, com o qual foi estratificado o risco segundo critério de presença de ITBL, observou-se que houve significância apenas no grupo base para o modelo 1, representando um risco 26 vezes maior desses pacientes terem diagnóstico de ITBL firmado pelo T-SPOT.TB concordante com o teste do PPD (OR=26,0; IC95% 2,85-337,72), porém com intervalo de confiança indicativo de limites imprecisos.

Os valores do coeficiente Kappa para cada um dos modelos, segundo grupo de análise, permitiram identificar uma concordância significativa de diagnóstico de ITBL maior que a probabilidade esperada apenas por chance, no modelo 1, para o grupo psoríase, categorizada como substancial, e no modelo 2, categorizada como moderada, nos dois casos maior que os valores obtidos para o grupo base.

Considerando que a diferença entre o grupo psoríase e o grupo base foi o diagnóstico de psoríase, a partir da comparação entre o OR geral bruto dos grupos com o OR ajustado pelo teste de *Mantel-Haenszel* identificou-se que o modelo 1, assumindo o teste do PPD como padrão-ouro imperfeito para diagnóstico de ITBL mostrou ser melhor do que os outros dois modelos, porque nele à associação do diagnóstico foi reforçada pelo ajuste do OR, mantendo a significância estatística, ou seja, após retirada da possível influência do viés de diferenciação por meio da correção do *Odds Ratio* pelo teste de *Mantel-Haenszel*. No modelo 2, embora tenha havido significância, com a correção houve redução do OR.

Tabela 8 – Parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, Odds Ratio e Kappa da relação PPD e contato intradomiciliar e dos modelos propostos de avaliação do teste T-SPOT.TB

Parâmetros de acurácia	PPD x Contato intradomiciliar		Modelo 1 (T-SPOT.TB x PPD)		Modelo 2 (T-SPOT.TB x Contato intradomiciliar)		Modelo 3 (T-SPOT.TB x PPD+ e contato+)	
	Psoríase	Base	Psoríase	Base	Psoríase	Base	Psoríase	Base
Sensibilidade	50,0 (2,7-97,3)	62,5 (35,9-83,7)	9,1 (0,5-42,9)	86,7 (58,4-97,7)	27,3 (7,3-60,7)	73,3 (44,8-91,1)	0,0 (0,0-32,1)	60,0 (32,9-82,5)
Especificidade	87,1 (69,2-95,8)	57,1 (29,6-81,2)	95,5 (75,1-99,8)	80,0 (51,4-94,7)	60,0 (17,0-92,7)	68,8 (41,5-87,9)	62,5 (43,7-78,3)	53,3 (27,4-77,7)
Valor Preditivo Positivo	20,0 (1,1-70,1)	62,5 (35,9-83,7)	50,0 (2,7-97,3)	81,3 (53,7-95,0)	60,0 (17,0-92,7)	68,8 (41,5-87,9)	0,0 (0,0-30,1)	56,3 (30,6-79,2)
Valor Preditivo Negativo	96,4 (79,8-99,8)	57,1 (29,6-81,2)	67,7 (48,5-82,7)	85,7 (56,2-97,5)	71,4 (51,1-86,0)	71,4 (42,0-90,4)	64,5 (45,4-80,2)	57,1 (29,6-81,2)
Odds Ratio	6,75 (0,0 – 328,4*)	2,22 (0,41-12,65)	2,1 (0,0-87,80*)	26,0 (2,85-337,72*)	3,75 (0,39-41,30)	5,50 (0,91-37,28)	0,00 (0,00-0,96)	1,71 (0,32-9,46)
p	0,284	0,478	0,562	<0,001	0,193	0,031	0,019	0,714
Kappa	0,196	0,218	0,667	0,057	0,400	0,210	0,133	- 0,364
p	0,141	0,078	<0,001	0,303	0,014	0,085	0,232	0,992
OR geral bruto	5,50		9,63		5,00		0,78	
OR-MH	2,64		11,60		4,76		0,54	
IC 95% [‡]	0,58 – 13,04		2,28 – 104,41		1,21 – 19,70		0,15 – 1,83	
p	0,259		0,002		0,024		0,409	

Notas: [†] – OR ponderado *Mantel-Haenszel*[‡] - Intervalo de confiança de Cornfield a 95%

7 DISCUSSÃO

A discussão dos resultados dessa pesquisa apontou para a possibilidade do uso do T-SPOT.TB no diagnóstico da tuberculose latente, cuja importância transcende a do próprio diagnóstico, uma vez que sua negatificação, para os pacientes com psoríase, significa a possibilidade do uso de uma terapêutica que pode lhes assegurar melhor qualidade de vida, sua reinserção na sociedade e em sua rotina de vida (Boshle et al., 2006).

Todas as pesquisas de qualidade de vida de pacientes com psoríase, independente do país em que ocorreram, são unânimes nas conclusões de que aquém das comorbidades que a acompanham ou da própria corte de sintomas e sinais que a doença desencadeia, está a perda da liberdade de ser aceito como pessoa. A doença, ao comprometer seriamente a imagem corporal do paciente, lhe rouba o reconhecimento e lhe infringe o sofrimento de ser classificado por seus pares como um doente, no sentido mais pejorativo do termo (Aghael et al., 2009; Gelfand et al., 2004). Os níveis de rejeição referidos pelos pesquisados ultrapassa o percentual de 79%, quando tentam frequentar espaços públicos como academia, cabeleireiro, centros de compra. A isto, soma-se o fato de que o próprio estresse pode comprometer as respostas imunológicas do paciente, agravando o quadro (Krueger et al., 2001).

Para um dermatologista, o fato de as doenças da pele comprometerem a imagem corporal do paciente não é inusitado e a psoríase está incluída nessa rotina segundo dados da *National Psoriasis Foundation*, ao pesquisar 18.000 dermatologistas. Ainda que assim seja, a qualidade de vida dos pacientes com psoríase não deve ser relegada a segundo plano. Já se questiona a importância dessa perda, sugerindo que a avaliação da qualidade de vida componha o PASI e se torne um dos elementos a guiar a decisão médica da instituição do tratamento

com imunobiológicos, o que tem sido tentado com o emprego do *Salford Psoriasis Index* ao considerar a incapacidade psicossocial (Boshle et al., 2006).

Na presente pesquisa, a investigação da qualidade de vida dos pacientes foge dos objetivos propostos, mas sua ausência pode ser considerada uma oportunidade perdida, no sentido de prestar uma assistência médica concordante com o que se tem preconizado no mundo.

Quanto aos resultados da comparação entre o T-SPOT.TB e o teste do PPD, a identificação de baixa sensibilidade e alta especificidade divergiu de outros trabalhos, cujas conclusões apontaram para alta sensibilidade e alta especificidade (Dinnes et al., 2007, Girardi, Angeletti, Puroi, 2009, Hill et al., 2008, Marques et al., 2009). No entanto duas considerações de ordem clínica parecem pertinentes e se constituem em dois lados de uma mesma moeda.

Por um lado, Hill et al., em 2006, no Gambia, contrariamente ao que a literatura consagrava, encontraram alta sensibilidade e especificidade do teste do PPD no diagnóstico de primo-infecção por *M. tuberculosis* e justificaram esses resultados pela alta prevalência da doença no local e pelo baixo nível socioeconômico da população, vivendo em condições de condição higiênica pobre.

Por outro lado, diversos autores (Hill et al., 2005, Keane, 2005, Laffitte et al., 2009) alertaram para o fato de que tanto a infecção latente é mais prevalente em países em desenvolvimento, quanto há a possibilidade de fatores socioeconômicos e demográficos interferirem na resposta imunológica dos indivíduos.

Considerando que a infecção latente, antecedendo o início do tratamento com imunobiológico, é um processo imunologicamente controlado, parece plausível supor que a grande valia dos novos testes diagnósticos deve ser a alta especificidade, identificando os casos verdadeiros negativos e permitindo que o tratamento com imunobiológicos seja iniciado. Analogamente, evitará também que se institua um tratamento para infecção por tuberculose latente em um paciente para o qual a terapêutica não está indicada.

Um argumento que parece ter força, além desses já apresentados, consiste na comprovação de que o tratamento com isoniazida não previne o desencadeamento da tuberculose latente em 100% dos casos (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009), mesmo que se adote o algoritmo de diagnóstico proposto para a instituição dos imunobiológicos (Gottlieb, Dann, 2009).

Pode-se supor, com respaldo nessas argumentações, que o início do tratamento com imunobiológicos associado à melhoria do quadro clínico e da qualidade de vida pode, ainda que indiretamente, reduzir o risco do desencadeamento da tuberculose nesses pacientes, suposição essa que só poderá ter sua confirmação a partir de estudos com grandes amostras e em longo prazo.

Considerando os três modelos adotados para diagnóstico de ITBL e avaliação do T-SPOT.TB, os melhores resultados foram obtidos no modelo 1, considerando o teste do PPD como padrão. Este foi o único em que houve alta concordância de diagnóstico, avaliada pelo coeficiente Kappa e aumento do *Odds Ratio* ajustado. Esse resultado suscitou alguns questionamentos para os quais não se encontrou resposta nos trabalhos consultados.

A *American Thoracic Society* (2000) toma como parâmetro diagnóstico de infecção latente a positividade do PPD, mas não comenta a negatividade, fazendo supor que o teste do PPD presta-se a caracterizar os casos nos quais o comprometimento imunológico já se instalou e a latência foi rompida, de tal sorte que as proteínas liberadas pelo *M. tuberculosis* atingem uma concentração capaz de ser detectada pelo teste. No entanto uma das ressalvas feita ao teste do PPD é sua baixa especificidade, fazendo com que pacientes sejam submetidos a tratamento com base em um critério frágil (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009).

Pode-se aventar a hipótese de que a associação do T-SPOT.TB com o teste do PPD poderá melhorar a acurácia diagnóstica. Não se encontrou estudo

investigando tal hipótese, talvez porque o ponto de partida de todas as pesquisas é admitir o teste do PPD como padrão.

A *American Thoracic Society* (2000) e a Sociedade Brasileira de Dermatologia (2009), em consonância com as publicações mais recentes de consenso sobre a conduta para instituição do tratamento com imunobiológicos a pacientes com doenças imunológicas célula-mediadas (CDC, 2005, Smith et al., 2005) admitem o contágio intradomiciliar como fator de risco para tuberculose latente, ao mesmo tempo em que ponderam que maior carga bacteriana pode desencadear uma resposta imunológica competente para manter a infecção em latência. Essa consideração pode ser importante ao identificar que o Brasil e, em especial o estado de Pernambuco, são marcados por alta incidência e alta prevalência de tuberculose-doença, tanto assim que na amostra analisada, 53,3% dos integrantes do grupo base e 15,2% dos pacientes com psoríase referiram contato intradomiciliar com tuberculose (Brasil, 2009c, WHO, 2010).

Os resultados da comparação entre T-SPOT.TB com os modelos propostos podem estar confirmando o estado de parcial anergia ou de depleção da competência imunológica dos pacientes psoriásicos, comparados ao grupo base, fato largamente comprovado pelos estudos nacionais e internacionais (Marques et al., 2009, van de Kerkhof, Schalkwijk, 2007).

Ainda que se admita a baixa sensibilidade do T-SPOT.TB, quando comparado ao teste do PPD, há também que se levar em conta ser um teste não invasivo, portanto cujo resultado não se encontra afetado por uma hiperreatividade da pele avaliada.

O teste do PPD requer a inoculação intradérmica do derivado protéico, ato que pode desencadear uma lesão de psoríase, em virtude do fenômeno Koebner, o que se converte em fator de confundimento na leitura da positividade da reação. Também pode haver um erro de leitura desse exame, por parte do avaliador, já que o acometimento do indivíduo por múltiplas lesões psoriásicas não só dificulta a escolha da área a ser inoculada, como pode mascarar uma reação negativa, considerada positiva conseqüente às altas concentrações de TNF e de INF- γ .

verificadas nesses indivíduos. Esses dois inconvenientes o teste T-SPOT.TB não apresenta, já que o sistema de positividade é avaliado em nível celular e o ato de punção para coleta do sangue não é computado no resultado final.

A incompetência da atividade de linfócitos T de memória nos pacientes com psoríase, cuja integridade é essencial para a obtenção de resultados fidedignos no teste do PPD, aponta para a fragilidade desse padrão no diagnóstico de ITBL.

A diferença verificada na distribuição de gênero entre os grupos psoríase e base pareceu se dever tanto a aspectos próprios de enfermidades dermatológicas como a um componente sociocultural. Dentre os diagnósticos firmados em pacientes do grupo base, estiveram queratose pilar, infecções fúngicas, como tinha e candidíase, bacterianas, dentre as quais intertrigo e osteofoliculite, doenças essas sem predomínio de gênero. No entanto também foram detectados casos de fotoenvelhecimento, acne e melasma, que determinam alteração da imagem corporal, mais valorizada por pacientes do sexo feminino, do que pode ter derivado sua predominância no grupo base.

No grupo psoríase, o predomínio de pacientes do sexo masculino pareceu corroborar os achados da coorte de base populacional de Icen et al. (2009), na qual a doença foi mais freqüente entre os homens. Mesmo assim, é importante ressaltar a existência de uma razão de gênero de aproximadamente 1:1 masculino:feminino (van de Kerkhof, Schlikwijk, 2007) e que, no Brasil, não há pesquisas epidemiológicas sobre prevalência da psoríase (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009).

Embora a idade média do grupo psoríase tenha sido maior que a dos pacientes do grupo base, distribuindo-as segundo sexo, foi possível constatar que a média de idade e de tempo de doença entre os homens, classificados no grupo psoríase, foi menor que a das mulheres. Parece adequado supor que o comprometimento da imagem corporal pode ter interferido também nas atividades laborais, contribuindo para uma busca mais precoce da atenção médica.

A distribuição etária do grupo psoríase, com presença de uma amplitude de 41 anos, portanto maior que a amplitude de idade do grupo base, a qual se igualou a 32 anos, pode ter derivado das características do presente estudo e da epidemiologia da própria psoríase. Ao eleger pacientes com psoríase nas formas moderada ou grave, com tempo de doença médio de $10,3 \pm 1,7$ anos, foram contemplados os dois picos de idade de primeiros sintomas, ou seja, 20 a 30 anos e 50 a 60 anos.

Por outro lado, essa constatação pareceu reforçar a importância do presente estudo. Considerando que a psoríase é uma doença de longa duração e progressiva, que se acompanha de diversas comorbidades, a média etária de 42 anos deve ser valorizada, justificando a instituição precoce de uma terapêutica mais direcionada aos aspectos imunológicos da doença.

Analogamente, o predomínio de pacientes com fototipos I a III no grupo psoríase, em relação ao grupo base, pode ser atribuído à epidemiologia da enfermidade. Icen et al., em 2009, em uma coorte de base populacional para determinação da incidência da psoríase, compreendendo o período de 1970 a 2000, comprovaram predomínio em indivíduos de fototipos mais claros.

No que se referiu ao grau de instrução dos pacientes desse estudo, a maior frequência de iletrados funcionais e sujeitos com nível fundamental no grupo psoríase, pareceu refletir melhor o nível educacional dos habitantes da cidade do Recife do que o grupo base. O Estudo Brasileiro sobre Analfabetismo, publicado pelo Ministério da Educação, em 2003, informa que 37,6% dos maiores de 15 anos de idade eram analfabetos funcionais, em 2001 (Brasil, 2009b). O Relatório do Instituto Nacional de Alfabetismo, em 2009, alertava que 54% dos indivíduos nessa mesma faixa etária, que haviam cursado até quarta série do ensino fundamental, eram analfabetos funcionais, assim como 28% daqueles com ensino fundamental completo (Brasil, 2009a).

A importância da constatação de que 57,6% dos pacientes com psoríase tinham nível de instrução até ensino fundamental, diante da realidade exposta pelos três estudos citados, reside no fato de que, para eles, serem portadores de

psoríase é um sofrimento ainda maior, dadas as dificuldades de conseguir agendamento de consulta com especialista e, em o fazendo, compreender as explicações e as orientações que lhes são fornecidas. O relatório do Instituto de Pesquisas Econômicas (Tafner, 2006) refere-se a pessoas de baixa renda e baixo nível de instrução como tutelados, tais são as dificuldades com que se deparam em um mundo letrado, para permanência no mercado de trabalho e segurança de qualidade de vida.

É nesse contexto que se compreende melhor o impacto social da psoríase, já que as lesões impossibilitam ou dificultam o exercício das atividades laborais e a manutenção do indivíduo no mercado de trabalho, ainda mais quando se considera que os pacientes do grupo psoríase exerciam ocupações com baixo nível de competência. A possibilidade de disponibilizar diagnóstico e tratamento especializado em psoríase em um serviço público pode ganhar maior importância se esses pacientes puderem ter acesso a medicações com possibilidade de controle prolongado da doença.

Vale salientar que, no grupo base, foram incluídos profissionais de saúde que trabalhavam no ambulatório de Dermatologia, do que derivou maior frequência de indivíduos com ensino médio ou universitário.

Além da limitação de não considerar a qualidade de vida dos pacientes, este estudo deve ter seus resultados analisados com cautela. O pequeno tamanho amostral e a técnica de amostragem por conveniência, sem dúvida, limitaram seu valor. Em um país com baixo poder aquisitivo, que não dispõe de laboratórios com capacidade de assumir os custos de exames caros, foi necessário ao pesquisador a limitação do tamanho amostral.

Esse aspecto negativo do T-SPOT.TB, assim como do Quantiferon[®], foi relatado pelo CDC, na publicação de 2005, quando os especialistas julgaram o alto custo do exame um fator de impedimento para sua utilização em larga escala, especialmente nos países em desenvolvimento, os quais respondem pela maior incidência, mortalidade e prevalência de tuberculose.

Há que se considerar adicionalmente não se ter procedido ao pareamento dos grupos por idade e sexo, procedimento que poderia conferir melhor qualidade metodológica a este estudo. Esta conduta não foi adotada em virtude do poder econômico dos pacientes ser de tal sorte baixa, que, mesmo para leitura do teste do PPD, houve a necessidade de alertar o paciente da importância de seu comparecimento no local do estudo, uma vez que esse deslocamento consumia parte dos poucos recursos de que eles dispunham para sua sobrevivência.

Duas certezas nasceram com essa pesquisa. Em primeiro lugar, que o teste T-SPOT.TB pode não apresentar a acurácia que se deseja, mas foi e está sendo um instrumento relevante no arsenal escasso de que se dispõe para o diagnóstico da tuberculose latente e, assim, deve ser valorizado, ainda mais para pacientes com psoríase.

A segunda certeza foi o desafio que ainda hoje representam o diagnóstico da tuberculose e o tratamento da psoríase. Constituem dois terrenos de incertezas e de pesquisas, para que se conheça mais sobre as doenças e as possibilidades de resgatar a saúde desses pacientes.

No entanto, segundo Laffitte et al. (2009), deve ser considerado risco da ocorrência da tuberculose em doentes sob terapia anti-TNF, mesmo quando a tuberculose latente foi amplamente investigada e diagnosticada, sendo corretamente tratada.

8 CONCLUSÕES

Com base nos objetivos propostos para este estudo, foi possível concluir que o teste T-SPOT.TB apresentou alta especificidade, quando comparado ao teste do PPD, podendo ser útil no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase.

Tanto a sensibilidade quanto a especificidade do teste T-SPOT.TB diminuíram quando se considerou como padrão diagnóstico o contato intradomiciliar com tuberculose-doença, podendo indicar a fragilidade desse último padrão para diagnóstico de latência.

Essa conclusão, embora ainda necessite de estudos com amostras maiores para que se obtenham dados capazes de formar nível de evidência, mostrou-se sobre maneira importante e essa importância consubstanciou-se na avaliação subjetiva feita pelos sujeitos do grupo psoríase ao vislumbrarem a possibilidade de uso de uma medicação que lhes melhorassem a qualidade de vida, mantendo a doença sob controle.

Na medida em que o teste T-SPOT.TB parece possibilitar um diagnóstico mais acurado da ITBL e, assim, o início da terapia com imunobiológicos, esses resultados mostram-se promissores para os pacientes.

Embora não se tenha nível de evidência quanto ao teste T-SPOT.TB para diagnóstico de infecção por tuberculose latente, percebe-se uma tendência mundial se delineando para inclusão do teste nos fluxogramas de diagnóstico de tuberculose latente, o que, embora esteja indicado pelo CDC, ainda não se configurou como recomendação pelo alto custo do exame.

9 REFERÊNCIAS

Aghael S, Moradi A, Ardekan S. Impact of psoriasis on quality of life in Iran. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:220.

Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record CO. Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:391-399.

Akay A, Pekcanlar A, Bozdogan KE, Allutur I, Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;16:347-352.

Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1354-1358.

Ali MF, Salah M, Rafea M, Saleh N. Liposomal methotrexate hydrogel for treatment of localized psoriasis: preparation, characterization and laser targeting. *Med Sci Monit*. 2008;14(12):166-74.

Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2005;124:103-106.

Alonso TA, Pepe MS. Assessing the accuracy of a new diagnostic test when a gold standard does not exist. *UW Biostatistics Paper Series*. University of Washington. Paper 156. 1998.

Al-Orainey IO. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? *Ann Thoracic Med*. 2009;4(1):5-9.

Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther*. 2009;22:431-440.

American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1376-1395.

Andersen P, Munk ME, Pollock, JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000;356:1099-1104.

Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Romdhane F, Bouuughattas, NA, Chakroun, M. Adverse effects of antitubercular drugs: epidemiology, mechanisms, and patient management. *Med Mal Infect*. 2007;37:253-261.

Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2003;120:627-632.

Barisic-Drusko V, Paljan D, Kansky A, Vujasinovic S. Prevalence of psoriasis in Croatia. *Acta Derm Venereol*. 1989;146:178-179.

Barnes PF. Diagnosis latent tuberculosis infection: turning glitter to gold. *Am J Resp Crit Care Med*. 2004;170:5-6.

Bass JB Jr. How good is the tuberculin skin test? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:797-798.

Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(17):4-12.

Bay ML, Lehrer A, Bressanelli A, Morini J, Bottasso O, Stanford J. Psoriasis patients have T-cells with reduced responsiveness to common mycobacterial antigens. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1998;21(1):65-70.

Bean AG. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis*

infection which is not compensated for by lymphotoxin. J Immunol. 1999;162:3504-3511.

Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. Health Quality Life Outcomes. 2006;4:35.

Bierrenbach AL, Gomes ABF, Noronha EF, Souza MFM. Tuberculosis incidence and cure rates, Brazil, 2000-2004. Rev Saude Publica. 2007;41(Suppl.1):24-33.

Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Rheum Dis. 2009;68:1177-1183

Bowden DW, Rudock M, Ziegler J, Lehtinen AB, Xu J, Wagenknecht LE, et al. Coincident linkage of type 2 diabetes, metabolic syndrome and measures of cardiovascular disease in a genome scan of the diabetes heart study. Diabetes. 2006;55(7):1985-1994.

Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. Acta Derm Venereol. 1981;61:344-346.

Brasil. INAF. Instituto Nacional de Alfabetismo Funcional. Indicador de alfabetismo funcional: principais resultados. Instituto Paulo Montenegro, 2009c.

Brasil. Ministério da Educação. Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Mapa do analfabetismo no Brasil, 2009b. p. 17.

Brasil. Ministério da Saúde Normas e procedimentos na abordagem do abuso de drogas. Brasília; Ministério da Saúde, 1991. 41p.

Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Eletrônico Epidemiológico, 2009a. Ano 9. n. 2.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Controle da Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5nd ed. Rio de Janeiro: FUNASA/ CRPHF/ SBPT, 2002a. 236p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Classificação Brasileira de Ocupações (CBO). Identificação das ocupações no mercado de trabalho, para fins classificatórios junto aos registros administrativos e domiciliares. Instituída por portaria ministerial nº. 397 de 9 de outubro de 2002b.

Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.

Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. Tuberculosis Specific Interferon Gamma test. *Respir Res.* 2006;7:56.

Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL 23R) and its ligand (IL 12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007;122:201-206.

Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007;80:273-290.

Castelo Filho A, Kritski AL, Barreto AW, Lemos ACM, Ruffino Netto A, Guimarães CA, et al. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol* 2004;30(supl 1):S2-S56.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigations of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. Guidelines for using the

quanti-FERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States. 2005;54(RR15).

Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimm*. 2009;1-8.

Chang M, Li Y, Yan C, Callis-Duffin KP, Matsunami N, Garcia VE, et al. Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis IL13 association with psoriasis. *Genes Immun*. 2008;9:176-181.

Chang YT, Chen TJ, Liu PC, Chen YC, Chen YJ, Huang YL, et al. Epidemiological study of psoriasis in the national health insurance database in Taiwan. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:262-266.

Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T-cells. *AIDS*. 2002;16:2285-2293.

Chomarat P, Dantin C, Bennett L, Banchereau J, Palucka AK. TNF skews monocyte differentiation from macrophages to dendritic cells. *J Immunol*. 2003;171:2262-2269.

Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):443-446.

Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne DY, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Dermatol Venereol*. 2007;87:506-509.

Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol*. 2008;216:152-155.

Das RP, Jain AK, Ramesh V. Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2009;54(1):7-12.

Das SK, Elbein SC. The search for type 2 diabetes susceptibility loci: the

Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J*. 2007;30(2):321-332.

Ding T, Deighton C. Complications of anti-TNF therapeutics. *Future Rheumatol*. 2007;2(6):587-597.

Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess*. 2007;11(3):1-200.

Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction (GRAPPA 2007). *J Rheumatol*. 2008;35(7):1449-1453.

Ehlers S, Kutsch S, Ehlers EM, Benini J, Pfeffer K. Lethal Granuloma disintegration in mycobacteria-infected TNFRp55^{-/-} mice is dependent on T cells and IL-12. *J Immunol*. 2000;165:483-492.

Elliott M, Maini R, Feldmann M, Kalden J, Antoni C, Smolen J, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis, *Lancet*. 1994;344:1105-1110.

Eriksen KW, Lovato P, Skov L, Krejsgaard T, Kaltoft K, Geisler C, Ødum N. Increased sensitivity to interferon-alpha in psoriatic T cells. *Invest Dermatol*. 2005;125(5):936-44.

Falk ES, Vandbakk O. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derma Venereol*. 1993;182:6-9.

Farber EM, Nall ML. Epidemiology: natural history and genetics. In: Roenigk HH, Maibach HI (eds.). *Psoriasis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, 1998. p. 107-157.

Farber EM, Nall ML. The natural history of 5600 patients. *Dermatol.* 1974;148:1-18.

Fayers PMD. *Quality of life. Assessment, analysis and interpretation.* Chichester: John Wiley, 2000.

Feldmann M, Steinman L., Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. *Nature.* 2005;435:612-619.

Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project; phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:20-23.

Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet.* 2006;367:1328-1334.

Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995;132:236-244.

Fraser-Smith N, Koszycki D, Swenson JR, Baker B, van Zyl LT, Laliberté MA, et al. Design and rationale for a randomized, controlled trial of interpersonal psychotherapy and citalopram for depression in coronary artery disease (CREATE). *Psychosom Med.* 2006;68(1):87-93.

Fretzin S, Crowley J, Jones L, Young M, Sobell J. Successful treatment of hand and foot psoriasis with efalizumab therapy. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(9):838-46.

Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:189-194.

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl. 3):iii2-15.

Galimova ES, Akhmetova VL, Khusnutdinova EK. Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis. *Russian J Genetics*. 2008;44(5):513-522.

Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:704-708.

Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*. 2005;141:1537-1541.

Gillitzer R, Ritter U, Spandau U, Goebeler M, Bröcker EB. Differential expression of GRO- α and IL-8 mRNA in psoriasis: a model for neutrophil migration and accumulation in vivo. *J Invest Dermatol*. 1996;107(5):778-82.

Ginsburg IH, Link BG. Psychosocial consequences of rejection and stigma feelings in psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 1993;32:587-591.

Girardi E, Angeletti C, Puroi V. Estimating diagnostic accuracy of test for latent tuberculosis infection without a gold standard among health care workers. *Euro Surv*. 2009;14(43):1-9.

Gisondi P, Tessari G, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-328.

Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Global Burden and Epidemiology of tuberculosis. *Clin Chest Med*. 2009;30:621-636.

Goedkoop AY, Kraan MC, Picavet DI, de Rie MA, Teunissen MB, Bos JD, et al. Early effects of tumour necrosis factor α blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:769-773.

Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriais comorbidities. *J Dermatol Treat.* 2008;19:5-21.

Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med.* 2009;122:1150.e1-1150.e1159.

Gregoriou S, Kalogeromitros D, Kosionis N, Gkouvi A, Rigopoulos D. Treatment options for nail psoriasis. *Expert Vener Dermatol.* 2008;3(3):339-344.

Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-271.

Gudjonsson JE, Eder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25:535-546.

Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol.* 1997;36:259-262.

Han C, Robinson Jr DW, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2167-2172.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-1695.

Hanta I, Ozbeck S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic disease for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27:1083-1086.

Hellgren I. Psoriasis: the prevalence in sex, age and occupational groups in total population in Sweden: morphology, inheritance and association with other skin and rheumatic diseases. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1967.

Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puangsuvan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Dermatol.* 2008;59:363-380.

Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141:1527-1534.

Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, et al. Surprisingly high specificity of the PPD skin test for *M. tuberculosis* infection from recent exposure in the Gambia. *PLoS ONE*. 2006;1(1):e68.

Hill PC, Fox A, Jeffries DJ, Jackson-Sillah D, Owiafe PK, et al. Quantitative T cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model. *Clin Infect Dis*. 2005;15(40):273-278.

Hill PC, Jackson-Sillah J, Fox A, Brookes RH, Jong BC, Lugos MD, et al. Incidence of tuberculosis and the predictive value of ELISPOT and Mantoux test in Gambian case contacts. *PLoS ONE*. 2008;3(1):e1379.

Horn E, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Dermatol*. 2007;57:963-971.

Huerta C, Rivero E, Rodriguez KAG. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1559-1565.

Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit KH. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):394-401.

Iliopoulos A, Psathakis K, Aslanidis S, et al. Tuberculosis and granuloma formation in patients receiving anti-TNF therapy. *Int Tuberc Lung Dis*. 2006;10(5):588-590.

Johnson MI, Roberts J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States. In: Department of Health, editor. *Vital and Health Statistics, Series II: Data from the National Health Survey* n°. 212, DHEW Publications n°. (PHS) 79-1600, vol II. Hyattsville, (MD): Government Printing Office, 1978. p. 1971-1974.

Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon. JAMA. 2005;293:2756-2761.

Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001;11;345(15):1098-1104.

Keane J. TNF-Blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. Rheumatol. 2005;44:714-720.

Kelner S. História da Faculdade de Medicina do Recife 1915-1985. Recife:Universidade Federal de Pernambuco, 1985.

Kim EY, The HS. Critical role of TNF receptor type-2 (p75) as a costimulator for IL-2 induction and T cell survival: a functional link to CD28. J Immunol. 2004;173:4500-4509.

Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Mitsui H, et al. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? J Invest Dermatol. 2007;127(8):1915-22.

Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 2):1130-1136.

Krueger JG, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life. Results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. Arch Dermatol. 2001;137:280-284.

Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol. 2002;46:1-23.

Kurd SK, Richardson S, Gelfand JM. Update on the epidemiology and systemic treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2007;3:171-185.

Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, Barde C, Marazza G, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon- γ release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):797-800.

Lalvani A, Pathan AA, Mcshane H, et al. Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control. *Thorax*. 2003;58:916-918.

Langley RG, Carey WP, Rafal ES, Tying SK, Caro I, Wang X, Wetherill G, Gordon KB. Incidence of infection during efalizumab therapy for psoriasis: analysis of the clinical trial experience. *Clin Ther*. 2005;27(9):1317-28.

Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):563-569.

Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(12):1395-401.

Levine D, Gottlieb A. Evaluation and management of psoriasis: an Internist's Guide. *Med Clin N Am*. 2009;93:1291-1303.

Liebeschuetz S, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet Londres*. 2004;364:2196-2203.

Lindholm L, Magnusson BL, Mobacken H. Depressed non-specific lymphocyte reactivity in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1978;263(2):121-125.

Lomholt G. Psoriasis: prevalence, spontaneous course, and genetics. In: Lomholt G. (ed.). Published Ph.D. Thesis, Copenhagen: G.E.C. GAD, 1963.

Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):271-276.

Lui H, Mamelak AJ. Psoriasis, plaque. 2007. Emedicine (on line). Disponível em: <http://www.emedicine.com/derm/topic365.htm>. Acesso em: 22/07/2007.

Manes TD, Pober JS, Kluger MS. Endothelial cell-T lymphocyte interactions: iP-10 stimulates rapid transendothelial migration of human effector but not central memory CD4+T cells. Requirements for shear stress and adhesion molecules, Transplantation. 2006;82:S9-S14.

Mantoux C. Intradermo-reaction de la tuberculine. Comptes rendus de l'Académie des sciences. Paris. 1908;147:355-357.

Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2005;53:722-732.

Marino S, Sud D, Plessner H, Lin PL, Chan J, Flynn JL, Kirschner DE. Differences in reactivation of tuberculosis induced from anti-TNF treatments are based on bioavailability in granulomatous tissue. PLoS Comput Biol. 2007;3(10):1909-24.

Marques CDL, Duarte ALBP, Lorena VMB, Souza JR, Souza WV, Gomes YM, et al. Evaluation of a interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2009;30(1):57-62.

Marques SA. Conceito, epidemiologia, genética e imunopatogênese. Cap. 1. Consenso Brasileiro sobre Psoríase. Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009. p. 15-21.

Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. Braz J Med Biol Res. 1983;16:215-218.

Mayfield D, Mcleod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. Am J Psychiat. 1974;131:1121-1123.

McFadden JP, Powels AV, Baker BS, Valdimarsson H, Fry I. Intradermal antigen tests in psoriasis. Acta Derm Venereol. 1990;70:262-264.

Mease PJ, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Impact of adalimumab on symptoms of psoriatic arthritis in patients with moderate to severe psoriasis: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Dermatology*. 2010;220(1):1-7

Mehlis S, Gordon KB. From laboratory to clinic: rationale for biologic therapy. *Dermatol Clin*. 2004;22:371-377.

Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P, Enders G, Regnath T. Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infec Dis*. 2005;24:529-536.

Menter A, Smith C, Barker J. Fast facts: psoriasis. 3rd ed. Oxford: Heath Press. 2008;107.

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 Philadelphia*. 2007;146(5):340-354.

Mrowietz U, Reich K. Psoriasis – new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(1-2):11-19.

Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappa[beta] pathways. *Nat Genet*. 2009;41:199-204.

Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78:827-851.

Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:67-72.

Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30.

Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829-835.

Nestle F, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.

NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline nº. 33. Disponível em: www.nice.org.uk/CG. 2006.

Ortonne JP, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard JJ, Yaieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *JEADV*. 2010;24:22-27.

Oxalade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Intern J Tuberc Lung Dis Paris*. 2007;11(1):16-26.

Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, et al. Mycobacterium tuberculosis Infection in Health Care Workers in Rural India: Comparison of a Whole-Blood Interferon [gamma] Assay With Tuberculin Skin Testing. *JAMA*. 2005;293:2746-2755.

Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis Londres*. 2004;4:761-776.

Passalent L, Khan K, Richardson R, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and the expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;2:68-73.

Pearce DJ, Feldman SR. Update on infliximab: an intravenous biologic therapy for psoriasis. *Expert Rev Dermatol*. 2007;2(6):707-713.

Perlmutter A, Mittal A, Menter A. Tuberculosis and tumour necrosis factor- α inhibitor therapy: a report of three cases in patients with psoriasis. *Comprehensive*

screening and therapeutic guidelines for clinicians. *British J Dermatol.* 2009;160:8-15.

Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, Ferrarese M, Migliori GB, Barbarano L, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J.* 2006;28:31-34.

Pittius NCG. The ESAT-6 gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* and other high G+C Gram-positive bacteria. *Gen Biol Londres.* 2001;2.

Plunkett A, Marks R. A review of the epidemiology of psoriasis vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1998;39:225-232.

Ponchel F, Morgan AW, Bingham SJ, Quinn M, Buch M, Verburg RJ, Henwood J, Douglas SH, Masurel A, Conaghan P, Gesinde M, Taylor J, Markham AF, Emery P, van Laar JM, Isaacs JD. Dysregulated lymphocyte proliferation and differentiation in patients with rheumatoid arthritis. *Blood.* 2002;100(13):4550-6.

Provenzano G, Ferrante MC, Simon G. TB screening and anti-TNF α treatment. *Thorax.* 2005;60:612-615.

Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheumatol Dis.* 2005;64(Suppl II):ii37-ii39.

Rapp SR, Feldman SR, Fleischer Jr AB, Reboussin DM, Exum ML. Health related quality of life in psoriasis: a biopsychosocial model and measures. In: Rajagopalan R, Sherertz EF, Anderson R. (eds.). *Care management of skin diseases life quality and economic impact.* New York: Marcel Dekker, Inc. 1998:125-145.

Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. *Dermatol.* 2008;217:268-275.

Saraceno R, Chimenti S. How to manage infections in the era of biologics? *Dermatol Ther.* 2008;21:180-186.

Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:324-329.

Schäfer T. Epidemiology of psoriasis. Review and the German perspective. *Dermatol*. 2006;212:327-337.

Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005;210:194-199.

Schön M, Boehncke WH. Psoriasis – immunopathogenesis, genetics and therapeutic perspectives. *N Engl J Med*. 2005;352:1899-1912.

Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saude Publica*. 2004;20(2):1-14.

Seng KT, Nee ST. Group therapy: a useful and supportive treatment for psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 1997;36:110-112.

Shapiro J, Cohen AD, David M, Kodak E, Chodik G, Viner A, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;56(4):629-634.

Silva Jr JB. Tuberculose: Guia de Vigilância Epidemiológica. *J Bras Pneumol* 2004;30: S57-S85.

Silva LCR, Silveira GG, Arnone M, Romiti R. Decrease in Mycobacterium tuberculosis specific immune responses in patients with untreated psoriasis living in a tuberculosis endemic area. *Arch Dermatol Res*. 2009.

Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler D, et al. British Association of Dermatology Guidelines for use of biological interventions in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;153(3):486-497.

Smookler S, Mohammed FF, Kassiri Z, Duncan GS, Mak Tw, Khokha R. Cutting edge: tissue inhibitor of metalloproteinase 3 regulates TNF-dependent systemic inflammation, J Immunol. 2006;176:721-725.

Søborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, Andersen AB, Milman N, et al. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. J Rheumatol. 2009;36(9):1876-1884.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase. Rio de Janeiro: SBD, 2009, 116 p.

Solak Tekin N, Tekin IO, Baruf F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. Mediators Inflamm. 2007;2007:1-5.

Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weincenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res. 2006;298(7):321-328.

St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3432-43.

Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more. Ann Rheum Dis. 2005;64:IV24-IV28.

Sterry W, Strober BE, Menter A. On behalf of the International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. Br J Dermatol. 2007;157:649-655.

Storla DG, Kristiansen I, Oftung F, Korsvold GE, Gaupset M, Gran G, et al. Use for interferon gamma-based to diagnose tuberculosis infection in health care workers after short term exposure. BMC Infect Dis. 2009;9:60-67.

Suviolahti E, Lija HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med.* 2006;38:337-351.

Tafner P (ed.). *Brasil: o estado de uma nação 2006 – mercado, trabalho, emprego e informalidade.* Rio de Janeiro: IPEA, 2006.

Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:19-30.

Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Therap.* 2008;117(2):244-279.

Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, Dionysiou A, Efthymiou A, Daskalopoulos G, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. *Dermatol.* 2009;219:119-125.

Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic Disease in the Elderly: Rheumatoid Arthritis. *Clin Geriatr Med.* 2005;21:513-525.

Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:563-567.

Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, Wilson M, Shevach EM, Lipsky PE. TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. *Blood.* 2006;108:253-261.

Valente FVF. *Psoríase cutânea. Revisão da literatura de 1950 a 2005.* Universidade Federal de Pernambuco. Artigo I. 2007.

van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: *Papulosquamous and eczematous dermatosis.* cap. 9. 2007. p. 115-135.

van Lieshout ADT, Barrera P, Smeets RL, Pesman GJ, van Riel PLCM, van den Berg WB, et al. Inhibition of TNFalpha during maturation of dendritic cells results in the development of semi-mature cells: a potential mechanism for the beneficial

effects of TNFalpha blockade in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum.* 2005;64:408-414.

Vardy D, Besser A, Amir M, Gesthalter B, Biton A, Buskila D. Experiences of stigmatization play a role in mediating the impact of disease severity on quality of life in psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147:736-742.

Voon DC, Subrata LS, Karimi M, Ulgiati D, Abraham LJ. TNF and phorbol esters induce lymphotoxin-beta expression through distinct pathways involving Ets and NF-kappaB family members, *J Immunol* 2004;172:4332-4341.

Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF Blockade: The role of interferon c. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2007;12:16-21.

Ware CF. Network communications: lymphotoxins, LIGHT, and TNF. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:787-819.

Warren RB, Griffiths CEM. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Dermatol.* 2009;4(1):15-21.

Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery Paul, Russell AS, et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: A 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol.* 2009;85(4):736-742.

Whal AK, Gjengedal E, Hanestad BR. The bodily suffering of living with severe psoriasis: in-depth interviews with 22 hospitalized patients with psoriasis patients. *Qual Health Res* 2002;12:250-261.

Whalen CC. Diagnosis of latent tuberculosis infection. Measure for measure. *JAMA.* 2005;293(22):2785-2787.

WHO. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009. 48p.

WHO. World Health Organization. Tuberculosis database. Powered by the Global Health Atlas. Disponível em:

<http://apps.who.int/globalatlas/dataQuery/reportData.asp?rptType=1>. Acesso em: 15/01/2010.

WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment. Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41(10):1403-1409.

Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Chron disease. J Med Genet. 2008;45:114-116.

Wolkenstein P, Grob JI, Bastuji-Garin S, Ruszczyński S, Roujeau JC, Revuz J, et al. French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. Arch Dermatol. 2003;139:1614-1619.

Yip Sy. The prevalence of psoriasis in the Mongolian race. J Am Acad Dermatol. 1984;10:965-968.

Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Anderson JE, WU J, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. Nature. 2007;445:648-651.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido versão 1 – Grupo Psoríase

Título: Avaliação do Teste T-SPOT.TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase

Investigador Principal: Dr. Emerson Vasconcelos de Andrade Lima

Orientador: Prof. Dr. Gil Benard

Unidade: Centro de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia – Recife, PE

Você está sendo convidado (a) para participar de um estudo clínico, pois é portador de psoríase (uma doença inflamatória da pele).

Através deste documento, você será informado(a), em detalhes, sobre esse estudo. Sua participação é totalmente voluntária e, caso decida não participar após a leitura deste documento e tendo recebido as explicações sobre o estudo, não haverá qualquer prejuízo para o seu tratamento neste hospital ou em qualquer outro. Caso decida participar, solicitamos que assine este documento no local indicado, para confirmar que recebeu todas as informações necessárias.

O objetivo deste estudo é tentar identificar aquelas pessoas que têm o bacilo da tuberculose no organismo e que ainda não desenvolveram a doença. Estas pessoas podem, ao utilizar o medicamento infliximabe, ativar a doença que se encontrava latente (em repouso) vindo, portanto, a desenvolver a tuberculose. Hoje em dia dispomos apenas do teste do PPD ou teste de Mantoux para diagnóstico destes casos. Em pessoas com psoríase, o PPD não é um exame adequado, pois pode ser negativo mesmo na presença do bacilo da tuberculose. O T-SPOT.TB é um novo exame, que tem o mesmo objetivo do PPD, de identificar quem já teve contato prévio com tuberculose, porém ele é mais eficaz,

pois permite que se faça o diagnóstico num maior número de pessoas, diminuindo assim os resultados falsos-negativos (pessoas que têm a doença, mas o resultado do teste é negativo). Desta forma, a utilização do infliximabe, uma medicação importante para o controle da sua doença, se tornará mais segura.

Para participar, será necessário que você compareça a duas consultas. Na primeira consulta, será realizada uma entrevista, para preenchimento de um questionário com perguntas sobre seu histórico (incluindo contatos com pessoas com tuberculose ou tratamentos anteriores também para tuberculose e, se tomar bebida alcoólica, que quantidade você toma) e outras para determinar a que classe social você pertence.

Após a consulta, um profissional capacitado fará a coleta de 10 mL de sangue (o equivalente a uma colher de sobremesa), através de uma veia no seu braço, utilizando seringa estéril e agulha descartável. No sangue coletado, será realizado o teste T-SPOT.TB. Esta amostra de sangue será utilizada única e exclusivamente para este estudo e não poderá ser utilizada para pesquisas futuras.

Em seguida, será feita a inoculação em seu antebraço direito (uma injeção abaixo da pele) do teste do PPD, que é uma substância que reage na pele quando a pessoa está com o bacilo da tuberculose. Uma radiografia de tórax será realizada em todos os participantes deste estudo, para verificar se houve um contato prévio com a doença.

Após 72 h (três dias), você deverá retornar ao Hospital para que possamos fazer a leitura do PPD, onde será medido com uma régua o tamanho da reação ocorrida no seu braço.

O estudo em si não lhe trará qualquer risco de vida. Os riscos que podem existir são os de uma coleta comum de sangue, como hematoma (mancha roxa) e dor no local da punção, e mais raramente, tromboflebite, que é uma infecção no vaso em que foi realizada a coleta. As reações que podem ocorrer devido ao PPD são passageiras e incluem: reações alérgicas, formação de bolhas ou necrose (ferida) no local da aplicação, sendo que estas reações são bastante raras. Caso

ocorram, você deve comunicar imediatamente ao médico responsável por esta pesquisa para que seja feito o tratamento adequado neste hospital. Como a exposição à radiação do exame de RX pode prejudicar o feto, caso você esteja grávida não poderá participar deste estudo. Por isso é importante que você comunique este fato ao médico responsável. Um capote abdominal de chumbo será utilizado em todas as mulheres com potencial de gravidez para proteção, em caso de uma gestação desconhecida.

A principal vantagem da participação no estudo será que, caso você apresente um dos testes com resultado positivo, será iniciado um tratamento de prevenção do aparecimento da tuberculose, com a droga isoniazida durante seis meses, antes do início do tratamento com infliximabe, o que tornará a sua utilização muito mais segura. Além disso, caso fique provado que o T-SPOT.TB é melhor que o PPD para diagnóstico de contato com tuberculose, isto irá beneficiar outras pessoas que necessitam utilizar drogas do tipo do infliximabe, denominadas imunobiológicos.

Você será informado de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova observação pertencente ao mesmo. Através deste estudo será possível saber se você tem infecção tuberculosa que ainda não se manifestou e assim, poderá ser tratado adequadamente. Estes dados serão úteis não só para você, mas para todas as pessoas que necessitam de um diagnóstico rápido para tuberculose. Os seus dados, gerados na sua participação neste estudo, serão registrados no seu prontuário e mantidos em sigilo, sendo disponível apenas para você, as autoridades de saúde e o pesquisador responsável. Solicitamos também a sua autorização para publicar os resultados deste estudo em congressos e revistas científicas, sem que o seu nome apareça.

Esclarecemos também que você pode abandonar o estudo a qualquer momento, se assim desejar, sem que isso resulte em qualquer penalidade ou perda de seus direitos de assistência nesta instituição. Você não receberá compensação financeira por sua participação neste estudo. Se eventuais danos decorrentes deste estudo ocorrerem, seus direitos legais estarão preservados, como também não terá qualquer gasto. Se você ainda tiver qualquer dúvida ou

outras perguntas relativas a este estudo ou aos seus direitos, no que diz respeito a sua participação, ou ainda para comunicar eventos adversos, pode entrar em contato com Dr. Emerson Vasconcelos de Andrade Lima pelos telefones (81)-3045-3600 ou (81) -9942-8048, podendo ligar a cobrar. Pode também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, situado na Avenida Professor Moraes Rego, Sn, Cidade Universitária, ou pelo telefone (81)-2120-8588, ou ainda pelo endereço eletrônico cepccs@ufpe.br.

Este documento consta de duas vias, que serão igualmente assinadas, ficando uma com você e outra de posse do investigador.

Assinando este documento, você concorda em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando este estudo, de forma a obter o máximo de benefícios da atenção médica oferecida por esta pesquisa. Você declara também ter esclarecido suas dúvidas com Dr. Emerson Vasconcelos de Andrade Lima; declara que concorda em participar da pesquisa e que foi esclarecido sobre seus direitos.

Data: ____/____/2009

Nome do paciente: _____ RG Nº _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Testemunha: _____ Assinatura: _____

Testemunha: _____ Assinatura: _____

Nome do investigador: Emerson Vasconcelos de Andrade Lima

Endereço Profissional: Ambulatório de Dermatologia CEDER, Santa Casa de Misericórdia situada à Avenida Cruz Cabugá, 1563, Santo Amaro, Recife, PE – CEP 50040-000 Fone: (81)-3412-3844

Endereço Residencial: Praça Fleming, 35, apto 1201 – Jaqueira, Recife, PE. CEP 52050-180, fone (81)-3267-2077

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre Esclarecido versão 2 – Grupo Base

Título: Avaliação do Teste T-SPOT.TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase

Investigador Principal: Dr. Emerson Vasconcelos de Andrade Lima

Orientador: Prof. Dr. Gil Benard

Unidade: Centro de Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia – Recife, PE

Você está sendo convidado (a) para participar de um estudo clínico. Através deste documento, você será informado(a), em detalhes, sobre esse estudo. Sua participação é totalmente voluntária e, caso decida não participar após a leitura deste documento e tendo recebido as explicações sobre o estudo, não haverá qualquer prejuízo para o seu tratamento neste hospital ou em qualquer outro. Caso decida participar, solicitamos que assine este documento no local indicado, para confirmar que recebeu todas as informações necessárias.

Você foi selecionado(a) para participar deste estudo, pois não possui qualquer doença da pele causada por alteração da sua imunidade e será incluído no grupo chamado Grupo de Comparação. O outro grupo será constituído por pessoas com psoríase, uma doença inflamatória da pele.

O objetivo deste estudo é tentar identificar aquelas pessoas que têm o bacilo da tuberculose no organismo e que ainda não desenvolveram a doença. Estas pessoas podem, ao utilizar o medicamento infliximabe, ativar a doença que se encontrava latente (em repouso) vindo, portanto, a desenvolver a tuberculose. Hoje em dia, dispomos apenas do teste do PPD ou teste de Mantoux para diagnóstico destes casos. Em pessoas com psoríase, o PPD não é um exame adequado, pois pode ser negativo mesmo na presença do bacilo da tuberculose.

O T-SPOT.TB é um novo exame, que tem o mesmo objetivo do PPD, de identificar quem já teve contato prévio com tuberculose, porém ele é mais eficaz, pois permite que se faça o diagnóstico num maior número de pessoas, diminuindo assim os resultados falsos-negativos (pessoas que têm a doença, mas o resultado do teste é negativo). Desta forma, a utilização do infliximabe, uma medicação importante para o controle da psoríase, se tornará mais segura.

A presença de um grupo de comparação é essencial para podermos comparar os resultados dos dois testes em pessoas sem psoríase e com psoríase. Baseados nessas diferenças, poderemos demonstrar qual é o teste melhor para identificar os casos de contato com tuberculose, nos dois grupos.

Para participar, será necessário que você compareça a duas consultas. Na primeira consulta, será realizada uma entrevista, para preenchimento de um questionário com perguntas sobre seu histórico (incluindo contatos com pessoas com tuberculose ou tratamentos anteriores também para tuberculose e, se tomar bebida alcoólica, que quantidade você toma) e outras para determinar a que classe social você pertence.

Após a consulta, um profissional capacitado fará a coleta de 10 mL de sangue (o equivalente a uma colher de sobremesa), através de uma veia no seu braço, utilizando seringa estéril e agulha descartável. No sangue coletado, será realizado o teste T-SPOT.TB. Esta amostra de sangue será utilizada única e exclusivamente para este estudo e não poderá ser utilizada para pesquisas futuras.

Em seguida, será feita a inoculação em seu antebraço direito (uma injeção abaixo da pele) do teste do PPD, que é uma substância que reage na pele quando a pessoa está com o bacilo da tuberculose. Uma radiografia de tórax será realizada em todos os participantes deste estudo, para verificar se houve um contato prévio com a doença.

Após 72 h (três dias), você deverá retornar ao Hospital para que possamos fazer a leitura do PPD, onde será medido com uma régua o tamanho da reação ocorrida no seu braço.

O estudo em si não lhe trará qualquer risco de vida. Os riscos que podem existir são os de uma coleta comum de sangue, como hematoma (mancha roxa) e dor no local da punção, e mais raramente, tromboflebite, que é uma infecção no vaso em que foi realizada a coleta. As reações que podem ocorrer devido ao PPD são passageiras e incluem: reações alérgicas, formação de bolhas ou necrose (ferida) no local da aplicação, sendo que estas reações são bastante raras. Caso ocorram, você deve comunicar imediatamente ao médico responsável por esta pesquisa para que seja feito o tratamento adequado neste hospital. Como a exposição à radiação do exame de RX pode prejudicar o feto, caso você esteja grávida, não poderá participar deste estudo. Por isso é importante que você comunique este fato ao médico responsável. Um capote abdominal de chumbo será utilizado em todas as mulheres com potencial de gravidez para proteção, em caso de uma gestação desconhecida.

Um dos benefícios da sua participação no estudo será que, caso fique provado que o T-SPOT.TB é melhor que o PPD para diagnóstico de contato com tuberculose, isto irá beneficiar outras pessoas que necessitam utilizar drogas do tipo do infliximabe, denominadas imunobiológicos. Além disso, caso você apresente um resultado positivo em qualquer um dos testes, será comunicado e encaminhado para um Serviço de Pneumologia para avaliação da presença de infecção tuberculose e, se necessário, será tratado.

Você será informado de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova observação pertencente ao mesmo. Estes dados serão úteis não só para você, mas para todas as pessoas que necessitam de um diagnóstico rápido para tuberculose. Os seus dados, gerados na sua participação neste estudo, serão registrados no seu prontuário e mantidos em sigilo, sendo disponível apenas para você, as autoridades de saúde e o pesquisador responsável. Solicitamos também a sua autorização para publicar os resultados deste estudo em congressos e revistas científicas, sem que o seu nome apareça.

Esclarecemos também que você pode abandonar o estudo a qualquer momento, se assim desejar, sem que isso resulte em qualquer penalidade ou perda de seus direitos de assistência nesta instituição. Você não receberá

compensação financeira por sua participação neste estudo. Se eventuais danos decorrentes deste estudo ocorrerem, seus direitos legais estarão preservados, como também não terá qualquer gasto. Se você ainda tiver qualquer dúvida ou outras perguntas relativas a este estudo ou aos seus direitos, no que diz respeito a sua participação, ou ainda para comunicar eventos adversos, pode entrar em contato com Dr. Emerson Vasconcelos de Andrade Lima pelos telefones (81)-3045-3600 ou (81) -9942-8048, podendo ligar a cobrar. Pode também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, situado na Avenida Professor Moraes Rego, Sn, Cidade Universitária, ou pelo telefone (81)-2120-8588, ou ainda pelo endereço eletrônico cepccs@ufpe.br.

Este documento consta de duas vias, que serão igualmente assinadas, ficando uma com você e outra de posse do investigador.

Assinando este documento, você concorda em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando este estudo, de forma a obter o máximo de benefícios da atenção médica oferecida por esta pesquisa. Você declara também ter esclarecido suas dúvidas com Dr. Emerson Vasconcelos de Andrade Lima; declara que concorda em participar da pesquisa e que foi esclarecido sobre seus direitos.

Data: ____/____/2009

Nome do paciente: _____ RG Nº _____

Assinatura: _____

Endereço: _____

Testemunha: _____ Assinatura: _____

Testemunha: _____ Assinatura: _____

Nome do investigador: Emerson Vasconcelos de Andrade Lima

Endereço Profissional: Ambulatório de Dermatologia CEDER, Santa Casa de Misericórdia situada à Avenida Cruz Cabugá, 1563, Santo Amaro, Recife, PE – CEP 50040-000 Fone: (81)-3412-3844

Endereço Residencial: Praça Fleming, 35, apto 1201 – Jaqueira, Recife, PE. CEP 52050-180, fone (81)-3267-2077

APÊNDICE C – Ficha de Avaliação

Nome:		Registro:	
Endereço:			
Telefone:			
Natural:		Procedente:	
Idade:		Sexo: 1. Feminino 2. Masculino	
Cor (fototipos):	I	II	III IV V VI
Diagnóstico:	1. Psoríase (gravidade): moderada ☐ grave ☐ 2. Grupo base		
Tempo de diagnóstico:			
Medicações em uso:			
Profissão atual:			
Profissões anteriores:			
Nível de instrução			
1. Universitária 2. Ensino Médio Completo 3. Ensino Médio Incompleto 4. Ensino fundamental Completo 5. Alfabetizados (com algum grau de ensino fundamental) 6. Analfabetos (pessoas que não sabem ler nem escrever)			
Renda Familiar:		Quantas pessoas compõem a renda familiar?	
1. De 0 até 1 SM 2. De 1 até 3 SM 3. De 3 até 5 SM 4. De 5 até 10 SM 5. Acima de 10 SM		1. Uma 2. Duas 3. Três 4. Quatro 5. Mais de quatro	
Condições de Moradia			
Número de cômodos		Aglomeração (de acordo com o número de pessoas que dormem no mesmo quarto)	
1. Um 2. Dois a três 3. Quatro a cinco 4. Mais de cinco		1. 2 pessoas 2. 3 pessoas 3. 4 pessoas ou mais	
Bens		Condições saneamento	
1. Televisão 2. Fogão 3. Geladeira 4. Freezer DVD 5. Carro 6. Máquina de lavar 7. Rádio		1. Abastecimento de água 2. Banheiro ou sanitário 3. Esgotamento sanitário Telefone	
História de contato prévio com portador de tuberculose?			
1. Sim 2. Não			
Você faz uso de bebida alcoólica: 1. Sim 2. Não			
Em caso afirmativo, responda as seguintes questões:			
Teste de CAGE			
1. Você já tentou diminuir ou cortar a bebida?		Sim	Não
2. Você já ficou incomodado ou irritado com outros porque criticaram seu jeito de beber?			
3. Você já se sentiu culpado por causa do seu jeito de beber?			
4. Você já teve que beber para aliviar os nervos ou reduzir os efeitos de uma ressaca ?			

CÁLCULO DO PASI				
	ESCORE DE GRAVIDADE (0 a 4)		ESCORE DE EXTENSÃO (0 a 6) TOTAIS PARCIAIS	
	ERITEMA	ESPESSURA	Direita	Esquerda
CABEÇA				
TRONCO				
MEMBROS SUPERIORES				
MEMBROS INFERIORES				

APÊNDICE D – Planilha de dados relativos aos pacientes do grupo base

Nº	Registro	identificação	Idade (anos)	Sexo	Historia clinica	Classe Brasil	Contato intradomiciliar	Radiografia	PPD	Interpretação do Mantoux	T-SPOT
1	1	AJFC	20	M	Acne grau I	E	S	SA	10	reator forte	RAB
2	2	MAS	41	F	Melasma	E	S	SA	0	não reator	NR
3	3	JES	32	F	Osteofoliculite	E	S	SA	12	reator forte	RA
4	4	ASB	30	F	Eflúvio telógeno	D	N	SA	2	não reator	NR
5	5	LSS	36	F	Melasma	D	S	SA	10	reator forte	RA
6	6	NMF	43	F	Fotoenvelhecimento	C1	S	SA	4	não reator	NR
7	7	ACS	24	F	Dermatite seborréica	D	N	SA	12	reator forte	NR
8	8	RBGS	39	F	Tinha	A2	S	SA	0	não reator	NR
9	9	SMB	30	M	Candidíase	D	N	SA	0	não reator	NR
10	10	JMS	37	F	Eflúvio telógeno	D	N	SA	12	reator forte	RA
11	11	MOSN	44	F	Fotoenvelhecimento	D	N	SA	20	reator forte	RA
12	12	CRFH	23	F	Verruga vulgar	D	S	SA	2	não reator	RAB
13	13	ACCS	33	F	Ceratose pilar	D	N	SA	0	não reator	NR
14	14	MPSB	40	F	Melanose solar	A2	N	SA	0	não reator	NR
15	15	LLS	33	F	Eflúvio telógeno	D	S	SA	4	não reator	RA
16	16	ACSA	28	M	Acne grau I	D	N	SA	20	reator forte	NR
17	17	AJM	26	M	Dermatite seborréica	D	N	SA	6	reator fraco	NR
18	18	EH	39	F	Osteofoliculite	E	S	SA	10	reator forte	RA
19	19	MCZS	39	F	Melasma	E	S	SA	14	reator forte	RAB
20	20	JP	22	M	Dermatite seborréica	D	N	SA	12	reator forte	RA
21	21	EMBS	41	F	Fotoenvelhecimento	E	S	SA	20	reator forte	RB
22	22	MAS	52	F	Fotoenvelhecimento	D	N	SA	0	não reator	NR
23	23	MHL	36	M	Dermatite seborréica	D	N	SA	2	não reator	NR
24	24	EBL	35	M	Melasma	D	S	SA	10	reator forte	RB
25	25	RBR	31	M	Acne grau I	E	S	SA	20	reator forte	NR
26	26	JCSO	42	F	Fotoenvelhecimento	D	S	SA	12	reator forte	RB

N°	Registro	identificação	Idade (anos)	Sexo	Historia clinica	Classe Brasil	Contato intradomiciliar	Radiografia	PPD	Interpretação do Mantoux	T-SPOT
27	27	RBO	38	F	Xerodermia	E	S	SA	30	reator forte	RA
28	28	MASP	32	F	Ceratose pilar	E	N	SA	20	reator forte	RAB
29	29	MJN	24	M	Ceratose pilar	D	S	SA	8	reator fraco	NR
30	30	CAVS	32	M	Xerodermia	E	N	SA	6	reator fraco	NR

Legenda: M – masculino F - feminino

N – não S - sim

SA – sem alteração

RA – reator no painel A RB – reator no painel B RAB – reator nos dois painéis

NR – não reator

APÊNDICE E – Planilha de dados relativos aos pacientes do grupo psoríase

N°	Registro	Identificação	Idade (anos)	Sexo	Classe Brasil	PASI	Gravidade da psoríase	Contato intradomiciliar	RX	PPD	Interpretação do mantoux	T-SPOT
1	32	JDCP	26	M	E	18,00	grave	N	SA	6	reator fraco	RB
2	33	SPB	30	F	D	16,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
3	34	FAS	39	M	E	20,00	grave	N	SA	2	não reator	NR
4	37	SDG	39	M	B1	18,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
5	38	SFSF	27	M	E	16,00	grave	N	SA	0	não reator	RA
6	40	IAB	58	M	E	22,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
7	41	MISP	54	F	E	18,00	grave	N	SA	0	não reator	RA
8	42	VTP	30	M	D	22,00	grave	N	SA	2	não reator	NR
9	45	WJC	53	M	C1	24,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
10	47	SJS	26	M	D	16,00	grave	N	SA	3	não reator	NR
11	49	ESH	35	M	E	14,00	grave	S	SA	4	não reator	RA
12	50	OJV	47	M	D	22,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
13	51	EBM	38	M	E	20,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
14	53	VLM	44	F	D	24,00	grave	S	SA	0	não reator	NR
15	56	MDSA	47	F	E	20,00	grave	N	SA	2	não reator	NR
16	57	MJS	38	F	E	16,00	grave	S	SA	6	reator fraco	RAB
17	58	RDF	47	M	D	18,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
18	63	LMN	38	F	E	20,00	grave	N	SA	0	não reator	NR
19	31	MLP	60	F	E	10,00	moderada	N	SA	2	não reator	NR
20	35	LSS	43	F	E	8,00	moderada	N	SA	0	não reator	RA
21	36	JLSF	51	M	E	12,00	moderada	N	SA	8	reator fraco	NR
22	39	GFS	30	M	E	10,00	moderada	S	SA	20	reator forte	NR
23	43	JMC	59	F	D	8,00	moderada	N	SA	4	não reator	NR
24	44	ABS	44	M	E	10,00	moderada	N	SA	2	não reator	NR
25	46	MCNS	48	M	E	8,00	moderada	N	SA	0	não reator	NR
26	48	FHA	50	F	E	12,00	moderada	S	SA	0	não reator	RB
27	52	CSP	30	M	D	8,00	moderada	N	SA	0	não reator	RAB

N°	Registro	identificação	Idade (anos)	Sexo	Classe Brasil	PASI	Gravidade da psoríase	Contato intradomiciliar	RX	PPD	Interpretação do mantoux	T-SPOT
28	54	LSM	24	M	D	10,00	moderada	N	SA	4	não reator	RAB
29	55	MCN	40	F	D	12,00	moderada	N	SA	2	não reator	NR
30	59	VFS	33	F	E	10,00	moderada	N	SA	10	reator forte	RA
31	60	GAA	55	F	E	12,00	moderada	N	SA	0	não reator	RAB
32	61	MSB	42	F	E	8,00	moderada	N	SA	2	não reator	NR
33	62	AIC	65	M	E	10,00	moderada	N	SA	6	reator fraco	NR

Legenda: M – masculino F - feminino

N – não S - sim

SA – sem alteração

RA – reator no painel A RB – reator no painel B RAB – reator nos dois painéis

NR – não reator

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 229/2008 - CEP/CCS

Recife, 07 de agosto de 2008

Registro do SISNEP FR – 187719

CAAE – 0084.0.172.000-08

Registro CEP/CCS/UFPE N.º 086/08

Título: **"Avaliação do teste T-SPOT.TB no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase e artrite psoriásica"**

Pesquisador Responsável: Emerson de Andrade Lima

Senhor Pesquisador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 06 de agosto de 2008.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa.

Atenciosamente

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

Ao
Dr. Emerson de Andrade Lima
Hospital das Clínicas/UFPE

Recebe em 05/02/09
anay

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 18.02.10, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 030/10 intitulado: "AVALIAÇÃO DO TESTE T-SPOT-TB NO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO TUBERCULOSA LATENTE EM PACIENTES COM PSORÍASE" apresentado pelo Departamento de Dermatologia, inclusive Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Gil Benard

Pesquisador (a) Executante: Emerson Vasconcelos de Andrade Lima

CEP-FMUSP, 19 de fevereiro de 2010.

Prof. Dr. Eduardo Massad
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa