

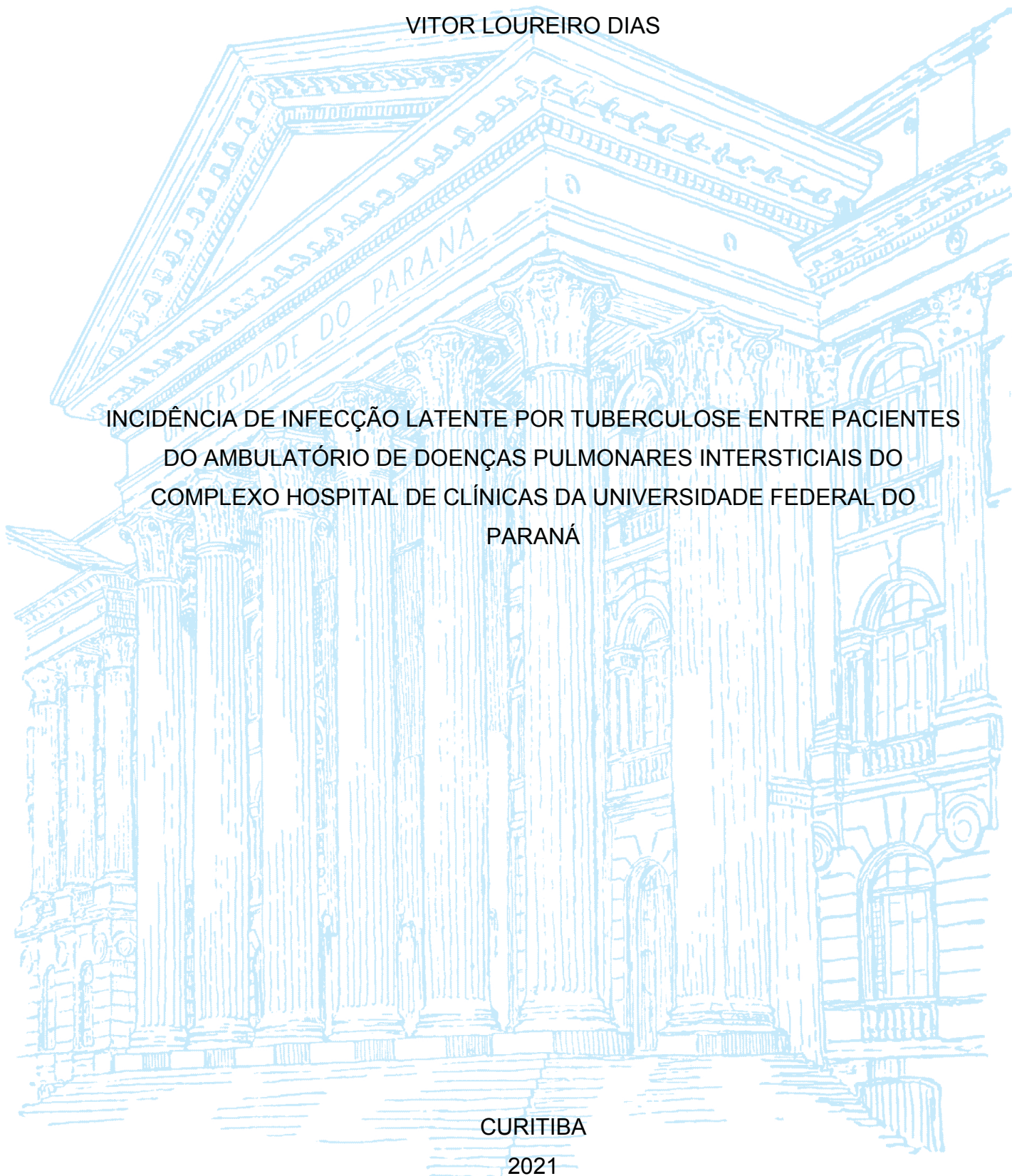
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

VITOR LOUREIRO DIAS

INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE ENTRE PACIENTES
DO AMBULATÓRIO DE DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS DO
COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ

CURITIBA

2021



VITOR LOUREIRO DIAS

INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE ENTRE PACIENTES
DO AMBULATÓRIO DE DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS DO
COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientadora: Prof^a Dr^a Karin Mueller Storrer

CURITIBA

2021

D541 Dias, Vitor Loureiro

Incidência de infecção latente por tuberculose entre pacientes do ambulatório de doenças pulmonares intersticiais do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná [recurso eletrônico] / Vitor Loureiro Dias. – Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Karin Mueller Storrer

1. Tuberculose latente. 2. Doenças pulmonares intersticiais. 3. Teste tuberculíno. 4. Imunossupressores. I. Storrer, Karin Muller. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WF 300



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de VITOR LOUREIRO DIAS intitulada: "INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE ENTRE PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.", sob orientação da Profa. Dra. KARIN MUELLER STORRER, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 25 de Outubro de 2021.

Assinatura Eletrônica

25/10/2021 12:01:00.0

KARIN MUELLER STORRER

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

27/10/2021 20:38:37.0

LÊDA MARIA RABELO

Avaliador Externo (PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - UFPR)

Assinatura Eletrônica

25/10/2021 13:28:38.0

SONIA MARA RABONI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 121998

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 121998

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Renato Luiz de Castro Dias e Rosely Loureiro Dias, por serem meu porto seguro e me apoiarem incondicionalmente.

À minha amiga Mauren Letícia Ziak, por estar sempre presente e disposta a ajudar.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Karin Mueller Storrer, por ter aceitado embarcar nessa aventura comigo e por ter me apoiado durante toda essa jornada, acreditando em mim até quando eu mesmo não acreditava.

À Unidade de Laboratório de Análises Clínicas do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, por ter fornecido o apoio técnico para realização da prova tuberculínica.

RESUMO

Apenas 5 a 10% dos indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* desenvolve tuberculose, sendo o risco de adoecer maior em determinados grupos, como nos imunodeprimidos. Pacientes com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são frequentemente submetidos a tratamento com imunossupressores e, portanto, podem apresentar maior risco de desenvolver a doença. **Objetivo:** Avaliar a incidência de infecção latente por tuberculose (ILTB) entre pacientes com DPI com indicação de imunossupressão. **Método:** Estudo de coorte prospectivo realizado no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. Foi avaliada a incidência de ILTB entre pacientes com DPI com indicação de imunossupressão por meio da prova tuberculínica. **Resultados:** A amostra consistiu de 88 pacientes, dos quais 64,8% eram do sexo feminino, com uma média de idade de 61,4 anos. Os diagnósticos mais frequentes foram doença pulmonar intersticial associada a doença reumática autoimune (38,6%) e pneumonite de hipersensibilidade (35,2%). Os imunossupressores mais utilizados foram a prednisona (67,0%) e o micofenolato (39,8%). A maioria dos participantes apresentava doença fibrosante, com infiltrado reticular na tomografia de tórax (79,5%) e comprometimento funcional moderado a grave (média de CVF 69,2%). Foi identificada uma incidência de ILTB de 9,1% (IC 95%, 2,1%-15,1%). **Conclusão:** A investigação de ILTB em pacientes com DPI com indicação de imunossupressão é importante para a indicação oportuna de tratamento preventivo, reduzindo a chance de adoecimento.

Palavras-chave: Infecção latente por tuberculose. Doenças pulmonares intersticiais. Imunossupressão. Prova tuberculínica.

ABSTRACT

Only 5 to 10% of individuals infected with *Mycobacterium tuberculosis* develop tuberculosis, and certain groups of patients have an increased risk of illness, such as the immunocompromised. Patients with interstitial lung diseases (ILDs) are frequently treated with immunosuppressants and, therefore, might have a higher risk of developing the disease. **Objective:** To evaluate the incidence of latent tuberculosis infection (LTBI) among patients with ILD requiring immunosuppression. **Methods:** Prospective cohort study conducted at Complejo Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná from January 2019 to December 2020. The incidence of LTBI among patients with ILD requiring immunosuppression was determined with the use of the tuberculin skin test. **Results:** The sample consisted of 88 patients, of whom 64.8% were women, with a mean age of 61.4 years. The most frequent diagnoses were autoimmune rheumatic disease ILD (38.6%) and hypersensitivity pneumonitis (35.2%). The most prescribed immunosuppressants were prednisone (67.0%) and mycophenolate (39.8%). The majority of participants had fibrotic lung disease, characterized by a reticular interstitial pattern on chest computed tomography (79.5%) and moderate to severe functional impairment (mean FVC 69.2%). An incidence of LTBI of 9.1% (CI 95%, 2.1%-15.1%) was found. **Conclusion:** The screening of LTBI in patients with ILD requiring immunosuppression is important for the early recommendation of preventive treatment, which reduces the chance of illness.

Keywords: Latent tuberculosis infection. Interstitial lung diseases.
Immunosuppression. Tuberculin skin test.

LISTA DE SIGLAS

BCG	- bacilo de Calmette-Guérin
CHC-UFPR	- Complexo Hospital de Clinicas da Universidade Federal do Paraná
CVF	- capacidade vital forçada
CPT	- capacidade pulmonar total
DLCO	- difusão do monóxido de carbono
D/VA	- difusão corrigida para ventilação alveolar
DPI	- doença pulmonar intersticial
DRAI	- doença reumática autoimune
ES	- esclerose sistêmica
HIV	- vírus da imunodeficiência humana
IFN- γ	- interferon-gama
IGRA	- ensaio de liberação do interferon-gama
ILTB	- infecção latente por tuberculose
MNT	- micobactéria não tuberculosa
Mtb	- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PH	- pneumonite de hipersensibilidade
PPD	- derivado proteico purificado
PVHIV	- pessoa vivendo com HIV
TB	- tuberculose
TNF	- fator de necrose tumoral
VEF1	- volume expirado forçado no 1º segundo
VR	- volume residual

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 OBJETIVOS	10
1.1.1 Objetivo geral	10
1.1.2 Objetivo secundário.....	10
1.2 METODOLOGIA.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE.....	12
2.2 DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS.....	14
2.3 IMUNOSSUPRESSORES NA PNEUMOLOGIA.....	15
3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO	21
5 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), é um grave problema de saúde pública, sendo uma das maiores causas de morte no mundo. Em 2019, foram registrados cerca de 10 milhões de casos de TB e quase 1,5 milhão de mortes pela doença no mundo (OMS, 2020).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o Brasil um dos países prioritários para a abordagem da doença devido ao grande número de casos em geral e em coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BRASIL, 2017). Em 2019, foram registrados quase 74 mil casos de TB (BRASIL, 2020a) e cerca de 4,5 mil mortes pela doença no país (BRASIL, 2021), com 2.209 casos (BRASIL, 2020a) e 157 mortes (BRASIL, 2021) no estado do Paraná.

Estima-se que um quarto da população mundial esteja infectada pelo Mtb (OMS, 2020). A maior parte das pessoas infectadas não desenvolve a doença, apresentando apenas uma resposta imunológica persistente a antígenos do bacilo, fenômeno denominado infecção latente por TB (ILTB). Apenas 5 a 10% dos indivíduos infectados desenvolve a doença ao longo da vida, sendo o risco de adoecer maior em determinados grupos, como nos imunodeprimidos.

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são um conjunto diverso de afecções caracterizadas por inflamação e/ou fibrose do tecido pulmonar cujo tratamento envolve, frequentemente, o uso de imunossupressores, como corticoides e micofenolato (JEE; CORTE, 2019). Assim, é uma hipótese plausível que pacientes com DPI e ILTB submetidos a imunossupressão apresentem maior risco de adoecimento por TB. O tratamento da ILTB reduz a chance de progressão para doença ativa em até 90%, e é um dos componentes da Estratégia pelo Fim da TB (*End TB Strategy*) da OMS (BRASIL, 2018a). Não há, no entanto, trabalhos abordando a prevalência de ILTB e o risco de progressão para doença ativa nessa população.

O rastreio da ILTB em grupos com maior risco de adoecimento, como o de indivíduos com necessidade de imunossupressão, permite o oferecimento oportuno de tratamento preventivo. Essa abordagem já está bem estabelecida em especialidades como a reumatologia, porém, é pouco discutida na pneumologia (HASAN et al., 2018).

Diante desta lacuna, este estudo teve como objetivo avaliar a incidência de ILTB em pacientes com DPI e com indicação de imunossupressão por meio da prova tuberculínica (PT). Os participantes do estudo foram pacientes em acompanhamento no Ambulatório de DPIs do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a incidência de ILTB entre pacientes com DPI com indicação de imunossupressão no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020.

1.1.2 Objetivo secundário

Observar se existe associação entre o uso de diferentes imunossupressores e as incidências de ILTB e TB.

1.2 METODOLOGIA

Este foi um estudo de coorte prospectivo, realizado no Ambulatório de DPIs do CHC-UFPR no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição sob o parecer 02458018.6.0000.0096.

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, em acompanhamento por DPI, com plano de imunossupressão ou já em uso de um ou mais imunossupressores, que concordassem em participar do estudo.

Foram excluídos portadores de silicose, pacientes em uso de inibidores de fator de necrose tumoral (TNF), pessoas vivendo com o HIV (PVHIV) e pessoas com história prévia de TB.

Os participantes foram questionados quanto ao contato prévio com TB, avaliados quanto à presença de cicatriz da vacinação com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG), e submetidos à PT caso não tivessem sido investigados previamente.

As espirometrias foram realizadas no Laboratório de Função Pulmonar do CHC-UFPR com o aparelho KoKo PFT & Trek (*nSpire Health*).

Os seguintes dados também foram pesquisados para caracterização da população estudada: sexo, idade, tipo de DPI, comorbidades, medidas de função pulmonar - capacidade vital forçada (CVF), volume expirado forçado no 1º segundo (VEF1), relação VEF1/CVF, capacidade pulmonar total (CPT), volume residual (VR), relação VR/CPT, difusão de monóxido de carbono (DLCO), difusão corrigida para ventilação alveolar (D/VA) -, e achados tomográficos. Os dados foram armazenados e analisados com auxílio do programa SPSS Statistics v. 22.0.

A análise exploratória constou de médias e desvios-padrões para variáveis quantitativas, e de frequências e percentuais para variáveis qualitativas. Já a análise de associação foi realizada por meio do teste exato de Fisher. Foram considerados significativos os valores de p menores que 0,05.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE

A TB é transmitida por pequenas partículas eliminadas pelos doentes ao tossir. Essas partículas contêm 2 ou 3 bacilos cada, e, ao serem inaladas, depositam-se no trato respiratório inferior, local em que esses bacilos infectam macrófagos alveolares, células dendríticas e pneumócitos tipo II. O Mtb é um patógeno intracelular obrigatório, dispondo de mecanismos para sobreviver dentro dessas células, como a capacidade de bloquear a fusão do fagossomo com os lisossomos, impedindo a acidificação do meio (MISHRA; SUROLIA, 2018). Os macrófagos infectados recrutam linfócitos e outros macrófagos para o local, formando um granuloma, o qual contém a infecção. As células T CD4 e os mediadores inflamatórios interleucina-12, interferon-gama (IFN- γ) e TNF são fundamentais para esse processo, orquestrando a resposta inflamatória que resulta na formação do granuloma. O granuloma promove escassez de nutrientes e hipóxia prolongada, fazendo com que o Mtb entre em um estado de mínima replicação (O'GARRA et al., 2013), de modo que a infecção permanece sob controle, mesmo com bacilos viáveis. Esse estado é conhecido como ILTB (GETAHUN et al., 2015).

Cerca de 5 a 10% dos indivíduos com ILTB progridem para doença ativa em algum momento da vida (BRASIL, 2018a), sendo reservatórios do bacilo na comunidade. O risco de progressão para TB é maior nos primeiros anos após a infecção, bem como em determinados grupos, como crianças menores de 2 anos, idosos e imunodeprimidos de qualquer natureza (BRASIL, 2018b).

O diagnóstico da ILTB baseia-se na demonstração de resposta a antígenos do Mtb por meio da PT ou de um ensaio de liberação do IFN- γ (*interferon-gamma release assay*, IGRA) (BRASIL, 2018a).

A PT avalia a reação cutânea ao derivado proteico purificado (PPD), uma mistura de antígenos presentes não só no Mtb, como também em outras micobactérias. O PPD é aplicado via intradérmica na face anterior do antebraço esquerdo. Indivíduos sensibilizados evoluem com uma enduração no local da aplicação. O resultado do exame é o diâmetro transversal dessa reação, medido em 48 a 72 horas (excepcionalmente 96 horas) e registrado em milímetros. A interpretação do resultado depende de fatores individuais, como estado imunológico

e história de vacinação com o BCG, e da prevalência local de TB. No Brasil, provas com leitura maior ou igual a 5 mm são consideradas reatoras. Reações falso-positivas podem ocorrer em indivíduos vacinados com o BCG, sobretudo naqueles vacinados após o primeiro ano de vida, e nos indivíduos infectados por micobactérias não tuberculosas (MNTs). Já reações falso-negativas podem ocorrer em indivíduos com alterações imunológicas, como naqueles em uso de imunossupressores (DOMINGUEZ; LATORRE; SANTIN, 2017; BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018b).

Em contrapartida, os IGRAs avaliam a liberação de IFN- γ em resposta a antígenos específicos do Mtb, não encontrados no BCG nem na maioria das MNTs. Há 2 técnicas disponíveis: o QuantiFERON-TB *Gold In-Tube* (Cellestis), que utiliza células T, e o T-SPOT.TB (Oxford Immunotec), que utiliza células mononucleares de sangue periférico. Os resultados podem ser positivos ou negativos, indicando presença ou ausência de ILTB, respectivamente, ou indeterminados, casos em que se deve repetir o teste. Ambas as técnicas incluem controles positivos e negativos, permitindo a distinção entre casos de anergia e resultados falso-negativos (DOMINGUEZ; LATORRE; SANTIN, 2017; BRASIL, 2018a).

Os IGRAs apresentam algumas vantagens sobre a PT, como a possibilidade de realização em apenas uma visita ao serviço de saúde e o fato de não serem influenciados por vacinação prévia com BCG ou infecção por MNTs. No entanto, têm um custo comparativamente elevado e não estão disponíveis na rede pública (BRASIL, 2018a; BRASIL, 2018b). Embora não haja consenso na literatura, os IGRAs parecem ser mais sensíveis e mais específicos que a PT em pacientes imunossuprimidos (BÉLARD et al., 2011; RUAN et al., 2016).

Com relação ao tratamento preventivo, este reduz de 60 a 90% a chance de progressão para doença ativa. No Brasil, o esquema terapêutico de escolha é isoniazida por 6 a 9 meses, exceto em crianças menores de 10 anos, pessoas maiores de 50 anos, hepatopatas e indivíduos com intolerância à isoniazida, para os quais é recomendado o uso de rifampicina por 4 meses. Antes de se indicar o tratamento, é importante excluir a presença de manifestações clínicas de TB, já que, quando presentes, demandam a investigação de doença ativa (BRASIL, 2018a).

Recomenda-se oferecer tratamento preventivo para PVHIV, contatos de TB pulmonar, doentes renais crônicos em diálise, candidatos a transplante de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas, e portadores de silicose (OMS, 2018).

Também devem ser abordados pacientes com plano de tratamento com inibidores de TNF ou com corticoides sistêmicos em dose equivalente ou superior a 15 mg de prednisona por dia por mais de 1 mês (BRASIL, 2018a). Não há uma recomendação específica para pacientes em uso de outros imunossupressores.

2.2 DOENÇAS PULMONARES INTERSTICIAIS

As DPLs são um grupo heterogêneo de doenças com características clínicas, funcionais, radiológicas e histopatológicas distintas, com causas variadas e, muitas vezes, desconhecidas. A definição do diagnóstico e a avaliação do comportamento da doença são fundamentais para a escolha da conduta adequada, quer seja afastamento do fator causal, uso de imunossupressores ou mesmo encaminhamento para transplante pulmonar. A abordagem dessas doenças é complexa e requer um trabalho multidisciplinar, envolvendo pneumologistas, reumatologistas, radiologistas e patologistas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia divide as DPLs da seguinte forma:

- a) **doenças com causas ou associações conhecidas:** pneumoconioses, infecções, pneumopatias induzidas por drogas, DPLs secundárias a doenças reumáticas autoimunes (DRAIs), doenças associadas a aspiração de conteúdo gástrico, doenças tabaco-relacionadas;
- b) **pneumonias intersticiais idiopáticas:** fibrose pulmonar idiopática, pneumonia intersticial não específica, pneumonia em organização, pneumonia intersticial aguda, pneumonia intersticial bronquiolocêntrica;
- c) **doenças linfoides:** bronquiolite linfoide, hiperplasia linfoide reativa, pneumonia intersticial linfocítica, granulomatose linfoide, linfoma;
- d) **doenças granulomatosas:** TB, infecções fúngicas, pneumonite de hipersensibilidade (PH), sarcoidose, granulomatose com poliangiíte (granulomatose de Wegener), granulomatose eosinofílica com poliangiíte (síndrome de Churg-Strauss);
- e) **miscelânea:** linfangioliomatose, proteinose alveolar, entre outras.

As DPLs indeterminadas são assim designadas quando não se chega a um diagnóstico definitivo confiável mesmo após discussão multidisciplinar, ou quando há incompatibilidade ou sobreposição de achados clínicos, radiológicos e patológicos (TRAVIS et al., 2013).

2.3 IMUNOSSUPRESSORES NA PNEUMOLOGIA

Os imunossupressores são muito utilizados na prática médica, sobretudo no manejo de doenças autoimunes (BRESSAN et al., 2010). Na pneumologia, esses medicamentos são prescritos para tratar DPLs, em particular a sarcoidose, a PH e as associadas a DRAIs (WISEMAN, 2016). Dentre eles, os corticoides, a azatioprina, o metotrexato, a ciclofosfamida, o micofenolato e o rituximabe são os mais utilizados (JEE; CORTE, 2019).

Os corticoides, como a prednisona e a metilprednisolona, agem inibindo a transcrição de mediadores inflamatórios e interferindo na atividade dos leucócitos (WISEMAN, 2016), e são a base do tratamento das DPLs associadas às DRAIs (JEE; CORTE, 2019). Já a azatioprina, um análogo de purina, afeta a replicação do DNA, inibindo a proliferação de células T e B, sendo usada em conjunto com os corticoides em muitas DPLs (MATHAI; DANOFF, 2016). O metotrexato, um análogo do ácido fólico, também interfere no metabolismo das purinas, afetando a ativação de células T, e pode ser usado nas DPLs associadas à esclerose sistêmica (ES) ou a miopatias inflamatórias (MATHAI; DANOFF, 2016). A ciclofosfamida, um agente alquilante que apresenta efeito citotóxico sobre linfócitos, tem eficácia comprovada na DPL associada a ES (TASHKIN et al., 2006; JEE; CORTE, 2019). O micofenolato de mofetila, pró-droga do ácido micofenólico com efeito citostático em linfócitos, é usado como tratamento de manutenção na DPL associada a ES e também em outras DPLs associadas a DRAIs (TASHKIN et al., 2016; JEE; CORTE, 2019). Por fim, o rituximabe, um anticorpo monoclonal contra o CD20, que é um antígeno presente na superfície de células B, leva à depleção sustentada destas células, podendo ser usado como terapia de resgate em DPLs associadas a DRAIs (JEE; CORTE, 2019; GOSWAMI et al., 2020; TANG et al., 2020).

Como o tratamento de pacientes com DPLs frequentemente inclui um ou mais desses medicamentos, investigar a prevalência de ILTB nessa população pode

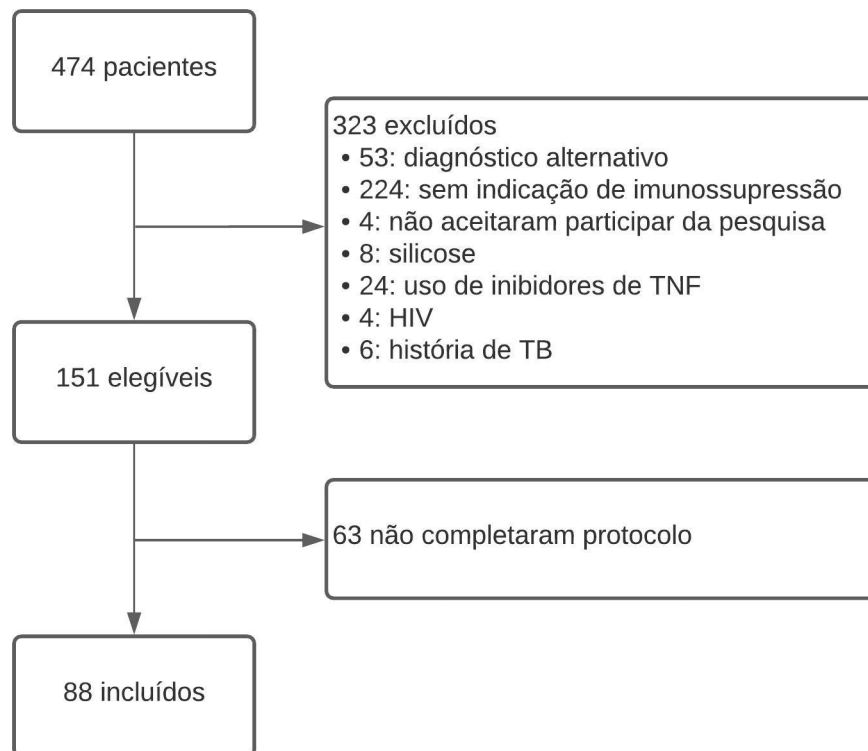
revelar a necessidade de tratamento preventivo para reduzir a chance de progressão para doença ativa.

3 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Foram atendidos 474 pacientes entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020, número menor do que o esperado para o período em decorrência das medidas restritivas implementadas em resposta à pandemia de COVID-19 em 2020. Destes, 281 não preencheram os critérios de inclusão (53 com diagnóstico alternativo, 224 sem indicação de imunossupressão e 4 que não aceitaram participar da pesquisa) e 42 apresentaram algum critério de exclusão (8 em acompanhamento por silicose, 24 com uso atual ou prévio de inibidores de TNF, 4 com infecção pelo HIV e 6 com história prévia de TB). Dos 151 restantes, 63 não realizaram a PT ou não retornaram para a leitura. Assim, o número total de pacientes incluídos foi 88.

O desenho do estudo, demonstrando a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, é esquematizado na FIGURA 1.

FIGURA 1 - DESENHO DO ESTUDO



FONTE: O autor (2021)

Os participantes eram predominantemente do sexo feminino (64,8%), com uma média de idade de 61,4 anos. Os diagnósticos mais frequentes foram DPI associada a DRAI (38,6%) e pneumonite de hipersensibilidade (35,2%).

O imunossupressor mais utilizado foi a prednisona (67,0%), em dose média de 19 mg por dia, seguido do micofenolato (39,8%). O mesmo padrão foi encontrado entre todos os tipos de DPI.

A maioria dos participantes apresentava doença fibrosante, caracterizada por achado de infiltrado reticular na tomografia de tórax (79,5%), com comprometimento funcional moderado a grave (média de CVF 69,2%). Os achados tomográficos incluíam predomínio de distribuição periférica (54,5%) e em lobos inferiores (59,1%).

A presença de cicatriz da vacinação com BCG não pôde ser verificada nos participantes avaliados de forma remota (n = 18). Alguns participantes não realizaram prova de função pulmonar (n = 6).

A descrição completa das características da população estudada é apresentada na TABELA 1.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Características clínico-epidemiológicas [n = 88]	
Sexo feminino, n (%)	57 (64,8)
Idade em anos, média $\pm$ desvio-padrão	61,4 $\pm$ 12,5
Diabetes, n (%)	21 (23,9)
Tabagismo atual ou prévio, n (%)	45 (51,5)
Presença de cicatriz vacinal, n (%) [n = 70]	54 (77,1)
Tipo de DPI [n = 88]	
DPI-DRAI, n (%)	34 (38,6)
Pneumonite de hipersensibilidade, n (%)	31 (35,2)
PIAAI, n (%)	5 (5,7)
Sarcoidose, n (%)	4 (4,5)
Indeterminada, n (%)	11 (12,5)
Outras*, n (%)	3 (3,4)
Tipo de DRAI [n = 34]	
Artrite reumatoide, n (%)	8 (23,5)
Esclerose sistêmica, n (%)	7 (20,6)
Síndrome antissintetase, n (%)	7 (20,6)
Síndrome de Sjögren, n (%)	2 (5,9)
Dermato/polimiosite, n (%)	1 (2,9)
Outras ⁺ , n (%)	9 (26,5)
Imunossupressor(es) utilizados [n = 88]	
Prednisona, n (%)	59 (67,0)
Micofenolato, n (%)	35 (39,8)

Azatioprina, n (%)	20 (22,7)
Ciclofosfamida, n (%)	16 (18,2)
Metotrexato, n (%)	16 (18,2)
Outros, n (%)	11 (12,5)
Características funcionais [n = 82]	
CVF absoluta, média ± desvio-padrão	2,09 ± 0,84
CVF relativa, média ± desvio-padrão	69,2 ± 22,8
Achados tomográficos [n = 88]	
Infiltrado reticular, n (%)	70 (79,5)
Opacidades em vidro fosco, n (%)	54 (61,4)
Faveolamento, n (%)	12 (13,6)
Distribuição das lesões à TC [n = 88]	
Periféricas, n (%)	48 (54,5)
Difusas, n (%)	21 (23,9)
Peribroncovasculares, n (%)	15 (17,0)
Não se aplica ⁺⁺ , n (%)	4 (4,5)
Local predominante de comprometimento à TC [n = 88]	
Lobos inferiores, n (%)	52 (59,1)
Sem predomínio, n (%)	22 (25,0)
Lobos superiores, n (%)	10 (11,4)
Não se aplica ⁺⁺ , n (%)	4 (4,5)

FONTE: O autor (2021)

LEGENDA: CVF = capacidade vital forçada, DPI = doença pulmonar intersticial, DRAI = doença reumática autoimune, PIAAI = pneumonia intersticial com achados autoimunes, TC = tomografia computadorizada (de tórax)

*: bronquiolite obliterante [n = 1], hemangiomatose capilar pulmonar [n = 1], pneumopatia por metal duro [n = 1]

+: granulomatose com poliangiíte [n = 3], artrite psoriásica [n = 1], granulomatose eosinofílica com poliangiíte [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico [n = 1], sobreposição de artrite reumatoide e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de esclerose sistêmica e síndrome de Sjögren [n = 1], sobreposição de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren [n = 1]

++: pacientes com vasculites ou DPIs de acometimento predominante de vias aéreas, sem lesões tomográficas identificáveis

Foram encontrados 8 indivíduos com PT reatora (TABELA 2), caracterizando uma incidência de ILTB de 9,1% (IC 95%, 2,1%-15,1%) entre os participantes.

TABELA 2 - PARTICIPANTES COM PROVA TUBERCULÍNICA REATORA

Participante	Sexo	Idade	Tabagismo	DPI	IS	PT
A. G. K.	F	75	Prévio	DPI-DRAI	PDN+MMF	15
D. S. A. N. L.	F	59	Prévio	DPI-DRAI	PDN	7
F. M. F.	M	73	Prévio	Indeterminada	Não	14
G. A. G.	M	57	Prévio	Indeterminada	Não	15
J. A. P.	M	68	Não	DPI-DRAI	PDN+MMF	10
J. M. R. C.	M	62	Prévio	DPI-DRAI	PDN+MTX	20
M. F. F. L.	F	68	Prévio	PH	Não	11
W. R. S.	M	65	Prévio	Indeterminada	Não	13

FONTE: O autor (2021)

LEGENDA: F = feminino, M = masculino, DPI = doença pulmonar intersticial, DRAI = doença reumática autoimune, PH = pneumonite de hipersensibilidade, PDN = prednisona, MMF = micofenolato de mofetila, MTX = metotrexato, PT = prova tuberculínica

Não foi encontrado associação significativa entre vacinação prévia com BCG e PT reatora ($p = 0,614$), nem entre uso de imunossupressores quando da realização da prova e reação negativa ($p = 0,445$). As associações avaliadas são descritas na TABELA 3.

TABELA 3 - ASSOCIAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS AVALIADAS E A PT

	n	PT não reatora	PT reatora	p
Diabetes, n (%)	21	19 (90,5)	2 (9,5)	1,000
Tabagismo atual ou prévio, n (%)	45	38 (84,4)	7 (15,6)	0,059
Presença de cicatriz vacinal, n (%)	54	50 (92,6)	4 (7,4)	0,614
PT em vigência de IS, n (%)	57	53 (93,0)	4 (7,0)	0,445
TC com infiltrado reticular, n (%)	70	63 (90,0)	7 (10,0)	1,000
TC com opacidades em vidro fosco, n (%)	54	49 (90,7)	5 (9,3)	1,000
TC com faveolamento, n (%)	12	10 (83,3)	2 (16,7)	0,299

FONTE: O autor (2021)

LEGENDA: PT = prova tuberculínica, IS = imunossupressão, TC = tomografia computadorizada (de tórax)

Não foram registrados casos de TB ativa entre os participantes no período do estudo.

4 DISCUSSÃO

Dados sobre ILTB em pacientes com DPIs são escassos na literatura. Um estudo avaliou 62 pacientes com sarcoidose e encontrou IGRA positivo em 16 (25,8%) deles (VYAS et al., 2015). Outro avaliou 244 pacientes com pneumoconiose de mineradores de carvão e encontrou IGRA positivo em 162 (66,4%) deles (JIN et al., 2018). Não há estudos abordando ILTB em pacientes com outros tipos de DPI.

A incidência de ILTB encontrada na população de risco estudada (9,1%), embora menor do que a estimada para a população geral (cerca de 25%) (OMS, 2020), foi semelhante à encontrada em um estudo com PVHIV, outra população de risco, no estado do Paraná (9,0%) (KUSSEN et al., 2016), o que pode refletir a prevalência local da infecção. Não é possível afirmar se a proporção de indivíduos infectados encontrada neste estudo reflete uma menor prevalência da infecção nessa população ou se houve um viés decorrente do número elevado de participantes já em uso de imunossupressores quando da realização da PT. No entanto, dado que muitos desses pacientes têm maior risco de progressão para doença ativa devido ao tratamento com imunossupressores, o achado de uma incidência de quase 10% de ILTB nesse grupo é de extrema relevância, uma vez que, ao identificar-se a infecção e realizar-se o tratamento preventivo, pode-se diminuir a chance de adoecimento por TB.

Em relação aos fatores de risco para TB, o tabagismo é um dos mais bem estabelecidos (FAYEZ et al., 2020), assim como a diabetes (PING et al., 2021). No presente estudo, não se encontrou associação significativa de PT reatora com história atual ou prévia de tabagismo ($p = 0,059$) nem com diagnóstico de diabetes ($p = 1,000$). Como a presença de diabetes foi verificada apenas por análise dos prontuários, há a possibilidade de que a subnotificação do diagnóstico tenha interferido nessa associação.

Embora a vacinação com BCG seja frequentemente relacionada a reações falso-positivas na PT, implicando em baixa especificidade em indivíduos vacinados (GETAHUN et al., 2015), vários autores afirmam que a vacinação na infância tem pouco impacto na PT na fase adulta (FARHAT et al., 2006; NEEMA et al., 2021; SILVA et al., 2021). Um estudo recente, no entanto, encontrou dados que sugerem o contrário (HACIOGLU et al., 2021). Recomenda-se que pessoas vacinadas tardiamente, após os primeiros anos de vida, sejam investigadas com IGRAs

(HASHASH et al., 2020). No Brasil, a vacinação com BCG, disponibilizada gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é universal e realizada já nos primeiros dias de vida, sendo pouco provável que interfira na PT em adultos. Corroborando esse dado, neste estudo não houve associação entre a presença de cicatriz vacinal e reação positiva ($p = 0,614$).

Pacientes com DRAIs têm maior chance de reações falso-negativas na PT (RUAN et al., 2016). Além disso, o uso crônico de prednisona, um dos corticoides mais utilizados para o tratamento dessas doenças, afeta negativamente a resposta da PT (BÉLARD et al., 2011; HACIOGLU et al., 2021), sobretudo em doses maiores que 15 mg por dia (SCHATZ et al., 1976). Contudo, o efeito de outros imunossupressores na PT e nos IGRAs é pouco descrito na literatura, e não há consenso sobre o melhor método para diagnóstico de ILTB em pacientes imunossuprimidos (HASAN et al., 2018), embora os IGRAs pareçam ter maior sensibilidade e maior especificidade que a PT nessa população (BÉLARD et al., 2011; RUAN et al., 2016). Alguns autores sugerem que sejam realizados PT e IGRA concomitantemente (HASAN et al., 2018). Apesar de a maior parte (64,8%) dos participantes do presente estudo ter sido submetida à PT já em uso de um ou mais imunossupressores, a associação entre realização da prova em vigência de imunossupressão e reação negativa não se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,445$). Sugere-se que a investigação desses pacientes seja realizada antes do início do tratamento se possível (HASHASH et al., 2020). Por ora, o único método para detecção de ILTB disponível na rede pública de saúde é a PT (SILVA et al., 2021). A incorporação dos IGRAs no âmbito do SUS foi recentemente aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, porém, apenas para PVHIV, crianças em contato com casos de TB ativa e pacientes candidatos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (BRASIL, 2020b).

Pacientes com DPIs apresentam maior risco de TB (SHACHOR et al., 1989; WONG et al., 2018), especialmente aqueles com silicose (EHRlich et al., 2021), assim como pacientes com DRAIs (VADILLO FONT et al., 2003), sobretudo quando associadas a DPI (LONG et al., 2019). O uso de imunossupressores como corticoides (JICK et al., 2006; FALAGAS; VOIDONIKOLA; ANGELOUSI, 2007; CHIU; CHEN, 2020), azatioprina (FORTES et al., 2020), ciclofosfamida (VADILLO FONT et al., 2003) e inibidores de TNF (CHIU; CHEN, 2020) também está, por si só, associado a maior risco de TB. O diagnóstico de TB em pacientes com DPIs é

dificultado pelas alterações parenquimatosas relacionadas à doença de base (WONG et al., 2018). Os participantes deste estudo possuíam vários desses fatores de risco, porém, nenhum apresentou TB ativa durante o período de acompanhamento.

Em um estudo com transplantados renais, uma outra população de risco, os participantes com PT inicial não reatora foram submetidos a uma segunda prova para avaliar reativação da resposta imunológica (MACIEL et al., 2018), estratégia recomendada por alguns autores no caso de pacientes imunocomprometidos (HASHASH et al., 2020). No Brasil, essa prática costuma ser empregada no acompanhamento periódico de profissionais de saúde apenas (ANTON et al., 2019), não tendo sido utilizada neste estudo. Em caso de contato com TB ativa após a investigação inicial, no entanto, deve-se considerar repetir o exame (KEANE; BRESNIHAN, 2008).

Este estudo teve como pontos positivos a avaliação de ILTB em pacientes com DPIs, uma população de risco pouco abordada anteriormente, e a inclusão de pacientes com diferentes tipos de DPI. A detecção precoce da infecção nesses indivíduos é de fundamental importância para que se possa indicar o tratamento preventivo em um momento oportuno, conforme preconizado pela Estratégia pelo Fim da TB (*End TB Strategy*) da OMS.

O estudo também teve limitações. A escolha de avaliar apenas os pacientes com indicação de imunossupressão impede a generalização dos achados para o restante da população de pacientes com ILTB; no entanto, é justificada pelo fato de serem esses os indivíduos que apresentam maior risco de adoecimento por TB. Além disso, há a possibilidade de vieses de confusão decorrentes de outras variáveis associadas ao risco de TB, como renda familiar. Desta forma, outros estudos, com amostras maiores, avaliação de possíveis fatores confusionais e seguimento longitudinal dos participantes, são necessários para melhor definição do papel da investigação de ILTB em pacientes com DPIs.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou ILTB em pacientes com DPLs com indicação de imunossupressão, encontrando uma incidência de 9,1%. Uma vez que esses indivíduos apresentam maior risco de progressão para doença ativa, a detecção precoce da infecção é importante para indicação oportuna de tratamento preventivo, reduzindo a chance de adoecimento. Não foi possível avaliar se há associação entre o uso de diferentes imunossupressores e a incidência de ILTB. Esse estudo abordou um tema pouco estudado anteriormente, porém, teve limitações que impedem a extrapolação dos achados para outros pacientes com DPLs, de modo que são necessários mais estudos, preferencialmente longitudinais, para corroborar a importância da investigação de ILTB nessa população.

REFERÊNCIAS

ANTON, C., et al. Infecção latente por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas. **J Bras Pneumol**, v. 45, n. 2, e20190023, 2019.

BÉLARD, E., et al. Prednisolone Treatment Affects the Performance of the QuantiFERON Gold In-Tube Test and the Tuberculin Skin Test in Patients with Autoimmune Disorders Screened for Latent Tuberculosis Infection. **Inflamm Bowel Dis**, v. 17, n. 11, p. 2340-2349, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública**. Brasília, 2017.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. Brasília, 2018a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil**. Brasília, 2018b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose**. Brasília, 2020a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Relatório de recomendação: Teste de liberação interferon-gama (*interferon gamma release assay* - IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos**. Brasília, 2020b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Boletim Epidemiológico de Tuberculose**. Brasília, 2021.

BRESSAN, A. L., et al. Imunossupressores na Dermatologia. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 1, p. 9-22, 2010.

CHIU, Y.; CHEN, D. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. **Expert Rev Clin Immunol**, v. 16, n. 2, p. 207-228, 2020.

DOMINGUEZ, J.; LATORRE, I.; SANTIN, M. Diagnóstico y abordaje terapéutico de la infección tuberculosa latente. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, v. 36, n. 5, p. 302-311, 2018.

EHRlich, R., et al. The association between silica exposure, silicosis and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 21, 2021.

FALAGAS, M. E.; VOIDONIKOLA, P.T.; ANGELOUSI, A. G. Tuberculosis in patients with systemic rheumatic or pulmonary diseases treated with glucocorticosteroids and the preventive role of isoniazid: a review of the available evidence. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 30, p. 477-486, 2007.

FARHAT, M., et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 11, p. 1192-1204, 2006.

FAYEZ, E. A., et al. The effect of smoking on latent tuberculosis infection susceptibility in high risk individuals in Iran. **J Immunoassay Immunochem**, v. 41, n. 5, p. 885-895, 2020.

FORTES, F. M. L., et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. **World J Gastroenterol**, v. 26, n. 44, p. 6993-7004, 2020.

GETAHUN, H., et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. **N Engl J Med**, v. 372, n. 22, p. 2127-2135, 2015.

GOSWAMI, R. P., et al. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology**, v. 60, n. 2, p. 557-567, 2021.

HACIOGLU, A., et al. Screening for latent tuberculosis before starting TNF-alpha inhibitors in a population with high BCG vaccination rates. **Rheumatology International**, 2021.

HASAN, T., et al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. **BMJ Open**, v. 8, e0224445, 2018.

HASHASH, J. G., et al. Approach to Latent Tuberculosis Infection Screening Before Biologic Therapy in IBD Patients: PPD or IGRA?. **Inflamm Bowel Dis**, v. 26, n. 9, p. 1315-1318, 2020.

JEE, A. S.; CORTE, T. J. Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). **Drugs**, 2019.

JICK, S. S., et al. Glucocorticoid Use, Other Associated Factors, and the Risk of Tuberculosis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 55, n. 1, p. 19-26, 2006.

JIN, Y., et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among coal workers' pneumoconiosis patients in China: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 18, 2018.

KEANE, J.; BRESNIHAN, B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 20, p. 443-449, 2008.

KUSSEN, G. M. et al. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 20, n. 1, p. 69-75, 2016.

LONG, W., et al. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. **Infectious Diseases**, v. 52, n. 2, p. 80-86, 2020.

MACIEL, M. M. M. D., et al. Prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em transplantados renais. **J Bras Pneumol**, v. 44, n. 6, p. 1-8, 2018.

MATHAI, S. C.; DANOFF, S. K.. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. **BMJ**, v. 352, 352:h6819, 2016.

MISHRA, A.; SUROLIA, A. *Mycobacterium tuberculosis*: Surviving and Indulging in an Unwelcoming Host. **IUBMB Life**, v. 00, n. 00, p. 1-9, 2018.

NEEMA, S., et al. Latent Tuberculosis in Psoriasis Patients Planned for Systemic Therapy - A Prospective Observational Study. **Indian Dermatol Online J**, v. 12, n. 3, p. 429-432, 2021.

O'GARRA, A., et al. The Immune Response in Tuberculosis. **Annu Rev Immunol**, v. 31, p. 475-527, 2013.

PING, P. A., et al. Prevalence and Risk Factors of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, 2021.

RUAN, Q., et al. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-g release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. **Clin Rheumatol**, v. 35, p. 417-425, 2016.

SCHATZ, M., et al. The Prevalence of Tuberculosis and Positive Tuberculin Skin Tests in a Steroid-Treated Asthmatic Population. **Annals of Internal Medicine**, v. 84, p. 261-265, 1976.

SILVA, D. R., et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**, v. 47, n. 2, 2021.

SHACHOR, Y., et al. Increased incidence of pulmonary tuberculosis in chronic interstitial lung disease. **Thorax**, v. 44, p. 151-153, 1989.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**. Brasília, 2012.

TANG, R., et al. Safety and efficacy of Rituximab in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. **Int Immunopharmacol**, v. 83, 2020.

TASHKIN, D. P., et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. **N Engl J Med**, v. 354, p. 2655-2666, 2006.

TASHKIN, D. P., et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. **Lancet Respir Med**, v. 4, n. 9, p. 708-719, 2016.

TRAVIS, W. D., et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 188, n. 6, p. 733-748, 2013.

VADILLO FONT, C., et al. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. **Rev Clin Esp**, v. 203, n. 4, p. 178-182, 2003.

VYAS, S., et al. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test positivity in sarcoidosis. **Lung India**, v. 32, n. 1, p. 91-92, 2015.

WISEMAN, A. C. Immunosuppressive Medications. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 11, p. 332-343, 2016.

WONG, C., et al. Mycobacterium tuberculosis Infection in the Setting of Interstitial Lung Disease: Coincidence or Bad Luck?. **Cureus**, v. 10, n. 10, e3391, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Latent tuberculosis infection**: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva, 2018.

_____. **Global tuberculosis report 2020**. Geneva, 2020.