

## INFECÇÃO LATENTE PELO *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (ILT<sub>B</sub>): Novos paradigmas de rastreio, indicação de profilaxia em populações especiais e esquemas encurtados

Alicia Sales Carneiro

Médica do Serviço de Pneumologia e Tisiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ e do Hospital Copa D'or.

### Resumo

A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILT<sub>B</sub>) é um estado de resposta imune persistente sem evidência de doença ativa e que afeta um quarto da população mundial<sup>1-3</sup>. No Brasil, em 2025, registraram-se 84.368 novos casos de tuberculose (TB), com incidência de 39,5/100 mil habitantes, mantendo o país como prioridade global para a OMS<sup>4,5</sup>. Este artigo revisa os paradigmas de rastreio, detalhando as técnicas do PPD e do IGRA e a estratificação de risco em usuários de terapias avançadas, em que inibidores de TNF- $\alpha$  e JAKi apresentam os maiores riscos de reativação<sup>6,7</sup>. São discutidos os perfis de segurança dos esquemas encurtados, notadamente o 3HP, que atingiu 81,7% de preferência no Brasil em 2025 devido à alta adesão<sup>3,4</sup>.

### Abstract

Latent tuberculosis infection (LTBI) is a state of persistent immune response without evidence of active disease, affecting one-quarter of the global population<sup>1-3</sup>. In Brazil, in 2025, 84,368 new cases of tuberculosis (TB) were reported, with an incidence of 39.5/100,000 inhabitants, keeping the country as a global priority for the WHO<sup>4,5</sup>. This article reviews screening paradigms, detailing TST and IGRA techniques, and risk stratification in advanced therapy users, where TNF- $\alpha$  inhibitors and JAKi pose the highest risks of reactivation<sup>1,6,7</sup>. The safety profiles of shortened regimens are discussed, notably 3HP, which reached 81.7% preference in Brazil in 2025 due to high adherence<sup>3,4</sup>. This article reviews new paradigms in the management of LTBI, integrating recent epidemiological data from Brazil.

**Keywords:** Latent Tuberculosis Infection; Tuberculin Test; Interferon-gamma Release Assays; Therapeutics; Immunosuppression.

### Introdução

A tuberculose permanece como uma das principais causas de morbimortalidade infecciosa global, com cerca de 10,7 milhões de casos estimados em 2024<sup>1</sup>. No Brasil, em 2025, foram registrados 84.368 casos novos, correspondendo a um coeficiente de incidência de 39,5 casos por 100 mil habitantes, além de mais de 6 mil óbitos anuais<sup>2</sup>. A

infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) é definida como um estado de resposta imune persistente a antígenos do bacilo sem evidências de doença ativa<sup>1</sup>. Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas estejam infectadas de forma latente, das quais 5% a 10% progredirão para a forma ativa ao longo da vida<sup>1</sup>. A identificação e o tratamento preventivo da tuberculose (TPT) nessas pessoas são fundamentais para reduzir o reservatório da doença<sup>1</sup>. A terceira fase do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose (2026-2030) propõe uma abordagem baseada em priorização, integração e inovação para acelerar a eliminação da TB<sup>1</sup>.

## **Imunopatogênese e o Espectro da Infecção: Novos Conceitos**

### **Transmissão e a Barreira Genética Inicial**

A infecção inicia-se com a inalação de núcleos de Wells aerossolizados (<5–10µm) que atingem os alvéolos pulmonares<sup>3</sup>. Curiosamente, entre 50% e 70% das pessoas expostas apresentam testes imunológicos negativos, sugerindo que a proteção contra a infecção inicial pode estar sob controle genético do hospedeiro, embora a falsonegatividade dos testes não possa ser excluída como fator contribuinte<sup>3,8</sup>.

### **O Espectro Dinâmico: Além da Binariedade**

A visão clássica da ILTB como um estado estático foi substituída por um espectro contínuo de infecção<sup>3,9</sup>. Este espectro inclui a ILTB estrita, com resposta imune persistente sem replicação bacteriana ativa, anormalidades radiológicas ou sintomas; a tuberculose incipiente, com presença de bacilos viáveis e replicação metabólica, mas sem sintomas; a tuberculose subclínica, com anormalidades radiológicas ou microbiológicas, assintomáticos, indivíduos nesta fase podem ser contagiosos através de aerossóis; e a tuberculose ativa, doença clinicamente manifesta com sintomas sistêmicos (febre, perda de peso) e respiratórios<sup>3</sup>.

### **Mecanismos de Evasão e a Arquitetura do Granuloma**

O granuloma é a unidade funcional da resposta imune, onde o hospedeiro tenta isolar o bacilo através de uma barreira de macrófagos e linfócitos<sup>6</sup>. O fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) é o mediador essencial para a formação e integridade estrutural

desta barreira, promovendo a ativação de macrófagos e a coesão das células T no foco infeccioso<sup>510</sup>. A desestruturação do granuloma é o mecanismo primário de reativação em pacientes imunossuprimidos<sup>516</sup>.

Além disso, o *M. tuberculosis* desenvolveu estratégias sofisticadas para sobreviver dentro dos macrófagos alveolares manipulando a autofagia celular<sup>11</sup>. Proteínas específicas da família PE\_PGRS, como a PE\_PGRS47, inibem a autofagia ao interferir no complexo ULK1 e na proteína Rab1A do hospedeiro, impedindo a fusão autofagossomo-lisossomo e permitindo a sobrevivência bacilar intracelular<sup>11</sup>.

## **Métodos Diagnósticos: Detalhes Técnicos e Inovações**

### **PPD (Prova Tuberculínica / Teste de Mantoux)**

O PPD avalia a resposta de hipersensibilidade tardia in vivo. No Brasil, utiliza-se a técnica de Mantoux com o derivado PPD RT-23 (2 UT), inoculado intradermicamente na face anterior do antebraço esquerdo<sup>5</sup>. A leitura deve ser feita entre 48 e 72 horas, medindo-se apenas o diâmetro da endureção<sup>5</sup>. O PPD tem como limitações a baixa especificidade em indivíduos vacinados com BCG ou infectados por micobactérias não tuberculosas (MNT) e resultados falso-negativos ocorrem em imunossuprimidos, desnutridos e idosos<sup>5</sup>.

*Efeito Booster:* Recomenda-se um segundo teste em 1 a 3 semanas se o primeiro for negativo em profissionais de saúde ou contatos para detectar reativação da memória imunológica e evitar falsas conversões futuras<sup>10</sup>.

### **IGRA (Interferon-Gamma Release Assay)**

O IGRA é um teste laboratorial in vitro (ELISA ou ELISPOT) que quantifica o IFN- $\gamma$  liberado por células T após estímulo com antígenos específicos (ESAT-6 e CFP-10) ausentes na vacina BCG<sup>12,13</sup>. Tem como vantagem a alta especificidade (>95%) e exige apenas uma visita do paciente<sup>12</sup>. Embora o custo unitário seja superior, o IGRA demonstra ser economicamente vantajoso em populações vacinadas com BCG ao reduzir tratamentos preventivos desnecessários<sup>12</sup>.

## **Inteligência Artificial e Transcriptômica**

A fronteira diagnóstica agora inclui o uso de *machine learning* para analisar assinaturas transcriptômicas do hospedeiro<sup>14</sup>. Modelos baseados em genes como GBP1, IFITM3 e P2RY14 conseguem diferenciar a ILTB da TB ativa e prever o risco de progressão com alta precisão<sup>14</sup>. Adicionalmente, biomarcadores como a proteína IP-10 (CXCL10) mostram-se promissores para diagnosticar a infecção em crianças e imunossuprimidos<sup>14</sup>.

### **Estratificação de Risco em Terapias Avançadas**

O manejo da ILTB em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) exige a discriminação precisa do risco associado a cada classe terapêutica.

#### **Alto Risco: Anti-TNF- $\alpha$ e Inibidores de JAK**

- **Anti-TNF- $\alpha$**  (*Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe, Golimumabe*): O risco de reativação é de 2 a 30 vezes superior à população geral<sup>6,7</sup>. Anticorpos monoclonais (*Infliximabe/Adalimumabe*) apresentam risco 3 a 4 vezes maior que o *Etanercept* (proteína de fusão) por causarem lise celular direta e desestruturação completa do granuloma<sup>6</sup>.
- **Inibidores da Janus Quinase (JAKi - Tofacitinibe, Baricitinibe)**: Drogas como o *Tofacitinibe* apresentam risco elevado similar aos anti-TNF, pois bloqueiam a sinalização de citocinas críticas como o IFN- $\gamma$ <sup>7,15,16</sup>. O rastreamento anual é imperativo para esses pacientes<sup>6,17</sup>.

#### **Médio e Baixo Risco**

- **Inibidores de IL-6** (*Tocilizumabe*): Apresentam risco intermediário, menor que os anti-TNF<sup>6,7</sup>.
- **Inibidores de IL-17** (*Secukinumabe*) e **IL-12/23** (*Ustekinumabe*): Mantêm riscos baixos, comparáveis à população geral<sup>6</sup>.
- **Rituximabe** (*Anti-CD20*): Considerado o biológico de menor risco, pois atua especificamente em células B, preservando a função das células T que controlam o bacilo<sup>6,7</sup>.



### Imunossupressores Convencionais (csDMARDs)

- **Corticosteroides:** Doses maiores que 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês são um preditor independente e significativo de reativação<sup>41018</sup>.
- **Metotrexato (MTX):** Confere um risco discretamente aumentado isoladamente, mas sua importância reside no efeito sinérgico de potencialização do risco quando associado a biológicos<sup>19</sup>.
- **Leflunomida:** Dados observacionais limitados sugerem risco de reativação de TB; contudo, a evidência disponível é de baixa qualidade metodológica e insuficiente para estabelecer comparações formais de magnitude de risco com o MTX. Recomenda-se rastreio de ILTB antes do início e avaliação individualizada do risco<sup>10</sup>.
- **Ciclofosfamida:** Imunossupressor potente associado a infecções oportunistas e reativação viral, como a Hepatite B<sup>6</sup>.

### Tratamento Preventivo da Tuberculose (TPT) e Manejo Clínico

#### Esquemas Terapêuticos Prioritários no Brasil

O Brasil prioriza esquemas baseados em rifamicinas devido à maior adesão e segurança<sup>415</sup>.

- **Esquema 3HP** (*Rifapentina + Isoniazida semanal por 3 meses*): Atualmente é o regime preferencial, representando 81,7% dos inícios de TPT no Brasil em 2025. Apresenta taxas de conclusão superiores a 80%<sup>3,4,16</sup>. Tem como efeitos adversos: síndrome de hipersensibilidade (febre, calafrios, mialgia), intolerância gastrointestinal e hepatotoxicidade ocasional<sup>16</sup>.
- **Esquema 4R** (*Rifampicina diária por 4 meses*): Indicado para portadores de hepatopatias, indivíduos com mais de 50 anos ou em casos de intolerância à isoniazida<sup>4</sup>. Tem como efeitos colaterais a coloração alaranjada de fluidos corporais (universal e benigna) e prurido<sup>4</sup>.
- **Esquema 6H ou 9H** (*Isoniazida diária por 6 a 9 meses*): Esquema tradicional com vasta experiência clínica, mas com maior taxa de abandono (19,5%)<sup>3,10</sup>. Tem como efeitos adversos: hepatotoxicidade grave e neuropatia periférica<sup>4</sup>. A



neuropatia deve ser prevenida com suplementação universal de piridoxina (Vitamina B6) na dose de 50 mg/dia<sup>4</sup>.

### O Papel do Farmacêutico e Descentralização do Cuidado

Um avanço normativo consolidado pela Nota Informativa nº 15/2024 autoriza o farmacêutico a solicitar testes diagnósticos (IGRA, PPD e Raios X) e realizar a prescrição farmacêutica do TPT em casos de ILTB diagnosticada<sup>4</sup>. Este profissional atua na avaliação da farmacoterapia e monitoramento mensal da adesão e toxicidade, sendo essencial para a sustentabilidade da estratégia *End TB*<sup>4</sup>.

### Populações Vulneráveis e Determinantes Sociais

No Brasil, o risco de adoecimento é amplificado por vulnerabilidades estruturais:

- **Pessoas Vivendo com HIV (PVHIV):** Risco 23 vezes superior; a coinfeção atingiu 14% dos novos casos em 2025. O início do TPT não deve ser postergado em casos de imunossupressão severa ( $CD4 < 350$ )<sup>2,20</sup>.
- **População Privada de Liberdade:** Risco 24 vezes maior<sup>2</sup>.
- **Pessoas em Situação de Rua:** Risco 54 vezes maior, apresentando as piores taxas de interrupção (41,9%)<sup>2</sup>.

### Conclusão

O manejo da ILTB no Brasil atravessa um momento de transformação tecnológica. A expansão do IGRA e a consolidação do esquema 3HP são pilares fundamentais para interromper a cadeia de transmissão<sup>3,4</sup>. O rastreamento sistemático em usuários de imunobiológicos (especialmente anti-TNF e JAKi) e o fortalecimento do papel clínico do farmacêutico são imperativos para a segurança do paciente. Para atingir a meta de eliminação até 2030, o Brasil deve assegurar a sustentabilidade financeira do

programa e enfrentar os determinantes sociais — pobreza e desnutrição — que continuam a alimentar a epidemia<sup>3,4</sup>.

### Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: WHO; 2025.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Boletim Epidemiológico – Tuberculose 2026. Brasília: MS; 2026.
3. Trajman A, Campbell JR, Kunor T, Ruslami R, Amanullah F, Behr MA, et al. Tuberculosis. *Lancet*. 2025 Mar 8;405(10482):850-866.
4. Ministério da Saúde (Brasil). Nota Informativa nº 15/2024-CGTM/DATHI/SVSA/MS. Brasília: MS; 2024.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: MS; 2019.
6. Jha DK, Sharma V, Singh H, Kumar R, Mandavdhare HS, Sharma A, et al. Assessment and management for latent tuberculosis before advanced therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2025;24(2):103758.
7. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dekkers J, Taylor PC, McInnes IB, Emery P, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jun;82(6):742-753.
8. Sundaram K, Prabhu V. Functional analysis of distinct factors linked to the development of latent to active tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2026;16:1666138.
9. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015 May 28;372(22):2127-2135.
10. Chiu YM, Horner D, Wang WC, Lang T, Tsai Y, Lin CY, et al. Impacts of biologics and JAK inhibitors on TB reactivation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Jan;16(1):9-22.
11. Saini NK, Baena-Agnelli C, Woo J, Saini A, Singh S, Mahapatra G, et al. Suppression of autophagy and antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis PE\_PGRS47. *Nat Microbiol*. 2016 Sep;1(9):16133.
12. Ontario Health. IGRA testing for latent TB infection: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2024;24(11):1-182.

13. Utegenova A, Smith J, Brown A, Williams O, Taylor R, Martinez C, et al. Early Mycobacterial Antigens in the Immunodiagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Pathogens*. 2026;15(1):181.
14. Starshinova AA, Malkova AM, Zinchenko YS, Kudryavtsev IV, Glushkova A, Yablonskiy PK, et al. Detection for New Biomarkers of Tuberculosis Infection Activity Using Machine Learning. *Diseases*. 2026;14(2):66.
15. Scrivo R, Valesini G, Spinelli FR, Di Franco M, Iannuccelli C, Priori R, et al. Are interferon-gamma release assays reliable to detect tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors? *PLOS ONE*. 2022 Sep 15;17(9):e0275329.
16. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2155-2166.
17. Foppiano Palacios C, Davidson L, Miller R, Green J, Harris S, Clark T, et al. Is yearly interferon gamma release assay latent tuberculosis infection screening warranted among patients with rheumatological diseases? *PLOS ONE*. 2024 Jul 18;19(7):e0306337.
18. Anton C, Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, Silva-Junior JLR, Capone D, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):e20190023.
19. Evangelatos G, Iliopoulos A, Katsimbri P, Boumpas D, Vassilopoulos D. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1-21.
20. Maciel ELN, Reis-Santos B. Determinants of tuberculosis in Brazil: from conceptual framework to practical application. *Rev Panam Salud Publica*. 2015 Jul;38(1):28-34.