

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE APLICADAS
À REUMATOLOGIA

EFETIVIDADE DA REPETIÇÃO DO TESTE TUBERCULÍNICO APÓS
EXPOSIÇÃO AOS BLOQUEADORES DO TNF- α EM PACIENTES COM
ARTROPATIAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

Autora: Vanessa de Oliveira Magalhães

Orientação: Prof. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro

São Paulo

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE APLICADAS
À REUMATOLOGIA

EFETIVIDADE DA REPETIÇÃO DO TESTE TUBERCULÍNICO APÓS
EXPOSIÇÃO AOS BLOQUEADORES DO TNF- α EM PACIENTES COM
ARTROPATIAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

Autora: Vanessa de Oliveira Magalhães

Dissertação apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Campus Hospital São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde Aplicadas à Reumatologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro

Co-orientador: Profa. Dra. Karina Rossi Bonfiglioli

São Paulo

2021

EFETIVIDADE DA REPETIÇÃO DO TESTE TUBERCULÍNICO APÓS EXPOSIÇÃO AOS BLOQUEADORES DO TNF- α EM PACIENTES COM ARTROPATIAS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

Vanessa de Oliveira Magalhães ¹, Karina Rossi Bonfiglioli ², Carina Mori Frade Gomes Chebel ³, Carla Gonçalves S. Saad ², Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá ⁴, Marcelo de Medeiros Pinheiro ⁵

1- Médica Reumatologista, Setor de Espondiloartrites, Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina (Unifesp/ EPM)

2- Assistente-Doutor, Disciplina de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP

3- Doutora em Reumatologia, Disciplina de Reumatologia, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG

4- Professora Titular, Disciplina de Reumatologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo-SP

5- Assistente-Doutor, Chefe do Setor de Espondiloartrites, Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo/ Escola Paulista de Medicina (Unifesp/ EPM)

Endereço para correspondência:

Marcelo M. Pinheiro, Rua Varpa, 23, Vila Clementino, São Paulo-SP, CEP 04026-000, Brasil, e-mail: mpinheiro@uol.com.br

Dedico este trabalho aos meus pais,
à minha amada filha e meu companheiro
pelo carinho ao longo do período de
elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Ao Prof. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro, por ter permitido que fizesse parte do seu grupo de trabalho, ter acreditado em mim e nas minhas capacidades, que nesses anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e intelectual, sem nunca ter permitido que o desalento se instalasse, mesmo quando as coisas não transcorriam como esperado.

À Profa. Dra Karina Rossi Bonfiglioli pela atenção e apoio durante o processo de definição e co-orientação, pelas suas prestimosas contribuições à essa pesquisa.

Ao CEDMAC, à USP, ao Instituto Central, por ter me recebido e permitido acesso às informações necessárias à pesquisa realizada, em especial à Profa. Dra. Eloisa Bonfá e Profa, Dra. Carla Saad.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão da bolsa de mestrado para a realização desta pesquisa.

Agradeço ainda à Sra. Eni Pavan, secretária da pós-graduação, que atende todas as nossas necessidades como alunos de forma tão gentil e eficaz.

Meu respeito e agradecimento ao Prof. Dr. Jamil Natour, em nome de todos os profissionais, professores, colegas, médicos reumatologistas, que perfazem o corpo clínico da disciplina de reumatologia da EPM/UNIFESP, minha gratidão.

1. Resumo

Introdução e Objetivos: Considerando o Brasil como país endêmico para tuberculose (Tb) e de moderada prevalência de infecção tuberculosa latente (ITbL), este estudo teve o objetivo de avaliar a efetividade da repetição do teste tuberculínico (TT) em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas (AIC) expostos aos inibidores de TNF α (iTNF).

Métodos: Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva de pacientes com artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA) e artrite psoriásica (APs) que tenham realizado dois TT (0,1 mL PPD-RT-23, intradérmico), sendo o primeiro imediatamente antes de iniciar o iTNF e, o segundo após, pelo menos, 6 meses de exposição. Todos os pacientes foram acompanhados rotineiramente em consultas regulares com o reumatologista. A incidência de Tb ao longo do tempo foi considerada como desfecho primário e foi comparada com um grupo controle pareado com as mesmas AIC e exposto aos iTNF, mas que não tinha realizado o segundo TT. Múltiplos ajustes estatísticos para tipo de AIC, comorbidades, medicamentos concomitantes, tempo de exposição ao iTNF, indicação do segundo TT, idade e sexo foram feitos e $p \leq 0,05$ foi considerado como significativo.

Resultados: Um total de 359 pacientes com AIC em uso de iTNF foi incluído [AR, n=178; EA, n=135 e APs, n=46]. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto aos dados epidemiológicos, demográficos ou clínicos entre os grupos, exceto as peculiaridades de cada doença. Após o uso de iTNF, houve incremento significativo da conversão de TT (15-27%) em todos os grupos, com incidência global de ITbL=10,55; IC95% 5,77-17,7, independentemente da AIC e iTNF. Durante o seguimento de 10 anos, ocorreram 27 casos de Tb (incidência=12,32; IC95% 8,12-17,93), principalmente em homens com EA, independentemente dos medicamentos modificadores sintéticos do curso de doença, glicocorticosteróides ou iTNF. Comparando os dois grupos, a única variável que se associou com a incidência de Tb foi a suspeita clínica (HR=11,31; IC95% 3,9-32,3), após múltiplos ajustes.

Conclusões: Embora a repetição do TT esteja associada com maior taxa de conversão após a exposição aos iTNF, ela não se associou como valor preditivo positivo para reduzir a incidência de Tb ao longo do tempo, exceto naqueles com evidência clínica de infecção ativa. Desse modo, a probabilidade pré-teste deve ser considerada durante o manejo clínico de pacientes com AIC antes de solicitar o TT e os nossos dados não suportam a repetição do TT indiscriminadamente.

Palavras-chaves: teste tuberculínico, PPD, tuberculose, infecção tuberculose latente, artropatias inflamatórias crônicas, artrite reumatóide, espondilite

anquilosante, artrite psoriásica, coorte retrospectiva, incidência, repetição do teste tuberculínico

Abstract

Introduction/Aim: Considering Brazil as an endemic country for tuberculosis (TB) and its /the moderate prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI), this study aimed to evaluate the effectiveness of repeating the tuberculin skin test (TST) in patients with chronic inflammatory arthropathies (CIA) exposed to TNF α inhibitors (TNFi).

Methods: Retrospective cohort including patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) that performed two TST (0.1 mL PPD-RT-23, intra-dermally), being the first immediately before starting TNFi and the second after introduction of treatment (6 months, at least). All patients were regularly followed up in outpatients clinics from two large tertiary centers. The TB occurrence was considered as primary endpoint and it was compared to a control group with similar CIA and TNFi exposition, but no TT repetition. Multiple statistical adjustments to concomitant medications, different CIA, exposition time to TNFi, indication to second TST, age and sex. Appropriate statistical analyses were performed and $p \leq 0.05$ was significant.

Results: A total of 359 CIA patients on TNFi were included [RA, n=178; AS, n=135, and PsA, n=46]. There was no significant statistically difference concerning epidemiological, demographic or clinical data among the groups, except regarding the specific peculiarities of each CIA. After using TNFi, there was significant increment of TST conversion (15-27%) in all groups (LTBI global incidence = 10,55; IC95% 5,77-17,7), regardless of CIA and TNFi. During the 10-Year follow-up, there were 27 cases of TB (incidence=12,32; IC95% 8,12-17,93), mostly in AS, males, regardless conventional DMARDs, glucocorticoids or TNFi. However, the only variable associated with TST repetition and new cases of TB was clinical suspicious (HR=11,31; IC95% 3,9-32,3; $p < 0.001$), after multiple statistical adjustments.

Conclusions: Our results showed TST repetition is associated with higher significant conversion rate after long-term TNFi exposition. On the other hand, it had no positive predictive value for TB diagnosis over time, except in those with clinical evidence for active infection, suggesting the pretest probability should be considered during clinical management of CIA patients before requesting the TST. Therefore, our data do not support TST repetition indiscriminately.

Key-words: tuberculin skin test, PPD, tuberculosis, infection tuberculosis latent, chronic inflammatory arthritis, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, retrospective cohort, incidence, TST repetition.

2. Abreviaturas

ACR: American College of Rheumatology

ABT: abatacepte

ADA: adalimumabe

AIC: artropatias inflamatórias crônicas

AIJ: artrite idiopática juvenil

APs: artrite psoriásica

AR: artrite reumatoide

BCG: bacilo de Calmette-Guérin

BIOBADABRASIL: Registro Brasileiro de Biológicos da Sociedade Brasileira de Reumatologia

BIOBADASER: Base de Dados de Produtos Biológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CEDMAC: Centro de Dispensação e Administração de Medicamentos de Alto Custo

CRIE: Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

CZP: Certolizumabe pegol

DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drugs

EA: Espondilite anquilosante

EpA: Espondiloartrite

EPM: Escola Paulista de Medicina

ETA: Etanercepte

EULAR: European League Against Rheumatism

FM: Faculdade de Medicina

GC: Glicocorticosteróides

GOL: Golimumabe

HR: Hazard ratio

HSP: Hospital São Paulo

IGRA: Interferon-Gamma Release Assays

INF- γ : Interferon Gama

iTNF: Inibidores do TNF α

IFX: Infliximabe

ITbL: Infecção Tuberculose latente
MMCD-cs: Medicamentos modificadores do curso de doença convencionais sintéticos
MMDC-b: medicamentos modificadores do curso de doença biológicos
OMS: Organização Mundial de Saúde
PPD: Precipitado proteico derivado
QFT: Quantiferon
RCT: Randomized controlled trial (ensaio clínico randomizado)
RS: revisão sistemática
RTX: Rituximabe
SABIO: Registro Sul-Africano de Imunobiológicos
SBR: Sociedade Brasileira de Reumatologia
SEK: Secuquinumabe
Tb: Tuberculose
TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido
TCZ: Tocilizumabe
TI: Taxa de incremento
TNF: Fator de necrose tumoral
TOFA: Tofacitinibe
TST: Tuberculin skin test
TT: Teste tuberculínico
UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo
USP: Universidade de São Paulo
UST: Ustequinumabe

3. Introdução

A tuberculose (Tb) é uma doença infecciosa e transmissível de grande relevância mundial, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo uma das dez maiores causas de morte em todo o mundo e a principal relacionada a um único agente infeccioso^{1,2}. Segundo dados da OMS (Organização Mundial de Saúde), cerca de 10 milhões de novos casos e 1,5 milhão de óbitos são notificados anualmente². O Brasil faz parte dos 30 países com maior prevalência mundial, com incidência anual estimada em 35/100 mil habitantes e mortalidade de 2,2/100 mil habitantes^{1,3}.

A infecção tuberculose latente (ITbL) é um estado de equilíbrio dinâmico entre a resposta imune do hospedeiro e do patógeno, dependente da ativação de linfócitos T, principalmente CD4 e CD8, e liberação de citocinas, sobretudo TNF- α e INF- γ . Ela ocorre em indivíduos previamente expostos à micobactéria, mas não ocasiona sintomas nem é capaz de causar transmissibilidade. No entanto, quando a integridade do granuloma é perdida, os sintomas e a transmissão da doença podem ocorrer^{4,5}. Estima-se que 5-10% dos indivíduos com ITbL desenvolverão a tuberculose ao longo da vida, com maior probabilidade em populações de risco, como pessoas que convivem com HIV, pacientes com diabetes e desnutrição, etilistas, indivíduos privados de liberdade, usuários de drogas e de imunossuppressores, especialmente os inibidores do TNF α (iTNF α)⁶.

Os iTNF α são agentes terapêuticos aprovados e amplamente utilizados em reumatologia para o controle da atividade inflamatória em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas (AICs), incluindo artrite reumatóide (AR)⁷, artrite psoriásica (APs)⁸, artrite idiopática juvenil (AIJ)⁹ e espondilite anquilosante (EA)¹⁰. No entanto, eles têm sido implicados com o incremento do risco de reativação da infecção tuberculose latente, sobretudo os agentes monoclonais¹¹⁻¹³. O principal mecanismo envolvido com o surgimento da tuberculose está relacionado com a desorganização do granuloma após o bloqueio do TNF α ou com a re-exposição ao longo do tempo¹⁴. Sendo assim, a adequada identificação da ITbL possibilita minimizar a ocorrência da

tuberculose com eficácia de 69 a 93%, por meio do tratamento com a isoniazida (INH), via oral, na dose diária de 5-10 mg/ kg (máximo 300mg), por seis a nove meses¹⁵⁻¹⁸.

No Brasil, a incidência de Tb em pacientes em uso de iTNF α é cerca de duas vezes maior do que a população geral (86,93 casos/ 100.000 pessoas-ano vs. 35,79 casos/ 100.000 pessoas-ano, respectivamente)^{19,20}, principalmente em pacientes com EA²⁰, diferentemente do relatado em países do hemisfério norte (Tabela 1) ^{21,22}. Um dado interessante sobre a reativação da ITbL após o uso de iTNF α é que os sintomas podem surgir de modo mais agudo, diferente da instalação insidiosa tradicional, e com desfechos de maior gravidade, incluindo formas extrapulmonares e disseminadas²⁰.

Tabela 1. Incidência de tuberculose após exposição aos inibidores do TNF α em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas em diversas partes do mundo

Autor, Ano	País	Incidência (/100.000 pacientes-ano)	População Geral (/100.000 habitantes-ano)
Yonekura <i>et al</i>, 2017¹³	Brasil	IFX:182 ADA: 443 ETA:192	35,2
Gomes <i>et al</i>, 2017¹⁹	Brasil	86.93	35,79
Wallis <i>et al</i>, 2004²³	EUA	IFX: 144 ETA: 35	27
Gomez-Reino <i>et al</i>, 2007²⁴	Espanha	IFX: 383 ADA: 176 ETA: 114	25
Dixon <i>et al</i>, 2009²⁵	Inglaterra	IFX: 136 ADA: 144 ETA: 39	32
Seong <i>et al</i>, 2007²⁶	Coréia do Sul	Todos: 257	67
Hsia <i>et al</i>, 2013²⁷	RCTs	GOL: 65	30
Bykerk <i>et al</i>, 2015²⁸	RCTs	CZP: 47	39

RCTs: *randomized clinical trials* (ensaios clínicos randomizados); IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe; CZP: certolizumabe pegol

A eficácia da implementação sistemática de recomendações para a identificação de ITbL em pacientes com AICs previamente ao início dos $iTNF\alpha$, incluindo teste tuberculínico (TT), radiografia simples de tórax e avaliação de dados epidemiológicos, com adequado tratamento com INH em casos positivos, foi demonstrada pelo registro espanhol de agentes imunobiológicos em pacientes com doenças reumáticas (BIOBADASER – Base de Dados de Produtos Biológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia). Com essa estratégia, houve redução significativa da incidência de Tb (de 522 para 117/100 mil pacientes-ano)²¹. Sendo assim, diversos documentos oficiais foram elaborados por instituições de saúde, tais como OMS⁵, CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)¹⁵ e Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)⁷, que recomendam o rastreamento inicial de ITbL em todos os pacientes com AICs candidatos ao uso de imunobiológicos.

No entanto, alguns casos de tuberculose têm sido notificados mesmo após essa estratégia, fomentando a discussão sobre o real significado do teste não reator (menor risco de Tb ao longo do uso de $iTNF\alpha$, estado de anergia frente à imunossupressão da própria doença e/ ou do tratamento), bem como pela busca por novas ferramentas que possam aumentar o poder de identificação da ITbL, sobretudo naqueles com investigação inicial negativa. A primeira delas surgiu com o reconhecimento do papel crucial do IFN γ sobre a resposta celular contra o *M. tuberculosis*, de modo mais específico e direcionado contra os peptídeos ESAT-6 e CFP-10, que não estão presentes na vacina BCG e na maioria de outras micobactérias não tuberculosas, embora sejam comuns ao *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*^{29,30}. Com isso, houve incremento da taxa de detecção de casos potencialmente considerados como falso-negativos após o uso dos IGRAs (*Interferon Gamma Release Assays*), particularmente em condições de imunossupressão e comprometimento da resposta celular, incluindo atividade da doença e o uso crônico de glicocorticosteróides e metotrexato¹⁹. Atualmente, o CDC tem recomendado sua utilização preferencial, quando possível, especialmente se a leitura do TT for dificultada pelo não retorno do paciente ou em indivíduos que tenham recebido a BCG, como vacina ou terapêutica adjuvante ao câncer¹⁵. No entanto, é importante ressaltar que os IGRAs não estão costumeiramente

disponíveis na maior parte do mundo, especialmente em países com maior incidência de tuberculose e menos recursos financeiros para implementá-la como estratégia de saúde pública. Sendo assim, o TT continua sendo uma ferramenta válida, segura e eficiente em pacientes com AR mesmo em países endêmicos, como o Brasil¹³. Além disso, é fundamental reafirmar a necessidade da exclusão de tuberculose ativa em todos os pacientes previamente ao início dessas medicações, uma vez que o tratamento em monoterapia com isoniazida pode ocasionar atraso do diagnóstico, maior morbidade e incremento da resistência antimicrobiana^{1,29,3132}.

A segunda medida é a repetição do TT, que tem sido recomendada por diversos órgãos internacionais, tais como CDC¹⁵, OMS⁵, ACR (*American College Rheumatology*) / EULAR (*European League Against Rheumatism*)^{10,33}, embora existam escassez de estudos prospectivos que demonstrem sua efetividade. O momento ideal de repeti-lo ao longo do seguimento também é controverso³⁴. Uma estratégia possível, porém, pouco utilizada, é a repetição do TT dentro de seis semanas da leitura inicial, conhecido como fenômeno *Booster*, essa conduta é recomendada por alguns países, como Portugal e Espanha, embora com evidências controversas³⁴.

Mais recentemente, alguns estudos têm mostrado maior taxa de conversão do segundo TT, contudo, com variabilidade ampla (1-30%), após uso dos iTNF α em pacientes com AIC e investigação negativa para ITbL pré-exposição (Tabela 2). No entanto, ainda não é conhecido se essa maior taxa de positividade do TT associa-se com redução do risco de casos incidentes de tuberculose. Essa nova informação tem trazido ainda mais questionamentos sobre a real necessidade e efetividade da repetição do TT ao longo do tempo, especialmente pelo valor preditivo positivo e negativo para minimização da incidência de tuberculose no cenário de tratamento com iTNF α .

Tabela 2. Estudos longitudinais para avaliação taxa de conversão de teste tuberculínico após exposição aos inibidores do TNF- α em pacientes com AIC

Estudo	Ano	País	N, doença	Tempo	ImBio	Estratégia	Taxa conversão
Chen DR. et al ³⁵	2008	Taiwan	43 AR	24 meses	ADA	PPD e QFT	28%
Hatzara C. et al ³⁶	2014	Grécia	247 AR, EpA, outras	12 meses	IFX, ETA, ADA, CZP, GOL	PPD e QFT antes e 1 ano após	13%
Park J. et al ^{* 37}	2015	Coréia	40 AR, 34 EA, 9 AIJ	12 meses	IFX, ETA	PPD antes e 1 ano, QFT	32,6%
Cuomo G. et al ³⁸	2016	Itália	275 AR	10 anos	Anti-TNF α , ABT, TCZ	PPD e QFT	13,6%
Brunelli J. et al ³⁹	2017	Brasil	69 AIJ	12 meses	IFX, ETA, ADA	PPD antes e 1 ano após	1,45%
Yamamoto S. et al ^{40 *}	2017	Japão	91 AR	12 meses	IFX, ETA	PPD antes e 1 ano após	6,6%
Gomes C. et al ²⁰	2018	Brasil	AIJ, AR, EA, APs	24 meses	IFX, ADA, ETA	PPD, QFT, Elispot, PPD-Booster	20%

*PPD reator superior a 10mm. ImBio: imunobiológico; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ABT: abatacepte; TCZ: tocilizumabe, QFT: quantiferon; AIJ: artrite idiopática juvenil; AR: artrite reumatoide; EA: espondilite anquilosante; PPD: derivado proteico purificado/teste tuberculínico

4. Objetivos

4.1) Principal:

Avaliar a efetividade da repetição do teste tuberculínico em reduzir os casos incidentes de Tb após a exposição aos iTNF- α .

4.2) Secundários:

a) Descrever a positividade do TT e incidência de ITbL após a exposição aos iTNF- α ;

b) Verificar a associação do desfecho principal com o tipo de AIC, tempo de exposição aos iTNF- α , sexo, aspectos epidemiológicos, motivo da repetição, idade e as medicações concomitantes.

5. Materiais e métodos

5.1) Delineamento:

Estudo de coorte retrospectiva, com amostragem de conveniência, utilizando o banco de dados de prontuários eletrônicos de duas instituições universitárias. Foram coletados dados clínicos e epidemiológicos de pacientes com AIC em uso de iTNF α que foram atendidos no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp/ Escola Paulista de Medicina) e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) de 1 de junho 2001 a 31 de dezembro de 2019.

5.2) Critérios de inclusão:

- Homens e mulheres;
- Diagnóstico de AR^{41,42}, APs⁴³ e Espondiloartrites axiais ⁴⁴;
- Acima de 18 anos;
- Em uso de iTNF α (Etanercepte, Adalimumabe, Infliximabe, Certolizumabe Pegol, Golimumabe) há, pelo menos, 6 meses;

5.3) Critérios de não inclusão:

- Pulsoterapia com ciclofosfamida e/ ou metilprednisolona há menos de seis meses;
- Pacientes com antecedente de qualquer enfermidade que pudesse interferir com algum dos desfechos estudados, incluindo neoplasia nos últimos cinco anos, infecção ativa pelo HIV, hepatite B (HBV) e C (HCV), hanseníase, sarcoidose, gravidez, lactação, uveítes infecciosas e doenças desmielinizantes;
- Uso de qualquer agente imunobiológico com outros mecanismos de ação que não o bloqueio do TNF α ;
- Transplante de qualquer órgão sólido ou de desordens hematológicas;
- Insuficiência renal crônica e terapia de substituição renal;

- Imunodeficiências primárias e aplasia do timo;

Pacientes que receberam tratamento prévio da ITbL ou aqueles com Tb prévia tratada não foram excluídos da amostra.

5.4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aceita pelo Comitê de Ética em Pesquisa com os argumentos de que se tratava de estudo retrospectivo com dados de prontuário, sem previsão de utilização de material biológico e sem a possibilidade de identificação individual dos participantes ou qualquer contato com eles. Importante ressaltar que os resultados do presente estudo foram apresentados de forma agregada, sem adição de riscos ou qualquer outro inconveniente e garantindo o sigilo absoluto dos pacientes, uma vez que as fontes de dados e as informações clínicas disponíveis nas instituições permaneceram ocultas. Além disso, o investigador principal e os demais colaboradores envolvidos se comprometeram, individual e coletivamente, a utilizar os dados apenas para os fins de pesquisa e cumpriram todas as diretrizes e normas regulamentadoras no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

Esta pesquisa foi inscrita na plataforma Brasil sob número: CAAE: 95120618.6.0000.5505.

5.5) Questionário estruturado

Os seguintes dados foram coletados:

- a) Idade;
- b) Sexo;
- c) Diagnóstico médico, de acordo com os critérios de classificação internacionais vigentes⁴¹⁻⁴⁴;

- d) Tempo de doença (meses);
- e) Anamnese direcionada para sintomas relacionados à infecção por *Mycobacterium tuberculosis*;
- f) Eventos Adversos relacionados ao tratamento com a isoniazida, incluindo intolerância e toxicidade, gravidade, relação causal ou inferencial, interrupção (temporária ou permanente);
- g) Epidemiologia pessoal relacionada à Tb: antecedente de doença prévia, tratamento ou contato recente.

Nos pacientes selecionados do Hospital das Clínicas/CEDMAC foi considerada epidemiologia positiva qualquer contato com tuberculose ao longo da vida ³¹. Nos pacientes coletados na UNIFESP/ EPM, foi usada a definição proposta pelo II Consenso Brasileiro de Tuberculose de 2004, cujo critério é de epidemiologia positiva qualquer contato suspeito nos últimos dois anos ⁴⁵.

- h) Teste tuberculínico (TT), incluindo detalhes do motivo da repetição;

Considerou-se teste positivo, segundo recomendações vigentes para o grupo de risco, se $TT \geq 5 \text{ mm}$ e teste negativo se $TT < 5 \text{ mm}$ ¹⁵.

Indicação do exame por suspeita clínica, assuntos burocráticos e/ ou administrativos, sobretudo por demandas da liberação de medicações de alto custo pelas diretrizes de dispensação do Ministério da Saúde, protocolos de pesquisa acadêmicos, entre outros ^{15,46}

O TT inicial e nos casos da repetição seguiram a mesma metodologia e foram realizados por meio da inoculação de 0,1 ml (2UT) do PPD RT-23, via intradérmica, no terço médio da região anterior do antebraço esquerdo, aproximadamente 8 cm abaixo da prega do cotovelo. A leitura do resultado do TT foi realizada 48-72 horas após a aplicação, com o método de palpação do diâmetro transversal máximo da induração e o resultado foi expresso em milímetros ⁴⁷. O TT foi realizado no CRIE (Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais) da Unifesp, no ambulatório de Imunologia do HC-FMUSP ou em unidades de saúde pública do estado de São Paulo. Resultados da induração de 0 a 4 mm foram considerados como negativos e maior ou igual a

5 mm, como reator. Em caso de TT positivo (inicial ou na repetição), o paciente foi orientado a receber o tratamento com isoniazida 300 mg por dia por 6 meses, de acordo com as recomendações brasileiras vigentes⁴⁶.

i) **Medicações concomitantes:**

- I. **GCs** (Glicocorticosteróides): considerou-se qualquer dose acima de 7,5mg de prednisona/dia ou equivalente por, no mínimo, seis semanas antes da realização do TT⁴⁸;

Para minimizar a exclusão de pacientes por ausência na exatidão da dose dos GC no momento da realização do TT, foi aceito o uso de prednisona em dose maior ou igual a 7,5 mg/dia. A escolha dessa dosagem foi relativa às concentrações suprafisiológicas ⁴⁹.

- II. **MMCD-cs** (medicamentos modificadores do curso de doença convencionais sintéticos): metotrexato, leflunomida (MTX), sulfassalazina (SSZ) e azatioprina (AZA), em qualquer dose por, no mínimo, seis semanas antes da realização do TT⁵⁰; A dose do MTX foi considerada acima de 7,5 mg/ semana (via oral ou subcutânea). A leflunomida, sulfassalazina e azatioprina foram categorizadas como variáveis dicotômicas, independentemente da dose;
- III. **MMDC-b** (medicamentos modificadores do curso de doença convencionais sintéticos biológicos) – iTNF α : detalhes sobre o tipo de agente (monoclonal ou receptor solúvel), trocas (motivo da troca: reação adversa ou falência ao tratamento; tipo de agente; tempo de uso; número), reinício após Tb.

j) **Achados da radiografia e/ou tomografia de tórax;**

Os achados de imagem foram classificados como suspeitos ou não suspeitos, de acordo com a avaliação do reumatologista assistente. Em casos de dúvidas, foi solicitada a avaliação de pneumologista ou infectologista com experiência em tisiologia e/ ou solicitada a tomografia de tórax para melhor esclarecimento e de acordo com a disponibilidade de cada serviço.

k) Tuberculose: forma (pulmonar ou extrapulmonar), métodos e confirmação do diagnóstico, resistência antimicrobiana, necessidade de retratamento, tempo de tratamento, toxicidade terapêutica, história pessoal prévia;

l) Tuberculose latente: foi feita a caracterização e descrição de cada item dos critérios que definem o diagnóstico da ITbL (epidemiologia, imagem e TT), tanto antes quanto após a exposição aos iTNF α . Além disso, foram compiladas informações sobre o tempo de tratamento da ITbL, efetividade e toxicidade.

5.6) Desfechos:

5.6.1) Primário:

a) Casos incidentes de tuberculose: Definidos como casos de Tb que ocorreram no período entre o primeiro dia de uso de iTNF α até o diagnóstico confirmatório. O grupo controle incluiu pacientes com as mesmas AICs e em uso de iTNF α que não repetiram o TT ao longo do acompanhamento.

5.6.2) Secundários:

a) Taxa de conversão, definida como a mudança de negativo (0 - 4 mm) para positivo (≥ 5 mm) ou de positivo para negativo (conversão inversa) após a exposição aos iTNF α ;

6. Análise estatística

Os dados foram apresentados por meio de análise descritiva, incluindo distribuição de frequências absoluta (n) e relativa (%), bem como média e desvio-padrão. A análise inferencial usou o teste de associação do *qui-quadrado* e teste exato de Fisher para avaliar a relação entre variáveis numéricas. Além disso, a comparação das variáveis quantitativas em relação aos três grupos de pacientes (doença) foi realizada por meio do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. No caso de uma diferença significativa, o teste de comparações múltiplas com correção de Bonferroni foi realizado a fim de identificar quais pares de grupos diferiam entre si.

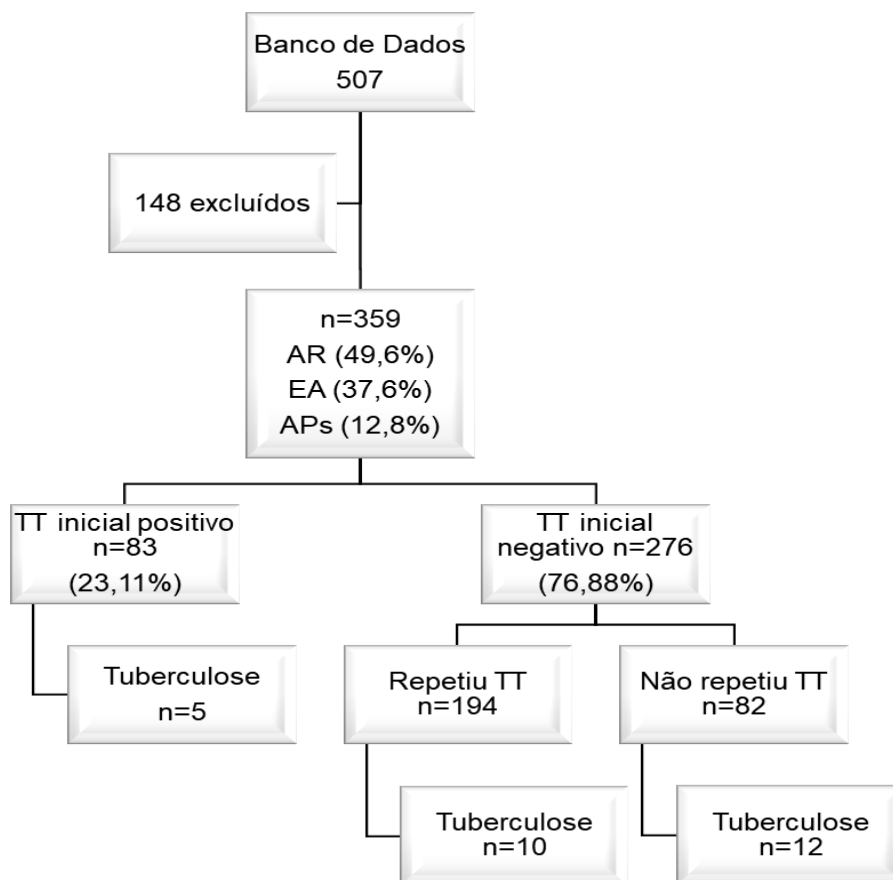
A análise de sobrevivência usou o tempo entre a data de início dos iTNF α e a ocorrência da tuberculose, por meio das curvas de Kaplan-Meier e teste log-rank. Além disso, os modelos de risco proporcional de Cox foram ajustados para as variáveis de confusão, usando o método *backward stepwise*. Todas as variáveis com valor de p inferior a 0,2 no modelo inicial de Cox ou aquelas clinicamente relevantes foram consideradas para o modelo final. Em todos os modelos ajustados, a suposição de proporcionalidade foi avaliada por meio dos resíduos de Schoenfeld.

O nível de significância adotado foi de 5% em todas as análises e o software livre R versão 3.6 foi utilizado.

7. Resultados

Foram avaliados 507 pacientes com AIC, dos quais 148 (29,19%) foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade, ou por apresentar dados insuficientes com relação ao segundo TT, ou por seguimento incompleto. Desse modo, 359 pacientes foram incluídos na análise final, sendo 178 (49,6%) com AR, 135 (37,6%) com EA e 46 (12,8%) com APs. Dos 276 pacientes com TT inicial negativo, 194 (70,3%) repetiram o PPD, e a incidência de casos de tuberculose foi maior neste grupo em comparação aos que não repetiram o TT (5,1% e 14,6%, respectivamente) (Figura 1).

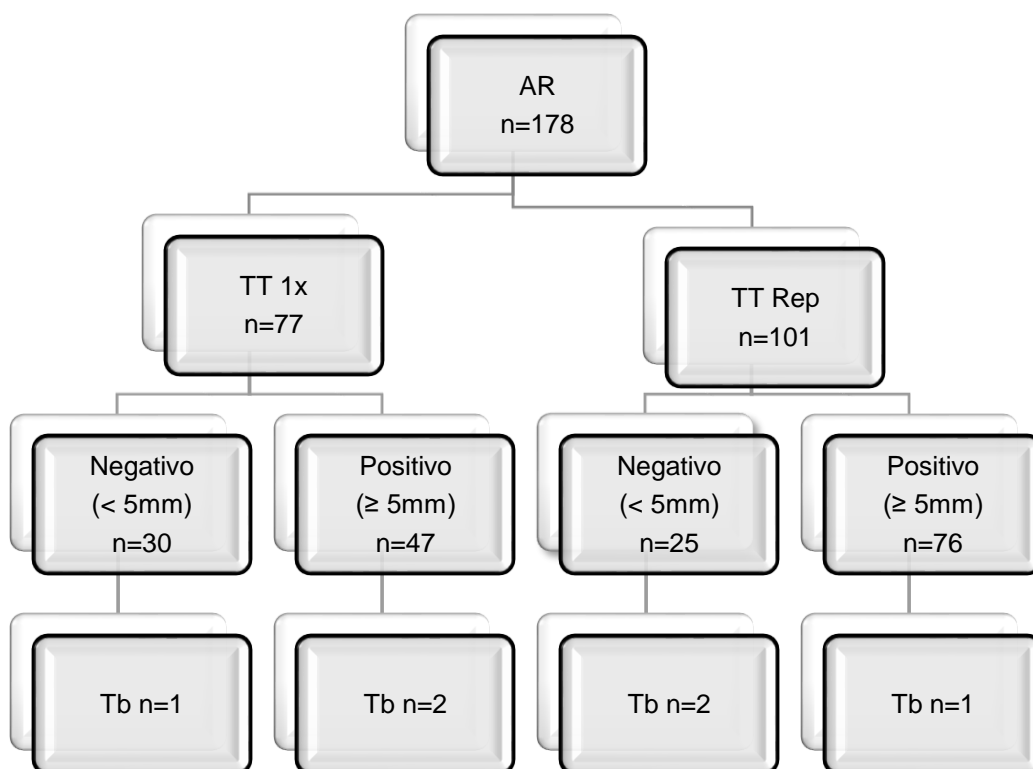
Figura 1. Fluxograma da seleção inicial de todos os pacientes incluídos e os resultados até o surgimento da Tb, de acordo com a repetição ou não do TT



TT: teste tuberculínico; AR: artrite reumatóide; EA: espondilite anquilosante; APs: artrite psoriásica

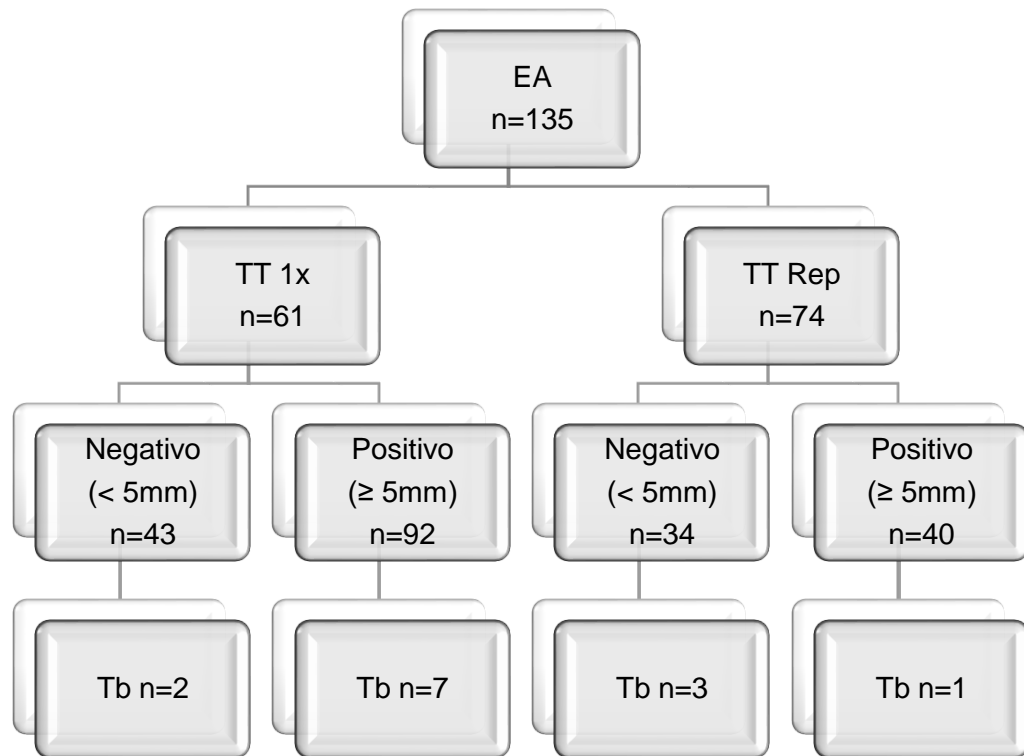
As figuras 2, 3 e 4 mostram os resultados da repetição do TT e o desfecho final (casos incidentes de Tb), de acordo com cada doença.

Figura 2. Fluxograma da seleção inicial dos pacientes com artrite reumatoide e os resultados até o surgimento da Tb, de acordo com a repetição do TT



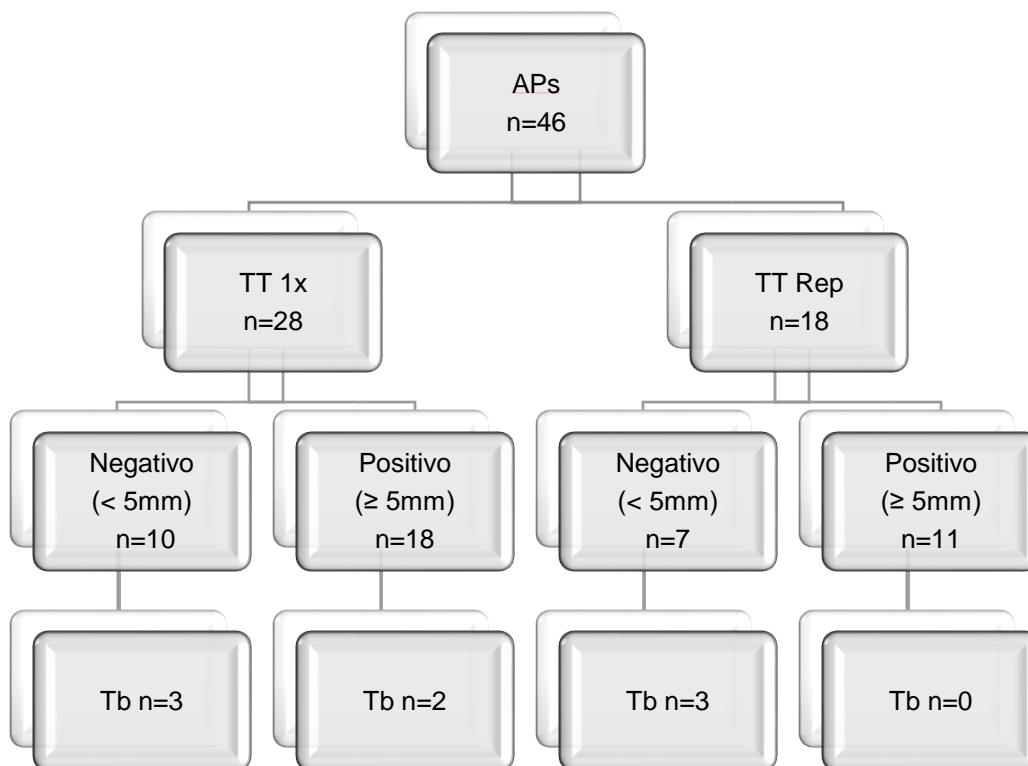
AR: artrite reumatóide; TT: teste tuberculínico; TT Rep: teste tuberculínico repetição; Tb: tuberculose

Figura 3. Fluxograma da seleção inicial dos pacientes com espondilite anquilosante e os resultados até o surgimento da Tb, de acordo com a repetição do TT



EA: espondilite anquilosante; TT: teste tuberculínico; TT Rep: teste tuberculínico repetição; Tb: tuberculose

Figura 4. Fluxograma da seleção inicial dos pacientes com artrite psoriásica e os resultados até o surgimento da Tb, de acordo com a repetição do TT



APs: artrite psoriásica; TT: teste tuberculínico; TT Rep: Teste tuberculínico repetição; Tb: Tuberculose

A amostra global era predominantemente composta por pacientes com AR de longa evolução, sem diferença significativa quanto ao tempo médio de exposição aos iTNF α . As características demográficas e frequência de uso de MMCDcs foram compatíveis com a prescrição de cada doença na prática clínica. No entanto, houve diferenças com relação à distribuição do uso atual do MMCD-b entre as doenças, com maior frequência de infliximabe na AR, golimumabe na APs, e adalimumabe e infliximabe em pacientes com EA. Pacientes com AR tiveram maior número de trocas de MMCD-b ao longo do tempo e 64% deles tinham usado dois ou mais iTNF α (Tabela 3).

Tabela 3. Características clínicas e demográficas dos pacientes com artropatias inflamatórias crônicas em uso de inibidores do TNF α no momento da inclusão no estudo

	AR (n=178)	EA (n=135)	APs (n=46)	p
Idade (anos)	50,5 \pm 10,7	41,2 \pm 12,8	49,2 \pm 11,3	<0,0001†
Fator Reumatóide positivo	147 (82,1%)	NA	NA	-
HLA-B27 positivo/ testados	NA	70/ 87(80,4%)	3/ 7 (42,8%)	-
Tempo de doença (anos)	12,3 \pm 8,7	10,5 \pm 9,2	10,8 \pm 7,4	0,067
Sexo masculino, n (%)	18 (10,1%) ^c	102 (75,6%) ^b	26 (56,5%) ^a	<0,0001
Histórico de Tb antes do início dos iTNFα	7 (3,9%)	2 (1,5%)	0 (0%)	0,296**
Tempo de exposição aos iTNFα (meses)	72,2 \pm 47,1	81,6 \pm 46,9	74,2 \pm 48,5	0,18†
Número de prescrições iTNF***, n (%)				
ADA	94 (52,8%)	69 (51,1%)	27 (58,7%)	0,67*
ETA	86 (48,3%)	60 (44,4%)	15 (32,6%)	0,16*
IFX	119 (66,9%)	70 (51,9%) ^c	25 (54,3%)	0,02*
CZP	3 (1,7%)	7 (5,2%)	2 (4,3%)	0,15**
GOL	1(0,6%)	8 (5,9%) ^c	5 (10,9%) ^b	0,002*
Uso \geq 2 iTNF, n(%)	114 (64%)	52 (38,5%)	23 (50%)	<0,0001*
MMCDcs, n (%)				
SSZ	52 (29,2%)	50 (37%)	4 (8,7%) ^{a,b}	0,001*
GC oral	118 (66,3%)	14 (10,4%) ^c	8 (17,4%) ^b	0,001*
MTX	146 (82%)	51 (37,8%) ^c	33 (71,7%) ^a	<0,001*
AZA	24 (13,5%)	2 (1,5%) ^c	2 (4,3%)	<0,001*
LEF	109 (61,2%)	13 (9,6%) ^c	13(28,3%) ^{a,b}	<0,001*

*Teste de qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; ***: taxa cumulativa de prescrição dos iTNF, independentemente se primeiro ou múltiplas trocas; † Teste de Kruskal-Wallis; APs: artrite psoriásica; EA: espondilite anquilosante; AR: artrite reumatóide; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; ADA: adalimumabe; GC: glicocorticóides; CZP: certolizumabePegol; GOL: golimumabe; MTX: metotrexato; AZA: azatioprina; LEF: leflunomida; SSZ: sulfassalazina; MMCDcs: medicamentos modificadores do curso de doença

convencionais sintéticos; NA: não avaliado; U de Mann-Whitney; a: diferença significativa entre os grupos APs e EA; b: diferença significativa entre os grupos APs e AR; c: diferença significativa entre os grupos EA e AR.

Após as trocas entres os iTNF α , 44 (24,7%) pacientes com AR migraram para outros mecanismos de ação, particularmente rituximabe (n=26/44, 59%), tocilizumabe (n=17/44, 38%) e tofacitinibe (n=1/44, 2,2%). Na APs (n=8/46, 17,3%), 4 fizeram a troca para secuquinumabe (50%), 3 para abatacepte (37,5%) e 1 para ustequinumabe (12,5%). Na EA, a troca de mecanismo foi feita em apenas 5 pacientes (n=5/135, 3,7%): 2 para secuquinumabe (40%), 2 para abatacepte (40%) e um para tofacitinibe (10%). Em todas elas, não se observou relação com os desfechos do estudo, sugerindo que a tomada de decisão pela troca entre MMCD-b foi mais definida pela resposta inadequada ou reação adversa do que pela possibilidade de tuberculose.

O diagnóstico de ITbL pré-exposição ao iTNF deu-se predominantemente através da positividade do TT (n=83; 23,11%) (Figura 5), tanto na amostra global, como nos pacientes com EA e APs (Figura 7 e 8). No entanto, a história de exposição prévia a Tb foi o fator mais frequente nos pacientes com AR (Figura 6).

Figura 5. Distribuição dos três critérios de definição para o diagnóstico de infecção tuberculose latente em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas antes da exposição aos inibidores do TNF α

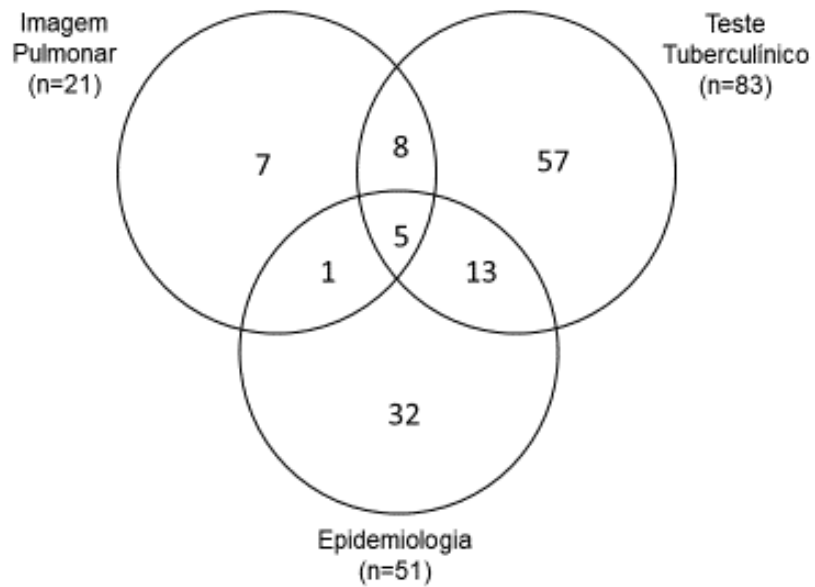


Figura 6. Distribuição dos três critérios de definição para o diagnóstico de infecção tuberculose latente em pacientes com artrite reumatoide antes da exposição aos inibidores do TNF α

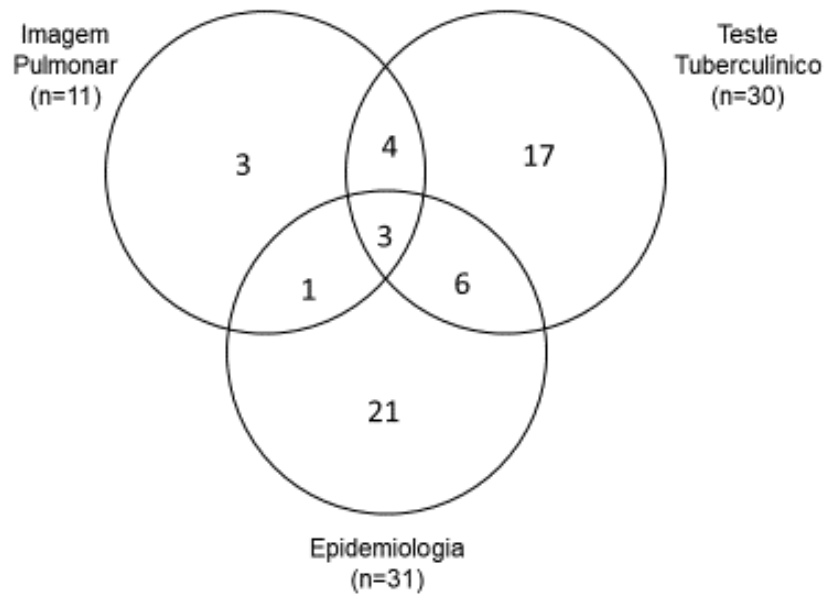


Figura 7. Distribuição dos três critérios de definição para o diagnóstico de infecção tuberculose latente em pacientes com espondilite anquilosante antes da exposição aos inibidores do TNF α

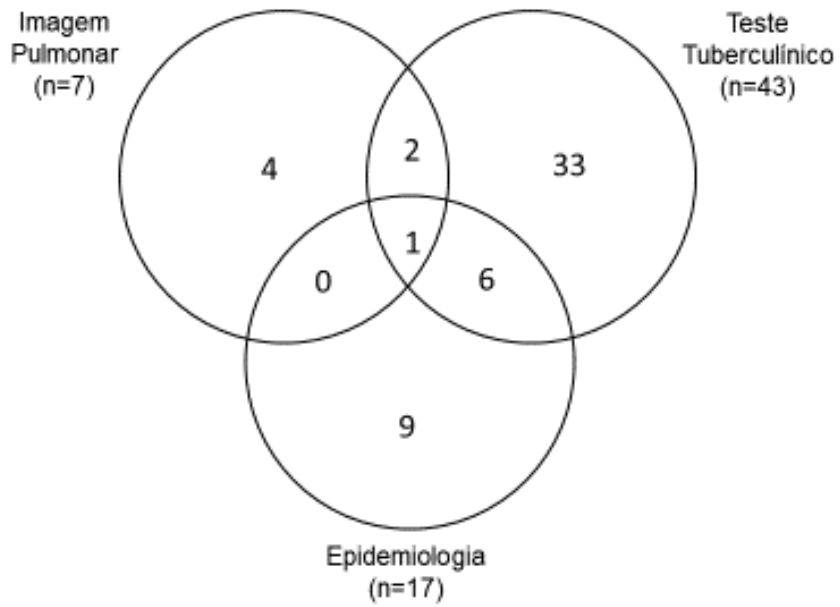
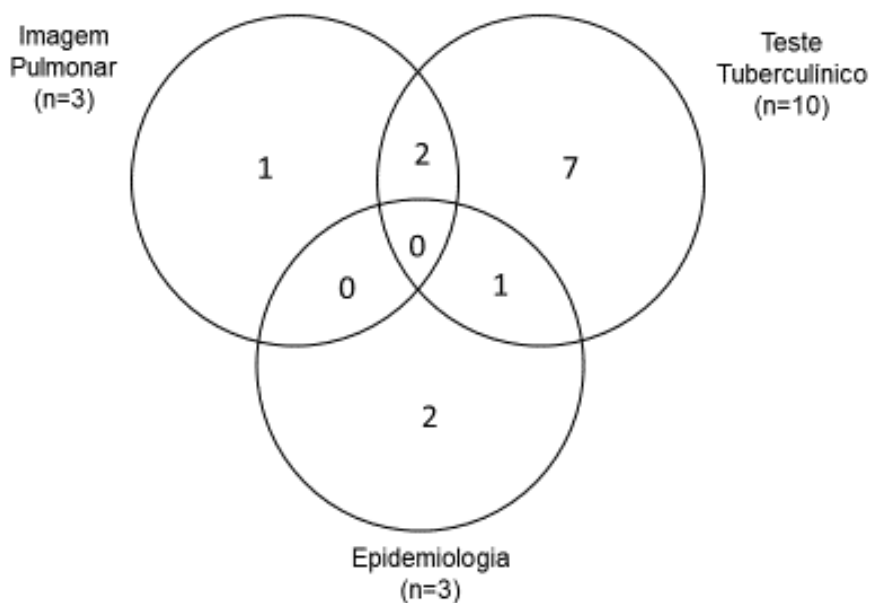


Figura 8. Distribuição dos três critérios de definição para o diagnóstico de infecção tuberculose latente em pacientes com artrite psoriásica antes da exposição aos inibidores do TNF α



Após a exposição aos iTNF α , a taxa de conversão do TT foi menor em pacientes com AR, embora não tenha havido significância na taxa de incremento entre as três AIC. A incidência global de ITbL foi de 10,55; IC95% 5,77-17,7, independentemente de AIC e iTNF. A maioria dos pacientes repetiu o TT por questões administrativas e/ ou burocráticas (n=174, 90,6%) e, apenas, 18 (9,4%) por suspeita clínica de Tb, independentemente da AIC (Tabela 4).

Tabela 4. Positividade do teste tuberculínico antes da exposição aos inibidores do TNF α e repetições ao longo do tempo em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas

	AR (n=178)	EA (n=135)	APs (n=46)	P
TT inicial \geq 5 mm, n (%)	30 (16,9%)	43 (31,9%) ^c	10 (21,7%)	0,008*
Repetição TT, n (%)	100 (56,2%)	74 (54,8%)	18 (39,1%)	0,109*
TT repetição \geq 5 mm, n (%)	25 (24,8%)	34 (45,3%) ^c	7 (38,9%)	0,018*
Taxa de conversão De Negativo para Positivo (n=38)	16 (15,8%)	17 (22,7%)	5 (27,8%)	0,347
Motivo TT repetição				
Suspeita clínica, n (%)	9 (9%)	7 (9,5%)	2 (11,1%)	
Não suspeita, n (%)	91 (91%)	67 (90,5%)	16 (88,9%)	0,96*

APs: artrite psoriásica; EA: espondilite anquilosante; AR: artrite reumatóide; TT: teste tuberculínico; TTinicial: teste tuberculínico inicial; TT repetição: teste tuberculínico repetição; *Teste de qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; c: diferença significativa entre os grupos EA e AR.

Concomitantemente ao maior número de pacientes com ITbL após a repetição do TT, houve também incremento do tratamento com isoniazida durante o uso dos imunobiológicos, mas sem a necessidade de suspendê-los naqueles sem sintomas de tuberculose ativa. Não houve eventos adversos graves, nem descontinuação definitiva com relação à isoniazida. Somente um paciente com TT positivo, posteriormente ao uso dos iTNF, não foi tratado e, mesmo assim, ele não desenvolveu Tb durante o seguimento. Apenas um paciente, tratado com isoniazida após a repetição e conversão do TT, teve tuberculose ao longo do tempo. A forma pleuropulmonar da Tb foi a mais encontrada, com tempo de surgimento dos sinais e sintomas nos primeiros 12 meses de tratamento (Tabela 5). Durante o seguimento de 10 anos, ocorreram 27 casos de Tb, com incidência global de 12,32; IC95% 8,12-17,93.

Tabela 5. Características da tuberculose latente e da tuberculose em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas antes e após a exposição aos inibidores do TNF α

	AR (n=178)	EA (n=135)	APs (n=46)	p
Diagnóstico da ITbL por cada item, n (%)				
Rx tórax alterado	11 (6,2%)	7 (5,2%)	3 (6,5%)	0,91*
Epidemiologia positiva	31 (17,4%)	17 (12,6%)	3 (6,5%)	0,13*
TT positivo	30 (16,9%)	43 (31,9%)	10 (21,7%)	0,008*
Diagnóstico global da ITbL, n (%)				
Antes iTNFα	37 (20,8%)	42 (31,1%)	13 (28,3%)	0,11*
Durante iTNFα	6 (3,4%)	14 (10,4%)	7 (15,2%) ^b	
Formas da Tb, n (%)				
Pleuropulmonar	5 (83,3%)	10 (83,3%)	7 (100%)	0,58**
Outras formas	1 (16,7%)	2 (16,7%)	0	
Distribuição dos pacientes com Tb quanto ao tempo de uso iTNFα, n (%)				
≤ 12 meses	3 (50%)	8 (57,2%)	4 (57,2%)	0,770**
> 12 meses	3 (50%)	6 (42,8%)	3 (42,8%)	
Agente iTNFα à época da Tb, n (%)				
IFX	6 (100%)	4 (28,6%)	5 (71,4%)	0,072**
ADA	0 (0%)	6 (42,9%)	2 (28,6%)	
ETA	0 (0%)	3 (21,4%)	0 (0%)	
GOL	0 (0%)	1 (7,1%)	0 (0%)	

APs: artrite psoriásica; EA: espondilite anquilosante; AR: artrite reumatóide; ITbL: tuberculose latente; Tb: tuberculose; *Teste de qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; R-X: radiografia de tórax suspeita: artrite psoriásica; EA: espondilite anquilosante; AR: artrite reumatóide; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; ADA: adalimumabe; GOL: golimumabe; iTNF α : inibidores do TNF.

Entre os pacientes que desenvolveram Tb, houve predomínio em homens, principalmente entre aqueles com EA, sem relação com uso de MMDCs ou GCs. A repetição do TT teve associação com maior número de casos de Tb, sobretudo naqueles com maior suspeição clínica que motivou a repetição, (Figura 6). Não foi observada diferença significativa na incidência de Tb entre os iTNF α monoclonais e o receptor solúvel, bem como com relação ao TT inicial (Tabela 6, Figura 6, 7 e 8).

No rastreamento inicial da ITbL, o TT teve poder em identificar todos os casos em que a radiografia de tórax e a epidemiologia foram positivas. Entre os pacientes que repetiram o TT devido à suspeita clínica, foi observada uma incidência mais precoce de Tb em comparação aos que repetiram o teste por outras indicações, particularmente nos portadores de APs (figuras 7 e 8). Pacientes em uso de iTNF α monoclonais, quando comparados àqueles em uso de etanercepte, tiveram início mais precoce da Tb (Figura 9), embora sem diferença estatística ao final de seguimento.

Tabela 6. Principais variáveis associadas com casos incidentes de tuberculose após a repetição do TT em usuários de inibidores do TNF α .

Variável	Casos de Tuberculose N=27	Log rank	p
Sexo masculino, n=146	18	7,309	0,007
AICs	EA, n=14 (135)	9,157	0,001
	APs, n=7 (46)		
	AR, n=6 (178)		
Epidemiologia positiva para Tuberculose, n=51	6	1,574	0,21
Radiografia de tórax suspeita, n=21	4	4,427	0,035
Diagnóstico ITbL após exposição aos iTNFα, n=312	23	0,008	0,930
Sulfassalazina, n=106	11	1,679	0,195
Prednisona (dose diária acima 7,5mg), n=140	6	3,014	0,083
Metotrexato (dose semanal acima de 7,5mg), n=230	16	0,211	0,646
Azatioprina, n=28	1	0,553	0,457
Leflunomida, n=135	8	0,474	0,491
TT positivo inicial, n=83	8	0,611	0,434
TT positivo repetição, n=66	9	6,756	0,009
Motivo repetição (HR)	Suspeita clínica n=7 (18)	32,701	<0,0001
	Sem suspeita n=7 (174)		
Diferença entre iTNFα	MAbs (ADA, IFX, CZP, GOL) n=26 (311)	2,414	0,120
	Receptor solúvel (ETA) n=1 (48)		

ITbL: infecção tuberculose latente; iTNF α : Inibidor do TNF-alfa; APs: artrite psoriásica; EA: espondilite anquilosante; AR: artrite reumatóide; TT: teste tuberculínico; MAbs: imunobiológicos monoclonais; IFX: infliximabe; ETA: etanercepte; ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; GOL: golimumabe

Figura 6. Motivo da repetição do teste tuberculínico até o evento tuberculose

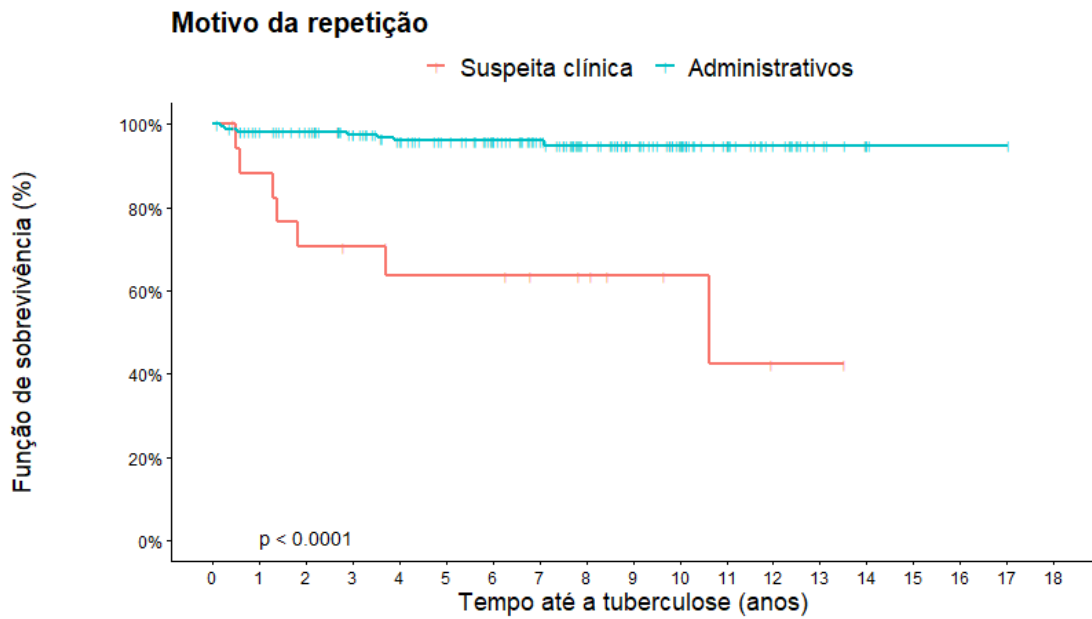
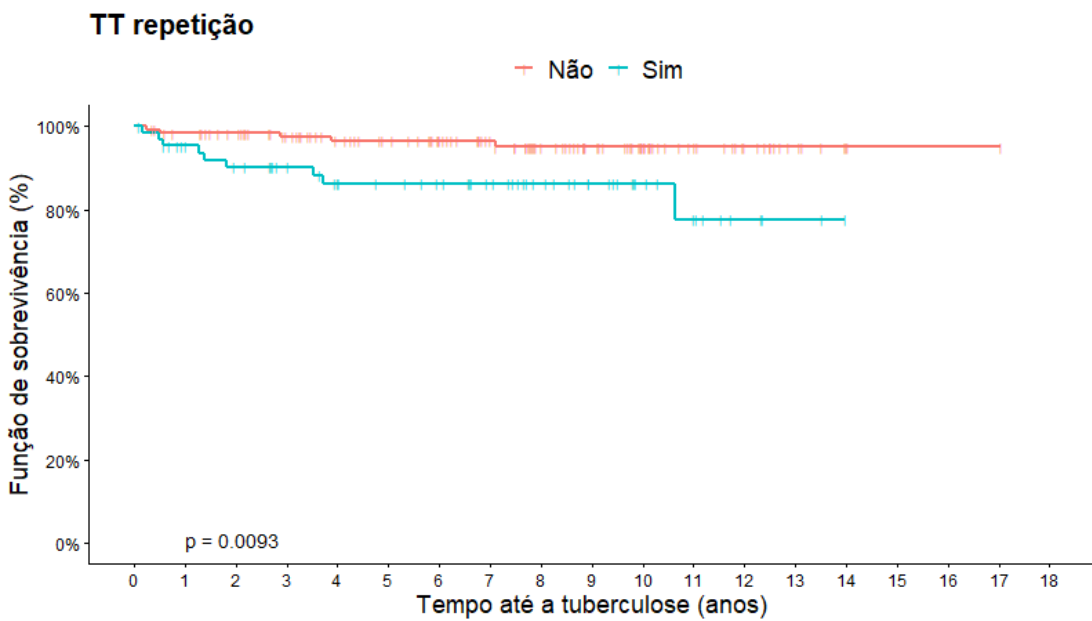
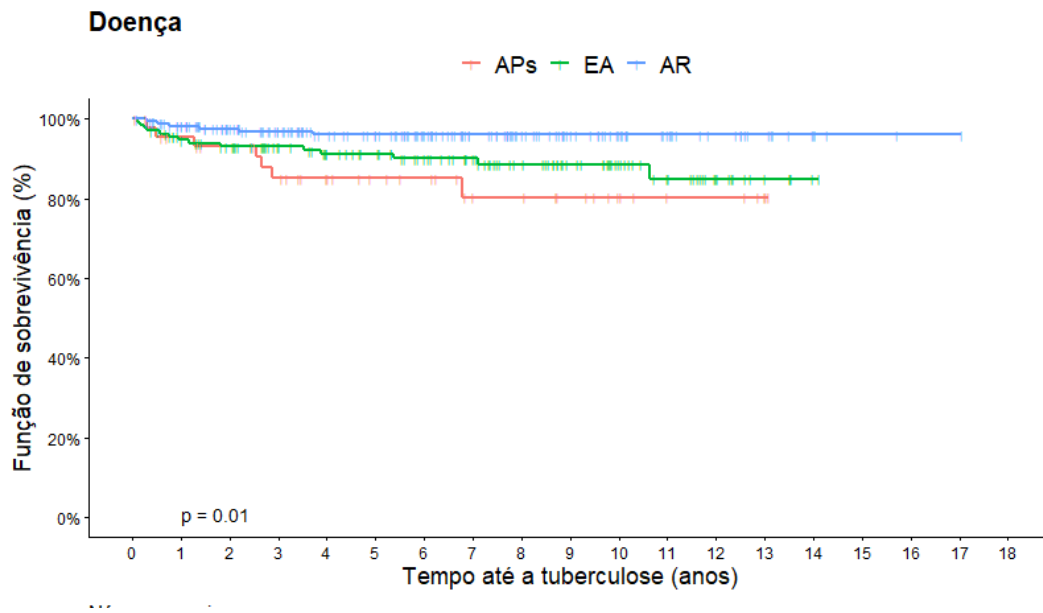


Figura 7. Motivo da repetição do teste tuberculínico até o evento tuberculose



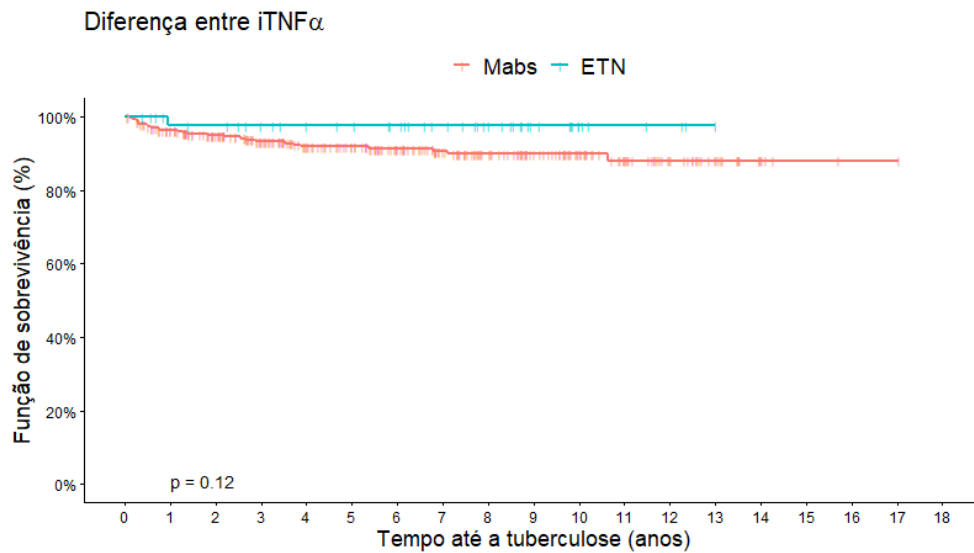
TT: teste tuberculínico

Figura 8. Casos de tuberculose distribuídos por doença ao longo do tempo



APs: artrite psoriásica; EA: espondilite anquilosante; AR: artrite reumatóide

Figura 9. Casos incidentes de tuberculose, de acordo com as classes de inibidores do TNF α (monoclonais versus receptor solúvel)



iTNF α : Imunobiológico Inibidor do TNF-alfa; MAbs: imunobiológicos monoclonais; ETA: etanercepte

No modelo inicial de regressão proporcional de Cox, observou-se que os principais fatores de risco para o surgimento da Tb ao longo do tempo foram ser homem, ter o diagnóstico de EA ou APs, ter o segundo TT definido como reator e tê-lo feito por suspeita clínica, independentemente do TT inicial e das medicações concomitantes, incluindo os iTNF α (Tabela 7). No entanto, após múltiplos ajustes estatísticos, incluindo medicações concomitantes e sexo, a única variável que permaneceu no modelo final foi a suspeita clínica de tuberculose (HR=11,31; IC95% 3,96-32,3, $p < 0,001$).

Tabela 7. Modelo inicial de regressão proporcional de Cox entre os pacientes com artropatias inflamatórias crônicas, de acordo com o surgimento de tuberculose após a exposição aos inibidores do TNF α

Variável	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	2,87	1,29-6,39	0,01
Idade	0,99	0,96-1,01	0,34
Artrite psoriásica	4,65	1,56-13,83	0,006
Espondilite anquilosante	2,91	1,12-7,57	0,029
TT inicial positivo	1,39	0,61-3,17	0,44
TT repetição positivo	3,84	1,29-11,48	0,016
Repetição por suspeita de tuberculose	11,31	3,96-32,3	<0,0001
Etanercepte	0,23	0,03-1,72	0,15
Glicocorticosteróides	0,46	0,18-1,13	0,09
Metotrexato	0,83	0,39-1,80	0,65
Leflunomida	0,75	0,33-1,71	0,49
Sulfassalazina	1,65	0,77-3,56	0,2
Algum MMCDcs	0,62	0,28-1,39	0,24

TT: teste tuberculínico; IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio; TT: teste tuberculínico; MMCDcs: medicamentos modificadores do curso de doença convencionais sintéticos

A perda de seguimento logo após o tratamento da tuberculose ocorreu em três dos 27 pacientes (11,1%). Em longo prazo, esse número aumentou para oito pacientes (29,6%) (Tabela 8). Analisando especificamente os dados dos pacientes que completaram o acompanhamento, observou-se que a maioria concluiu o tratamento de seis meses para tuberculose ativa (n=22/24; 91,7%) com desfechos favoráveis: 19 pacientes apresentaram resolução completa do quadro, um paciente apresentou recidiva e dois pacientes apresentaram necessidade de re-tratamento devido a resposta inadequada ao esquema convencional (RIPE). Após o tratamento da tuberculose ativa, a maioria continuou em uso de iTNF α (n=17/20, 63%) e apenas um paciente passou a receber outra classe de imunobiológico.

Tabela 8. Caracterização da evolução e dos desfechos de casos incidentes de tuberculose em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas usando inibidores do TNF α ao longo do tempo

ID	Hospital	Idade (anos)	Sexo	AIC	Tempo Doença (anos)	Pred	MMCDs	TT inicial (mm)	TT repetido (mm)	Motivo repetição	Tratamento ITBL (rastreamento inicial)	Caracterização Tuberculose				Re-tratamento	ImBio reiniciado	Evolução da atividade da AIC	
												Forma	ITNF durante a Tb	Tempo rTNF (meses)	Tempo de tratamento (meses)				Resolução Completa
1	HC	56	F	AR	27	Sim	MTX	0	Não		Sim (Epidemiol)	PP	IFX	4	6	Sim	Não	ETA	Boa
2	HC	44	M	AR	21	Não	MTX	0	0	ADM	Não	PP	IFX	6	Perda	Perda	Perda	ETA	Perda
3	HSP	62	M	EA	14	Não	Não	0	0	ADM	Sim (Rx)	PP	ETA	48	6	Sim	Não	ETA	Boa
4	HSP	49	M	EA	1	Não	MTX	0	Não		Não	PP	IFX	2	6	Sim	Não	ETA	Boa
5	HC	56	F	AR	6	Sim	MTX	4	15	Suspeita	Não	PP	IFX	46	6	Sim	Não	RTX	Boa
6	HC	56	F	AR	22	Sim	LEF	0	20	Suspeita	Não	PP	IFX	17	6	Sim	Não	ADA	Perda
7	HC	63	F	APs	22	Não	Não	20	Não		Sim	PP	IFX/ETA	32	6	Sim	Sim (6 meses)	ETA	Boa
8	HSP	56	F	EA	26	Não	Não	0	Não		Não	PP	ETA	84	6	Não	Sim (9 meses)	ETA	Boa
9	HC	56	F	AR	22	Sim	MTX/LEF	15	Não		Sim	PP	IFX	28	Perda	Perda	Perda	Perda	Desfavorável (troca para SEC)
10	HC	49	M	APs	10	Não	MTX/LEF	0	20	ADM	Sim	PP	IFX	6	6	Sim	Não	ADA	Boa
11	HC	35	M	EA	15	Não	Não	0	8	Suspeita	Não	PP	ADA	132	6	Sim	Não	ETA	Boa
12	HC	52	F	EA	17	Não	Não	5	Não		Sim	PP	GOL	4	6	Perda	Não	Perda	Perda
13	HSP	59	M	EA	34	Não	Não	3	Não		Não	PP	ETA	12	6	Sim	Não	Não	Boa
14	HSP	34	M	APs	16	Não	MTX	0	Não		Não	PP	ADA	19	12	Sim	Não	ETA	Boa
15	HC	29	M	EA	6	Não	Não	0	Não		Sim (Rx)	PP	ADA	9	6	Sim	Não	ADA	Boa
16	HC	53	F	AR	13	Sim	MTX/LEF	0	Não		Não	outras formas	IFX	1	6	Sim	Não	ADA	Boa
17	HC	49	M	APs	10	Não	MTX	0	20	Suspeita	Não	PP	IFX	9	6	Perda	Perda	Perda	Perda
18	HC	38	M	EA	1	Não	SSZ	15	Não		Sim	PP	ADA	1	6	Perda	Perda	Perda	Perda
19	HC	53	M	EA	32	Não	MTX/SSZ	0	10	Suspeita	Não	PP	IFX	7	Perda	Perda	Perda	Perda	Perda
20	HC	21	M	EA	4	Não	Não	0	Não		Não	PP	IFX	10	6	Sim	Não	ETA	Boa
21	HC	58	M	APs	22	Não	Não	0	Não		Não	PP	IFX	4	12	Perda	Perda	Perda	Perda
22	HC	45	M	EA	10	Sim	Não	0	Não		Não	PP	ADA	43	6	Sim	Não	ETA	Boa
23	HSP	43	M	EA	13	Não	Não	0	Não		Não	outras formas	IFX	3	6	Sim	Não	ETA	Boa
24	HC	26	M	EA	10	Não	MTX	0	20	Suspeita	Não	outras formas	ADA	21	6	Sim	Não	ETA	Boa
25	HC	38	M	APs	14	Não	MTX/LEF	20	Não		Sim	PP	ADA	74	6	Sim	Não	IFX	Desfavorável (troca para SEC)
26	HSP	32	F	EA	13	Não	Não	0	Não		Não	PP	ADA	84	6	Sim	Não	ETA	Boa
27	HC	57	M	APs	10	Não	MTX/LEF	0	20	ADM	Sim	PP	IFX	6	6	Sim	Não	ADA	Desfavorável (troca para SEC)

HC: Hospital de Clínicas; HSP: Hospital São Paulo; M: masculino; F: feminino; AIC: artropatia inflamatória crônica; ADM: administrativa; pesquisa; PP: pleuropulmonar; APs: artrite psoriásica; AR: artrite reumatóide; EA: espondilite anquilosante; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; SSZ: sulfasalazina; Pred: prednisona; MMCDs: medicamentos modificadores do curso de doença convencionais sintéticos; ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; SEK: secouinumabe; GOL: golimumabe; RTX: rituximabe; GOL: golimumabe;

8. Discussão

Nossos resultados, como esperado, mostram que mais casos de Tb foram diagnosticados em pacientes que repetiram o TT durante o tratamento com $iTNF\alpha$, particularmente quando realizado por suspeita clínica de infecção. Ao longo do tempo de seguimento, 27 novos casos de Tb foram diagnosticados, com incidência de 12,32 para cada 1000 paciente/anos (IC95% 8,12-17,93), e 38 (12,5%) novos casos de ITbL, com incidência de 10,55 (IC95% 5,77-17,7) para cada 1000 paciente/anos. Importante ressaltar que nenhum paciente tinha tuberculose ou suspeita da infecção antes do início do bloqueio terapêutico do $TNF\alpha$. Os pacientes apresentaram evolução satisfatória nos casos tratados adequadamente por seis meses, com baixa taxa de recidiva e necessidade de re-tratamento, sugerindo baixa probabilidade de resistência antimicrobiana nesse cenário.

Considerando a incidência de Tb em pacientes usando $iTNF\alpha$, Sartori *et al*, publicaram revisão sistemática (RS) com 52 estudos observacionais e a inclusão de 98.483 pacientes, encontrando 947 casos incidentes (9,62 casos por 1000 pacientes expostos; IC95% 9,01-10,23), predominantemente com envolvimento pulmonar (62,2%). De modo interessante, os autores mostraram a distribuição em diferentes continentes e, quando se compara os dados dessa RS para a América do Sul com os nossos achados, a incidência de tuberculose foi muito semelhante (12,32 casos/1000 pacientes vs. 11,75 casos/1000 pacientes expostos; IC95% 7,17-16,33). Como esperado, houve baixa incidência para cada 1000 pacientes expostos na América do Norte (4,34 casos), Europa (6,28 casos) e moderada na Ásia (13,47 casos)⁵¹. Na coorte sul-africana do registro SABIO, também houve incremento de Tb em pacientes usuários de $iTNF\alpha$ (12,4 para cada 1000 paciente/anos), independente do agente (monoclonal ou receptor solúvel)⁵², um achado semelhante ao nosso. Nessa casuística, havia maior proporção de pacientes em uso de etanercepte (receptor solúvel). Não está claro se esse fator foi um viés de indicação, relacionado à alta prevalência local de Tb. Por outro lado, diversos estudos de registro, incluindo BIOBADASER²⁴, Seong *et al*²⁶, Wallis *et al*²³ e o

BIOBADABRASIL¹³, mostraram que os agentes monoclonais estão mais associados com novos casos de Tb do que o etanercepte.

O rastreamento da ITbL é uma importante estratégia da OMS para a redução do impacto da Tb em todo o mundo (“*end tuberculosis*”), sobretudo em continentes com moderado a elevado risco, como Ásia, América do Sul e América Central. As principais indicações do TT para rastreamento incluem: pacientes vivendo com HIV, adultos e crianças contactantes de Tb, usuários de iTNF α , pacientes em terapia dialítica ou com silicose pulmonar e candidatos a transplantes de órgãos. Entretanto, ainda não é clara a recomendação de repeti-lo ao longo do tempo. Desde 2012, o ACR/ Eular⁵³ tem orientado essa conduta para pacientes que usam iTNF α , mas ela não tem sido sistematicamente realizada na prática clínica, uma vez que não existem dados robustos sobre o custo-efetividade desse procedimento. Nosso estudo traz uma informação inédita à literatura vigente, comparando a incidência de casos de Tb, como desfecho primário, entre dois grupos de pacientes com AICs durante longo tempo de exposição aos iTNF α , usando a repetição do TT como variável dependente com grupo comparador que não fez a repetição do teste. Assim, conseguimos demonstrar que a repetição do TT se associou com incremento no diagnóstico de novos casos de Tb e maior chance de conversão, mas não se relacionou com a redução da incidência da doença ativa, sugerindo que sua utilidade está relacionada ao contexto de suspeita clínica. Esses achados reforçam a relevância do julgamento clínico e da probabilidade pré-teste na indicação de exames complementares.

Com relação à ITbL em pacientes com AIC, nossa taxa de conversão foi semelhante a outros trabalhos, como Hatzara *et al*⁵⁴(13%), na Grécia, e Gomes *et al*¹⁹(12,3%), no Brasil, mas inferior ao relatado por Park *et al*³⁷(32%) na Coreia. Analisando apenas os pacientes com AR, nossos resultados estão em concordância com Cuomo *et al*⁵⁵, na Itália, que mostraram similar taxa de conversão do TT (15,8% vs. 13,6%, respectivamente), embora existissem diferenças nos critérios de elegibilidade, uma vez que incluíram pacientes em uso de imunobiológicos não iTNF α . No entanto, ela foi maior do que a relatada por Yamamoto *et al*⁵⁶, no Japão, com taxa de conversão de 6,6% e inferior ao estudo coreano²⁶ (taxa de conversão de 28%). Importante ressaltar que o valor

de corte do TT usado pelo estudo japonês foi de 10 mm, que pode justificar essa baixa prevalência.

De acordo com os nossos dados, todos os pacientes com o diagnóstico de ITbL foram tratados antes de iniciar os iTNF α e, apenas, 3 (0,8%) tiveram Tb ao longo do seguimento, confirmando a elevada eficácia das recomendações atuais vigentes ^{7,46,53,57,58}. Sartori *et al* realizaram também uma RS com a relevância do rastreamento e tratamento da ITbL em 14 estudos envolvendo 12.793 TT, dos quais 5.530 (43,2%) foram positivos. Embora não tenha sido relatado o desfecho ao longo do tempo, o tratamento completo foi realizado por 6.414 indivíduos, mas 164 pacientes com TT positivo (2,96%) não receberam terapia ou fizeram tratamento incompleto ^{18,51}.

A respeito da conversão do TT após a exposição aos iTNF α , duas hipóteses principais poderiam melhor explicar essa taxa de incremento da positividade. A primeira delas estaria diretamente relacionada à re-exposição ou novo contato com o bacilo, uma vez que os pacientes eram negativos anteriormente e positivaram com a repetição. Embora não possamos afirmar com completa assertividade sobre essa possibilidade, ela não parece ter sido relevante, uma vez que não houve o adoecimento por Tb em nossos pacientes (o que seria esperado em pacientes expostos em uso de iTNF). A segunda e mais plausível pode estar associada a uma melhora da resposta celular após o tratamento com iTNF α , redução do uso de GCs e da atividade de doença, embora, de modo geral, esses pacientes sejam considerados como imunocomprometidos. Ehrenstein *et al.* demonstraram alteração no número e função das células T regulatórias (CD24⁺ CD25⁺) em pacientes com AR em atividade e, após o uso de infliximabe, observou-se restauração da capacidade regulatória dessas células, bem como aumento quantitativo no sangue periférico ⁵⁹. A possibilidade de fenômeno *Booster* é mais remota, pois não atende o intervalo de tempo das 6 semanas entre os dois testes, de acordo com a definição vigente ⁶⁰.

A maior taxa de conversão do TT observada em pacientes com espondiloartrites (EA=27%; APs=27,8%) do que naqueles com AR (15,8%) pode ser explicada pelas características fisiopatológicas e vias de sinalização

das próprias doenças, bem como ao uso de MMCDs, sobretudo os GCs e metotrexato⁶¹. Quando pacientes com EA são comparados à população geral saudável, não se observaram diferenças significativas quanto à positividade do TT^{13,20,62}, sugerindo que não há comprometimento da resposta celular. É importante ponderar que a incidência de Tb na população geral compreende uma maior incidência em homens jovens, que corresponde também ao perfil de pacientes portadores de EA, como observado em nosso estudo. Com relação a menor taxa de conversão do TT em AR, o fenômeno de anergia, que vem sendo sistematicamente demonstrado nesse perfil de pacientes, provavelmente justifica o resultado encontrado ^{39,54,55,63-69}.

Um achado interessante do nosso estudo foi a ocorrência de conversão inversa do TT (do positivo para o negativo) ao longo do tempo, sem relação com o desfecho final. Dos 83 pacientes com TT inicial positivo, 16 (19%) tornaram-se não reatores após a repetição do teste. Importante ressaltar que todos eles repetiram o TT por motivação administrativa, sem suspeita clínica, e tinham sido tratados adequadamente por seis meses com isoniazida antes do início dos iTNF α . Em nenhum deles houve o diagnóstico de Tb ao longo do tempo. Esse resultado aponta para a não necessidade de repetição do TT em pacientes com rastreamento prévio positivo e tratamento adequado, nem como estratégia de avaliação da eficácia do tratamento da ITbL.

Não observamos interferência significativa de nenhuma medicação específica (MMCDs) nem dos GCs sobre os desfechos do estudo (taxa de conversão e novos casos de tuberculose). A maioria dos pacientes, particularmente com AR, usavam dose média diária de prednisona ou equivalente abaixo de 10 mg. Quando categorizamos em doses menores ou acima de 7,5 mg, também não observamos qualquer relevância (dados não mostrados)⁴⁸. Adicionalmente, variáveis como história pessoal prévia de tuberculose e múltiplas trocas de iTNF α não tiveram relação com os desfechos do estudo nem com a chance de recidiva ou maior taxa de resistência ao tratamento com RIPE. Esses achados têm importância na tomada de decisão, visto que são dúvidas recorrentes na prática clínica, incluindo maior gravidade da AIC, contraindicação ou adiamento do início da terapia biológica e necessidade de re-tratamento da ITbL e, eventualmente, da Tb.

Um cenário de vida real encontrado em nosso estudo foi a múltipla e indiscriminada repetição do TT, motivada por questões burocráticas para dispensação de medicações de alto custo, que não agregou qualquer valor preditivo positivo para o principal desfecho clínico e poderia estar associado com dificuldades do raciocínio clínico e maiores custos diretos e indiretos, sobretudo em países com escassez cíclica do PPD. Vinte e sete pacientes fizeram mais do que duas repetições do TT ao longo do acompanhamento, dos quais 21 com três, quatro com quatro testes e dois outros com cinco testagens. A análise específica desses pacientes não mostrou nenhum valor significativo dessas repetições com relação à redução dos casos incidentes, nem tampouco alteraram o diagnóstico inicial da ITbL (dados não mostrados).

Em geral, valorizamos a epidemiologia de contato recente como importante estratégia clínica de monitoramento de novos casos de Tb. No entanto, de acordo com os nossos dados, apenas, a sintomatologia recente, incluindo perda de peso, febre prolongada e tosse, associaram-se com a incidência de Tb. Considerando o perfil endêmico da Tb no Brasil, provavelmente a maior parte dos contatos bacilíferos não são conhecidos pelo paciente, o que diminui a sensibilidade do inquérito epidemiológico para identificar casos suspeitos. Sendo assim, a vigilância para os principais sinais e sintomas clínicos é de primordial importância na prática clínica do reumatologista, embora o questionamento de contato com paciente doente e/ou bacilífero e/ou intradomiciliar continue relevante.

O grande tamanho amostral e o longo tempo de seguimento são relevantes pontos fortes em nossa coorte retrospectiva, bem como a inclusão de um grupo comparador, pareado para as AICs e a exposição aos $iTNF\alpha$, que não realizou a repetição do TT. Além disso, vale a pena ressaltar os desfechos bem definidos e o cenário de vida real para a tomada de decisão na prática clínica do reumatologista, bem como com impacto para as políticas de monitorização e prevenção à Tb nos pacientes em uso de $iTNF\alpha$.

No entanto, nosso estudo tem algumas limitações. Primeiramente, inerentes ao próprio desenho retrospectivo, bem como a inclusão de pacientes com maior gravidade e complexidade acompanhados em hospitais

acadêmicos. Além disso, não tivemos acesso a alguns dados de interesse para o maior risco de Tb, como diabetes e tabagismo². Sendo assim, estudos observacionais prospectivos e/ ou ensaios clínicos controlados e randomizados são necessários, a fim de melhor definir a efetividade da repetição do TT, de preferência com o delineamento de apenas uma única repetição em casos com avaliação inicial negativa.

Considerando, ainda, que todos os pacientes com novo diagnóstico de ITbL realizaram o tratamento com isoniazida por seis meses, não podemos assegurar que essa estratégia não tenha reduzido a chance de Tb ao longo do seguimento e tenha tido algum impacto nos resultados. Outra possível limitação é a diferença na definição de epidemiologia positiva entre as duas bases de dados pesquisadas, incluindo qualquer contato com algum paciente com Tb durante toda a vida (HC-FMUSP) ou o contato nos últimos dois anos (UNIFESP). Com isso, houve impacto na positividade do critério epidemiologia para o diagnóstico de ITbL. No entanto, ele não foi significativo no resultado final, visto que o TT foi o principal determinante do diagnóstico da ITbL, e não houve casos de dissociação entre ter epidemiologia positiva com TT negativo. Essa mesma sistemática foi mantida antes e após a exposição aos $iTNF\alpha$.

Dessa forma, nossos achados mostram o impacto da Tb no manejo clínico de pacientes com AIC após a exposição aos $iTNF\alpha$, mas não recomendam a repetição aleatória do TT. O mesmo deve ser reservado para casos com suspeita clínica, sobretudo com três principais sinais de alerta: febre, tosse e perda de peso. Embora esses casos suspeitos representassem cerca de 10% da amostra que repetiu o TT, ela foi a única variável significativa após os múltiplos ajustes para fatores de confusão, sugerindo grande relevância clínica. A taxa de conversão de negativo para positivo, assim como de positivo para negativo, é frequente (aproximadamente 25% e 20%, respectivamente) em um cenário de vida real, reforçando que o julgamento clínico para a solicitação do teste é fundamental na tomada de decisão.

9. Conclusão

1- A repetição indiscriminada do TT, sem o contexto clínico infeccioso, não foi associada com redução da incidência de novos casos de tuberculose ativa após a exposição prolongada dos iTNF α em pacientes com artropatias inflamatórias crônicas;

2- Após a exposição aos iTNF- α , a positividade do TT e a incidência de ITbL e Tb foram 12,5%, 10,55 (IC 95% 5,77-17,7) e 12,32 (IC95% 8,12-17,93) para cada 1000 paciente/ anos, respectivamente;

3- A suspeita clínica de tuberculose foi a única variável associada com casos incidentes de tuberculose ao longo da exposição aos iTNF- α , após múltiplos ajustes para variáveis de confusão, em pacientes com AICs.

Referências

1. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2020. *Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde*. Published online 2020:2-40.
2. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2019*. Accessed May 24, 2021. Geneva: World Health Organization; 2020. IGO.
3. Secretaria de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Boletim Epidemiológico* 11. 2018; 49:18. doi:2358-9450.
4. Joven BE, Almodóvar R, Galindo M, Mateo I, Pablos JL. Does anti-tumour necrosis factor alpha treatment modify the tuberculin PPD response? *Annals of the rheumatic diseases*. 2006; 65(5):699. doi:10.1136/ard.2005.040055.
5. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1563-1576. doi:10.1183/13993003.01245-2015.
6. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(22):2127-2135. doi:10.1056/nejmra1405427.
7. Mota L, Cruz B, Brenol C, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52:152-174.
8. Coates LC, Murphy R, Helliwell PS. New GRAPPA recommendations for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: process, challenges and implementation. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(6):1174-1178. doi:10.1111/bjd.14667.
9. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *International League of*

Associations for Rheumatology. *The Journal of rheumatology*. Published online 2000.

10. Smolen JS, Braun J, Dougados M, *et al*. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):6-16. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203419.
11. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, *et al*. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: A metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *Journal of Rheumatology*. 2015;42(12):2229-2237. doi:10.3899/jrheum.150057.
12. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(10):1872-1885. doi:10.1093/rheumatology/keu172.
13. Yonekura CL, Oliveira RDR, Titton DC, *et al*. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2017;57:477-483. doi:10.1016/j.rbre.2017.05.005.
14. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. *Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis*. <https://academic.oup.com/cid/article/43/6/717/326987>.
15. By A, Aap T. American Thoracic Society Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent. *Am J Respi Crit Care Med*. 1999;161(3):221-247. Accessed May 24, 2021. www.atsjournals.org.
16. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews. Published online January 25, 1999.
doi:10.1002/14651858.cd001363.

17. Silva DR. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2021;2(47):1-13. doi:10.36416/1806-3756/e20210054.
18. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, *et al*. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(8):905-911. doi:10.5588/ijtld.13.0755.
19. Gomes CMF, Terreri MT, de Moraes-Pinto MI, *et al*. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline - A longitudinal analysis after using TNF α blockers. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110(7):921-928. doi:10.1590/0074-02760150235
20. Gomes CMF, Terreri MT, de Moraes-Pinto MI PM. Performance of 3 methods for screening of latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis on anti-TNF therapy: A 24-month prospective study.
21. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, *et al*. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(6):1766-1772. doi:10.1002/art.21043.
22. Carmona L, de la Vega M, Ranza R, *et al*. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: Safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014;32:S163-S167.
23. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis

- Factor Antagonists. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38(9):1261-1265. doi:10.1086/383317.
24. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel DM. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):756-761. doi:10.1002/art.22768.
 25. Dixon WG, Carmona L, Finckh A, *et al*. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69:1596-1602. doi:10.1136/ard.2009.125526.
 26. Seong S-S, Choi C-B, Woo J-H, *et al*. Incidence of tuberculosis in Korean patients with Rheumatoid Arthritis (RA): Effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *Journal of Rheumatology*. 2007;34(4):706-711. <http://www.scopus.com/inward/record.url>.
 27. Hsia EC, Cush JJ, Matteson EL, *et al*. Comprehensive tuberculosis screening program in patients with inflammatory arthritides treated with golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in phase III clinical trials. *Arthritis Care and Research*. 2013;65(2):309-313. doi:10.1002/acr.21788.
 28. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, *et al*. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(1):96-103. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203660.
 29. Iannone F, Cantini F, Lapadula G, Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of Latent Tuberculosis and Prevention of Reactivation in Rheumatic Patients Receiving Biologic Therapy: International Recommendations Diagnosis of Latent Tuberculosis and Prevention of Reactivation in Rheumatic Patients Receiving Biologic Thera. 2014;91. doi:10.3899/jrheum.140101.

30. Frieden TR, Director Harold Jaffe MW, Stephens JW, *et al.* Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium Tuberculosis Infection-United States, 2010 Editorial and Production Staff. Vol 59.; 2009. www.cdc.gov/mmwr.
31. Turetz ML, Ma KC. Diagnosis and management of latent tuberculosis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2016;29(2):205-211. doi:10.1097/QCO.0000000000000253.
32. Keystone E, Papp K, Wobeser W. Challenges in Diagnosing Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(7):1234-1243. doi:10.3899/jrheum.100623.
33. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, *et al.* European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(3):499-510. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337
34. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clinical Rheumatology*. 2009;28(2):167-172. doi:10.1007/s10067-008-1007-9.
35. Chen D, Shen G, Hsieh T, Hsieh C, Lan J. Effectiveness of the Combination of a Whole-Blood Interferon-Gamma Assay and the Tuberculin Skin Test in Detecting Latent Tuberculosis Infection in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Adalimumab Therapy. 2008;59(6):800-806. doi:10.1002/art.23705.
36. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, *et al.* Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(10):1848-1853. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205376

37. Jeong HP, Ga YS, Jin SL, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36 (10):2158-2163. doi:10.3899/jrheum.090150.
38. Cuomo G, DAbrsca V, Iacono D, Pantano I. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(2):457-461. doi:10.1007/s10067-016-3462-z.
39. Brunelli JB, Bonfiglioli KR, Silva CA, *et al.* Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2017;57(5):392-396. doi:10.1016/j.rbre.2016.11.004.
40. Yamamoto S, Nagatani K, Sato T, Iwamoto M, Takatori S, Minota S. Unaffected reaction level in tuberculin skin test by long-term therapy with tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017;20(5):584-588. doi:10.1111/1756-185X.13101.
41. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al.* *The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis*.; 1988.
42. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(9):2569-2581. doi:10.1002/art.27584.
43. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis and Rheumatism*. Published online 2006. doi:10.1002/art.21972.

44. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233.
45. Silva Jr J. II Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Bras Pneumol.* 2004;30(1):57-85.
46. Brasil, MS. *Manual de Recomendações Para o Controle Da Tuberculose No Brasil.*; 2019. www.saude.gov.br.
47. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Plano Nacional Pelo Fim Da Tuberculose Como Problema de Saúde Pública.*; 2017. http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/29/plano_nacional_tb_web.pdf.
48. Montandon A, Taveira E, Barbosa V, Silva N. Uso de glicocorticoides (oral, pulsoterapia). In: Shinjo S, ed. *Livro Da Sociedade Brasileira de Reumatologia.* 2nd ed. Manole; 2020.
49. Reitblat O, Lerman TT, Cohen O, Reitblat T. The Effect of Prednisone on Tuberculin Skin Test Reaction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Rheumatology.* 2018;2018. doi:10.1155/2018/2586916.
50. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. *Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis.* <https://academic.oup.com/cid/article/43/6/717/326987>.
51. Sartori NS, de Andrade NPB, da Silva Chakr RM. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review. *Clinical Rheumatology.* 2020;39(5):1439-1447. doi:10.1007/s10067-019-04866-x.
52. Pettipher C, Benitha R. Tuberculosis in biologic users for rheumatic diseases: results from the South African Biologics Registry (SABIO). Published online 2019:1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216128.

53. Singh JA, Furst DE, Bharat A, *et al.* 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(5):625-639. doi:10.1002/acr.21641.
54. Hatzara C, Hadziyannis E, Kandili A, *et al.* Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(10):1848-1853. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205376
55. Cuomo G, D'Abrsca V, Iacono D, Pantano I. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2017;36(2):457-461. doi:10.1007/s10067-016-3462-z.
56. Yamamoto S, Nagatani K, Sato T, Iwamoto M, Takatori S, Minota S. Unaffected reaction level in tuberculin skin test by long-term therapy with tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2017;20(5):584-588. doi:10.1111/1756-185X.13101.
57. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, *et al.* Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *European Respiratory Journal.* 2015;46(6):1563-1576. doi:10.1183/13993003.01245-2015.
58. *American Thoracic Society Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection.* www.atsjournals.org.
59. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, *et al.* Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *Journal of Experimental Medicine.* 2004;200(3):277-285. doi:10.1084/jem.20040165.
60. Kevin Fenton *et al.* Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National

Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR Recomm Rep* . Published online 2005:1-47. Accessed April 10, 2021. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a1.htm>.

61. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Care and Research*. 2009;61(3):300-304. doi:10.1002/art.24476
62. Shimabuco AY, Medeiros-Ribeiro AC de, Miossi R, *et al*. Ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: revisiting screening of latent tuberculosis infection and its follow-up during anti-tumor necrosis factor therapy in an endemic area. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2020;75:e1870. doi:10.6061/clinics/2020/e1870.
63. Chaer FGG, de Lucena Valim JM, Reis RC, Klautau GB, de Souza BDB. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. *Drugs in Context*. 2020;9. doi:10.7573/DIC.212598.
64. Gomes CMF, Terreri MT, Moraes-Pinto MI de, *et al*. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline--a longitudinal analysis after using TNF α blockers. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110(7):921-928. doi:10.1590/0074-02760150235
65. Saidenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Naccache JM, *et al*. Screening for latent tuberculosis in anti-TNF- α candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(10):1307-1314. doi:10.5588/ijtld.12.0111
66. Garziera G, Morsch ALB, Otesbelgue F, *et al*. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(8):1891-1896. doi:10.1007/s10067-017-3714-6.

67. Chung TT, Ko HJ, Lau CS, Chung HY. A retrospective study on the risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2020;40(6):983-990. doi:10.1007/s00296-020-04583-8.
68. Nobre CA, Callado MRM, Lima JRC, Gomes KWP. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: Experience with 157 patients. *Rheumatology International*. 2012;32(9):2769-2775. doi:10.1007/s00296-011-2017-5.
69. Marques CDL, Duarte ÂLBP, de Lorena VMB, *et al*. Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. 2009;30(1):57-62. doi:10.1007/s00296-009-0910-y.