

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE NO  
ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL EM PACIENTES DO SISTEMA ÚNICO  
DE SAÚDE COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM USO DE ANTI-FATOR  
DE NECROSE TUMORAL**

NATÁLIA SARTORI

Orientador: Prof. Dr. Rafael Mendonça da Silva  
Chakr

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em Medicina:  
Ciências Médicas, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação  
em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

### CIP - Catalogação na Publicação

Sartori, Natália Sarzi  
INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE NO ESTADO DO RIO  
GRANDE DO SUL EM PACIENTES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE  
COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM USO DE ANTI-FATOR DE  
NECROSE TUMORAL / Natália Sarzi Sartori. -- 2018.  
102 f.  
Orientador: Rafael Mendonça da Silva Chakr.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Incidência de tuberculose em pacientes com  
doenças reumatológicas com uso de anti-TNF. 2.  
Avaliação de rastreamento e tratamento tuberculose  
latente em pacientes com doenças reumatológicas. I.  
Chakr, Rafael Mendonça da Silva, orient. II. Título.

**BANCA EXAMINADORA**

Claiton Viegas Brenol

Odirlei André Monticielo

Charles Lubianca Kohem

André Luís Ferreira de Azeredo da Silva

Rafael Picon

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Vicente Alaor Sarzi Sartori e Neusa Marli Sarzi Sartori, pela atenção, ensinamentos e por sempre estarem ao meu lado, me impulsionando a ir além, sem temer as dificuldades que iria encontrar.

A Jonatan Willian Rodrigues Justo, por ser meu companheiro, por sempre me estimular a seguir em frente confiante nessa longa jornada.

À minha irmã, Débora Sarzi Sartori, pelo carinho e atenção dedicada a mim em todos os momentos.

Ao meu orientador, Prof. Rafael Mendonça da Silva Chakr, pela dedicação e empenho em todas as atividades, sendo um estímulo constante durante minha trajetória na busca de aperfeiçoamento de meu conhecimento.

À Jeruza Lavanholi Neyeloff, pela dedicação e empenho em me auxiliar na elaboração deste projeto.

Ao Prof. Paulo Picon e meu colega Afonso Papke que fizeram parte deste projeto e demonstraram atenção e ajuda incondicional, possibilitando a conclusão deste trabalho.

Aos professores, Prof. Charles Lubianca Kohem, Prof. Claiton Viegas Brenol, Prof. João Carlos Tavares Brenol, Prof. Odirlei André Monticiele, Prof. Ricardo Machado Xavier, a quem eu devo toda a base de meu conhecimento como reumatologista.

À minha colega Mariele Zardin que esteve sempre comigo neste caminho, mostrando companheirismo, amizade e serenidade em momentos abstrusos dessa jornada.

A todos os demais que contribuíram na conclusão desse trabalho.

“Daria tudo que sei pela metade do que ignoro”

René Descartes

## RESUMO

**Introdução:** A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, ocasionada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, com incidência elevada na população em geral no Brasil. O advento da terapia imunobiológica, com uso de anti-TNF em doenças reumatológicas, a despeito de importante eficácia no controle de atividade de doença tem associação a aumento significativo de casos de tuberculose nessa população, devido ao bloqueio do TNF, que é responsável pela manutenção da estrutura de granuloma.

**Objetivo:** Este estudo tem como objetivo principal estimar a incidência de tuberculose em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) tratando doenças reumatológicas com uso de anti-TNF. Como objetivo secundário, propõe-se a avaliar a mortalidade e a influência do rastreamento de tuberculose latente nos desfechos clínicos desta população.

**Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, com inclusão de todos pacientes do estado do Rio Grande do Sul (RS), usuárias do SUS, que receberam prescrição de anti-TNF para tratamento de doenças reumatológicas entre 2006 a 2016. Todos os dados foram obtidos dos registros oficiais do Governo sobre dispensação de tratamento, notificação de tuberculose e mortalidade. Para um subgrupo de pacientes, foram obtidos dados de rastreamento de tuberculose latente a partir de revisão de prontuário.

**Resultados:** Foram incluídos 5853 pacientes, totalizando 6902 tratamentos incluindo os cinco anti-TNF no período de 2006 a 2016. Dos pacientes incluídos 3653 (62.4%) tinham artrite reumatoide, 1150 (19.7%) tinham espondilite anquilosante, 872 (14.9%) tinham artrite psoriásica, 123 (2.1%) tinham artrite idiopática juvenil. Foram encontrados 43 casos de TB, com incidência de 734.7 casos por 100000 expostos, o que equivale a 2.86/1000 pacientes-ano expostos, representando incidência 18 vezes maior quando comparada com a incidência da população geral. Duzentos e cinquenta óbitos ocorreram nessa coorte. A sobrevida de 95.7%. Em subgrupo de pacientes do ambulatório de reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (n=268) o rastreamento de infecção latente de tuberculose (ILTB) foi realizado em 86% dos pacientes antes do início do anti-TNF, com teste tuberculínico positivo para ILBI em 30.1%. Tratamento ILTB foi realizado em 74 pacientes. Nesse subgrupo de pacientes 5 casos de TB foram diagnósticos, sendo 2 com tratamento ILTB completo prévio.

**Conclusão:** O presente estudo é o primeiro estudo brasileiro com número expressivo de pacientes que utilizou dados de registros oficiais do Governo de gestão em saúde, que

centralizam informação de dispensação de medicamentos especiais, de notificação compulsória de tuberculose e de notificação de óbitos na população, sendo dados confiáveis e utilizados para vigilância epidemiológica. Encontramos em nosso estudo elevada incidência de tuberculose nessa população de pacientes reumatológicos expostos a anti-TNF, reforçando necessidade de vigilância dos pacientes que utilizam anti-TNF.

**Palavras chave:** Tuberculose. Mycobacterium tuberculosis. Teste tuberculínico. Fator de necrose tumoral-alfa. Tuberculose latente. Doenças reumatológicas.

## ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, with a high incidence in the general population of Brazil. The advent of immunobiologic therapy with anti-TNF agents for rheumatic diseases, despite achieving substantial efficacy in controlling disease activity, has been associated with a significant increase in incident cases of tuberculosis in this population due to blockade of TNF, which is responsible for maintenance of granuloma structure.

**Objective:** To estimate the incidence of tuberculosis in Unified Health System (SUS) patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases. As secondary objectives, we sought to evaluate mortality and the influence of screening for latent tuberculosis infection on clinical outcomes in this population.

**Methods:** This retrospective cohort study included all SUS patients from the Brazilian state of Rio Grande do Sul (RS) who received prescriptions of anti-TNF agents for treatment of rheumatic diseases between 2006 and 2016. All data were obtained from official government records (drug dispensing, tuberculosis reporting, and mortality). For a subset of patients, latent tuberculosis screening data were obtained through a review of medical records.

**Results:** A total of 5853 patients and 6902 courses of therapy were included, covering all five anti-TNF agents available from 2006 to 2016. Of the patients included, 3653 (62.4%) had rheumatoid arthritis, 1150 (19.7%) had ankylosing spondylitis, 872 (14.9%) had psoriatic arthritis, and 123 (2.1%) had juvenile idiopathic arthritis. Overall, 43 cases of TB were found, with an incidence of 734.7 cases per 100,000 exposed, which corresponds to 2.86 per 1000 person-years exposed, representing an incidence 18 times higher when compared to the incidence of the general population. Two hundred and fifty deaths occurred in this cohort. The survival rate was 95.7%. In a subgroup of patients recruited from the outpatient rheumatology clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (n = 268), screening for latent tuberculosis infection (LTBI) was performed in 86% of patients before initiation of anti-TNF therapy; 30.1% had a positive tuberculin skin test. LTBI treatment was administered to 74 patients. In this subgroup of patients, 5 cases of TB were diagnosed, 2 in patients who had previously completed LTBI treatment.

**Conclusion:** This is the first Brazilian study with a large sample size that used data from official government health records. Due to the centralized nature of government records on dispensing of special medicines, mandatory reporting of tuberculosis and certification

of death, these data are considered reliable and widely used for epidemiological surveillance. We found a high incidence of tuberculosis in this population of patients with rheumatic diseases exposed to anti-TNF agents, reinforcing the need for surveillance of patients using anti-TNF.

**Key Words:** Tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculin skin test. Tumor necrosis factor-alpha. Latent tuberculosis. Rheumatic disease.

## LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

<b>Figura 1:</b> Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa .....	21
<b>Figura 2:</b> Mecanismos envolvidos na ativação de macrófagos e linfócitos T pelo <i>Micobacterium tuberculosis</i> .....	45
<b>Figura 3:</b> Marco teórico.....	49

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

<b>Figure 1:</b> Model for drug-related tuberculosis cases.....	73
<b>Figure 2:</b> Tuberculosis - Incidence related to first exposure to anti-TNF.....	73
<b>Figure 3:</b> Survival curves for patients on use tumor necrosis factor antagonists as a function of whether they developed tuberculosis during follow-up and probability of tuberculosis considering disease-free drug use in years.....	74
<b>Figure 4:</b> Results of tuberculin test prior to the use of anti-TNF compared to different rheumatological diseases in relation to their frequencies.....	75
<b>Figure 5:</b> Frequency of tuberculosis among different rheumatic diseases in %.....	75
<b>Figure 6:</b> Survival in relation patients with anti-TNF use with deaths due to general causes and deaths due to tuberculosis.....	76

## **LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA**

<b>Tabela 1:</b> Resumo de alguns dos principais artigos publicados avaliando a incidência de tuberculose.....	47
--	----

## **LISTA DE TABELAS DO ARTIGO**

<b>Table 1:</b> Demographic, clinical features in patients in patients exposed to anti-TNF...71	71
---	----

<b>Table 2:</b> Demographic, clinical features in patients with tuberculosis .....	72
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumabe
AIDS	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
AME	Administração de medicamentos especiais
AIJ	Artrite idiopática juvenil
AP	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
CEVS	Centro Estadual de Vigilância em Saúde
CID	Classificação internacional de doenças
CPAF	Coordenação de Política de Assistência Farmacêutica
DII	Doença inflamatória intestinal
MMCD	medicamentos modificadora do curso de doença
CZP pegol	Certolizumabe pegol
EA	Espondilite Anquilosante
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
ETN	Etanercepte
GOL	Golimumabe
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da Imunodeficiência humana
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assays</i>
(IFN)- $\gamma$	Interferon-gama
IFX	Infliximabe
ILTB	Tuberculose latente
NIS	Núcleo de Informação em Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PPD	Derivado proteico purificado
RS	Rio Grande do Sul

SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SIM	Sistema de informação de mortalidade
SINAN	Sistema de informação de agravos de notificação
TB	Tuberculose
(TNF)- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
TNF	Fator de necrose tumoral
TT	Teste tuberculínico

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	19
2.2. As doenças autoimunes sistêmicas e o anti-TNF.....	21
2.2.1. Artrite Reumatoide.....	22
2.2.1.1. Patogênese da Artrite Reumatoide.....	22
2.2.1.2. Manifestações clínicas e Critérios de Classificação da Artrite Reumatoide.....	23
2.2.1.3. Tratamento da Artrite Reumatoide.....	24
2.2.2. Espondilite Anquilosante.....	25
2.2.2.1. Patogênese da Espondilite Anquilosante.....	26
2.2.2.2. Manifestações clínicas e Critérios de Classificação da Espondilite Anquilosante.....	27
2.2.2.3. Tratamento da Espondilite Anquilosante.....	29
2.2.3. Artrite Psoriásica.....	30
2.2.3.1. Patogênese da Artrite Psoriásica.....	30
2.2.3.2. Manifestações clínicas e Critérios de Classificação da Artrite Psoriásica.....	31
2.2.3.3. Tratamento da Artrite Psoriásica.....	32
2.2.4. Artrite Idiopática Juvenil.....	33
2.2.4.1. Patogênese da Artrite Idiopática Juvenil.....	34
2.2.4.2. Manifestações clínicas e Critérios de Classificação da Artrite Idiopática Juvenil.....	35
2.2.4.3. Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil.....	36
2.2.5. Os inibidores do TNF.....	37
2.3. Tuberculose.....	38
2.3.1. Epidemiologia da tuberculose.....	39
2.3.2. Manifestações clínicas e diagnóstico da tuberculose.....	39
2.3.3. Tratamento da tuberculose.....	40
2.3.4. Infecção latente da tuberculose.....	41
2.4. O TNF- $\alpha$ e a tuberculose.....	44
3. MARCO TEÓRICO.....	49

4. JUSTIFICATIVA.....	50
5. OBJETIVOS.....	51
5.1. Objetivo primário.....	51
5.2. Objetivos secundários.....	51
6. REFERÊNCIAS.....	52
7. ARTIGO EM INGLÊS.....	60
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	83
10. ANEXOS.....	84
Anexo I. Critérios de Classificação de 1987 do ACR para Artrite Reumatoide.....	84
Anexo II. Critérios de Classificação ACR/EULAR de 2010 para Artrite Reumatoide.....	85
Anexo III. Definição de sacroileíte radiográfica pelos critérios de New York.....	86
Anexo IV. Critérios de Classificação grupo ASAS para Espondiloartrite axial.....	87
Anexo V. Critérios de Classificação CASPAR para Artrite Psoriásica.....	88
Anexo VI. Critérios de Classificação ILAR para Artrite Idiopática Juvenil.....	89
Anexo VII. Termo de confidencialidade para uso de dados do HCPA.....	91
Anexo VIII. Termo de responsabilidade para uso de dados SINAN.....	92
Anexo IX. Termo de responsabilidade para uso de dados do SIM.....	94
Anexo X. Termo de autorização para coleta e uso de dados SINAN.....	97
Anexo XI. Termo de autorização para uso de dados SIM.....	98
Anexo XII. Termo de autorização para uso de dados AME.....	99
Anexo XIII. Declaração STROBE.....	100

## 1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Caracteriza-se pela formação de lesões granulomatosas, que podem envolver diversos órgãos, sendo o acometimento pulmonar a apresentação clínica preferencial desta patologia. É uma doença curável, mas que ainda apresenta alta incidência em todo mundo, sendo considerada em muitos países um problema de saúde pública.<sup>1</sup>

As micobactérias são bacilos aeróbios, sendo a *M. tuberculosis* um parasita intracelular facultativo. Por serem parasitas intracelulares a resposta imune celular do hospedeiro é fundamental para contenção da doença.<sup>1</sup> Nesse contexto, acontece recrutamento de células, como os linfócitos, que produzem interferon-gama (IFN)- $\gamma$ , que juntamente com a presença do fator de necrose tumoral (TNF), citocina de grande importância na resposta imune contra infecções, são responsáveis pela ativação dos macrófagos e manutenção do granuloma, por fim evitando a disseminação do bacilo e desenvolvimento da tuberculose ativa.<sup>2</sup>

As doenças reumatológicas sistêmicas, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e artrite idiopática juvenil, são doenças com patogênese complexa e multifatorial. A presença de citocinas pró-inflamatórias leva a inflamação tanto sistêmica quanto a nível articular, desencadeando sintomas e danos articulares. O TNF é uma citocina pró-inflamatória envolvida na patogênese dessas doenças.<sup>3</sup> O advento da terapia imunobiológica com antifator de necrose tumoral proporcionou melhora dramática aos pacientes com doenças reumatológicas não responsivos a terapia convencional. Sendo evidenciado melhora clínica significativa em escores de atividade de doença, menor progressão de dano estrutural, melhora funcional e consequente melhor qualidade de vida desses pacientes.<sup>4-7</sup>

Considerando a eficácia desses medicamentos no tratamento das doenças reumatológicas, os imunobiológicos se tornaram uma terapia frequentemente utilizada nessa população de doentes. Em coorte prospectiva de pacientes com artrite reumatoide, foi evidenciado ser o tratamento em uso em aproximadamente 30% da coorte ao final do seguimento.<sup>8</sup>

Entre os medicamentos antagonistas do TNF aprovados para uso no controle de doenças autoimunes no Brasil estão infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe

e certolizumabe pegol. Todos com prolongado tempo de acompanhamento em relação a perfil de segurança, sendo conhecido o elevado número de complicações infecciosas e complicações infecciosas graves.<sup>9</sup> Entre essas infecções, a tuberculose apresentou aumento significativo no número de novos casos em indivíduos expostos a esses medicamentos.<sup>10</sup>

Evidenciou-se um risco quatro vezes maior de desenvolver tuberculose em pacientes com AR em uso de anti-TNF quando comparados a paciente com AR virgens de anti-TNF.<sup>11,12</sup> Em áreas de maior incidência de tuberculose, como a Coréia do Sul, evidenciado um risco trinta vezes maior em pacientes em uso de infliximabe (IFX) em relação a população geral.<sup>13</sup>

A tuberculose ainda representa umas das principais causas de morte no mundo, em muitos países sendo essa infecção alvo de políticas de saúde pública para controle da doença. O Brasil figura entre os 20 países com maior incidência absoluta de tuberculose, países que contabilizam 84% dos casos de tuberculose.<sup>14</sup> O coeficiente de incidência de tuberculose em 2017 no Brasil foi 33,5 casos por 100 mil habitantes, com estimativas de até cerca de 42 casos por 100 mil habitantes pela OMS.<sup>14</sup> No Rio Grande do Sul (RS), observa-se um coeficiente de incidência de todas as formas de tuberculose próximo a 39,5 casos por 100 mil habitantes. O Rio Grande do Sul é o 4º Estado brasileiro (dentre as 26 Unidades Federativas e Distrito Federal) em coeficiente de incidência, sendo Porto Alegre e sua região metropolitana junto com o centro e litoral as áreas de maior concentração de novos casos da doença. Porto Alegre está entre as cinco capitais brasileiras com maior coeficiente de incidência de tuberculose alcançando números próximos a 82 casos a cada 100 mil habitantes.<sup>15</sup>

Entre a população vulnerável e com maior risco de desenvolvimento de tuberculose estão os usuários de anti-TNF, essa população atualmente perfaz grande parte dos novos casos de doença. Registro brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas, BiobadaBrasil, primeiro registro nacional promovido pela SBR, com objetivo de incluir todos os pacientes em uso de imunobiológicos licenciados para o tratamento de doenças reumáticas, demonstra alta incidência de tuberculose, com coeficiente de incidência de 2,8 a cada mil pacientes ano expostos, assim como o BIOBADASER, um registro espanhol, que mostra uma incidência de 3,5 a cada mil pacientes ano expostos.<sup>16,17</sup> No entanto, comparando os coeficientes de incidências populacionais da Europa, que giram em torno de 10 casos a cada 100 mil habitantes, com os coeficientes de incidência do RS, que assume valores cerca de quatro vezes o coeficiente de países como França, Itália, e

Reino Unido, se espera que em nossa região a incidência em usuários de anti-TNF seja ainda mais elevada.<sup>15,18-20</sup>

Além da alta incidência de desenvolvimento de tuberculose em usuários de anti-TNF, tem-se visto também alta taxa de mortalidade relacionada ao desenvolvimento da patologia, chegando próximo a 7% de letalidade.<sup>17</sup> Estudo conduzido em região de alta prevalência de TB também demonstrou taxa próxima a 8% em indivíduos em uso de anti-TNF que desenvolveram tuberculose. No entanto, comparação com dados de mortalidade por TB na população em geral e na população exposta a anti-TNF se torna difícil, devido a mortalidade aumentada na população em geral representada por indivíduos portadores de HIV/AIDS.<sup>21</sup>

O tratamento para tuberculose latente (ILTb) é uma terapêutica que visa evitar o desenvolvimento da doença. Sendo assim, a identificação de pacientes com a forma latente da doença e a realização do tratamento de tuberculose latente, evita a reativação da doença granulomatosa. Conforme registro espanhol, o BIOBADASER, registro da Sociedade de Reumatologia Espanhola de pacientes com uso de imunobiológicos, essa prática conseguiu reduzir em 78 % o número de casos de tuberculose nos pacientes em uso de anti-TNF de 2002 para 2006 quando se implementou a terapia.<sup>17,22</sup>

Considerando o caráter crônico das doenças reumatológicas e o potencial risco de evolução para deformidades, a terapêutica com os anti-TNF surgiu como um marco no controle dessas doenças, em que se conseguiu melhora sintomática e menor risco de progressão para deformidades articulares, por fim, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.<sup>16</sup> O conhecimento sobre a magnitude dos eventos adversos, que apresentam variação populacional associada a epidemiologia de cada região, ocasionados por essa terapia é fundamental. Baseado nisso, tornando possível estabelecer-se rotinas clínicas e identificar-se fatores de risco que podem auxiliar na redução e prevenção da tuberculose nesse grupo de pacientes.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

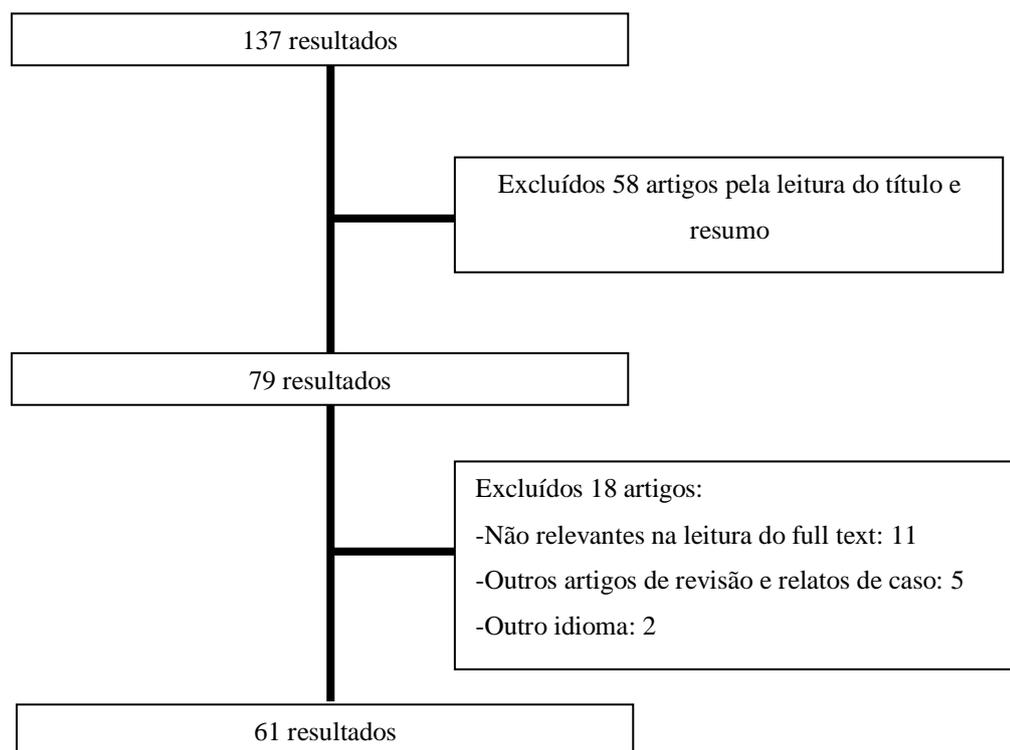
### 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

O objetivo desta revisão foi identificar a incidência de tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas com história de uso de anti-TNF em diferentes registros. Foi realizada revisão sistemática da literatura. A base de dados eletrônica do PubMed/MEDLINE foi consultada em 28/07/2018, sem limitação quanto à data da publicação ou língua do artigo, utilizando os seguintes termos e seus descritores correlacionados:

- 1) incidence[MeSH] OR incidence OR incidences
- 2) tuberculosis[MeSH] OR tuberculosis OR Tuberculoses OR Kochs Disease OR Disease, Kochs OR Koch's Disease OR Disease, Koch's OR Koch Disease OR latent tuberculosis[MeSH] OR latent tuberculosis OR Latent Tuberculoses OR Tuberculoses, Latent OR Tuberculosis, Latent OR Latent Tuberculosis Infection OR Infection, Latent Tuberculosis OR Infections, Latent Tuberculosis OR Latent Tuberculosis Infections OR Tuberculosis Infection, Latent OR Tuberculosis Infections, Latent
- 3) Arthritis, Rheumatoid[Mesh] OR Arthritis, Rheumatoid OR Arthritis, Juvenile[Mesh] OR Arthritis, Juvenile OR Juvenile Arthritis OR Arthritis, Juvenile Idiopathic OR Idiopathic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis, Juvenile OR Enthesitis-Related Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related OR Enthesitis Related Arthritis, Juvenile OR Juvenile Enthesitis-Related Arthritis OR Juvenile Chronic Arthritis OR Juvenile Idiopathic Arthritis OR Oligoarthritis, Juvenile OR Juvenile Oligoarthritis OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive OR Psoriatic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Psoriatic OR Juvenile Psoriatic Arthritis OR Systemic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Systemic OR Juvenile Systemic Arthritis OR Arthritis, Juvenile Chronic OR Chronic Arthritis, Juvenile OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Still Disease, Juvenile-Onset OR Still Disease, Juvenile Onset OR Still's Disease, Juvenile-Onset OR Juvenile-Onset Still's Disease OR Still's Disease, Juvenile Onset OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease OR Stills Disease, Juvenile-Onset OR Spondylarthritis[Mesh] OR Spondylarthritis OR Spinal Arthritis OR Spinal Arthritides OR Arthritis, Spinal OR Spondyloarthritis Ankylopoietica OR Ankylosing Spondylarthritis OR Ankylosing Spondylarthritis OR Spondylarthritis, Ankylosing OR Spondylarthritis, Ankylosing OR Ankylosing Spondylitis OR Spondylarthritis Ankylopoietica OR Bechterew Disease OR Bechterew's Disease OR Bechterews Disease OR Marie-Struempell Disease OR Marie Struempell

- Disease OR Rheumatoid Spondylitis OR Spondylitis, Rheumatoid OR Spondylitis Ankylopoietica OR Ankylosing Spondyloarthritis OR Ankylosing Spondyloarthritides OR Spondyloarthritides, Ankylosing OR Spondyloarthritis, Ankylosing OR Marie-Strumpell Spondylitis OR Marie Strumpell Spondylitis OR Spondylitis, Marie-Strumpell OR Spondyloarthropathy OR Spondyloarthropathies OR Bechterew Syndrome OR Syndrome, Bechterew OR Spondylarthropathy OR Spondylarthropathies[Mesh] OR Spondylarthropathies OR Arthritis, Psoriatic[Mesh] OR Arthritis, Psoriatic OR Psoriasis, Arthritic OR Arthritic Psoriasis OR Psoriatic Arthritis OR Psoriasis Arthropathica OR Psoriatic Arthropathy OR Arthropathies, Psoriatic OR Arthropathy, Psoriatic OR Psoriatic Arthropathies OR Arthritis, Reactive[Mesh] OR Arthritis, Reactive OR Arthritides, Reactive OR Reactive Arthritides OR Reactive Arthritis OR Post-Infectious Arthritis OR Post Infectious Arthritis OR Postinfectious Arthritis OR Arthritis, Post-Infectious OR Arthritides, Post-Infectious OR Arthritis, Post Infectious OR Post-Infectious Arthritides OR Arthritis, Postinfectious OR Arthritides, Postinfectious OR Postinfectious Arthritides OR Reiter Syndrome OR Syndrome, Reiter OR Reiter's Disease OR Disease, Reiter's OR Reiters Disease OR Reiter Disease OR Disease, Reiter
- 4) Etanercept[Mesh] OR Etanercept OR TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein OR TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein OR Enbrel OR Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II-IgG Fusion Protein OR Recombinant Human Dimeric TNF Receptor Type II IgG Fusion Protein OR TNFR-Fc Fusion Protein OR Fusion Protein, TNFR-Fc OR Protein, TNFR-Fc Fusion OR TNFR Fc Fusion Protein OR TNR-001 OR TNR001 OR TNR 001 OR 001, TNR OR TNT Receptor Fusion Protein OR TNTR-Fc OR Adalimumab[Mesh] OR Adalimumab OR D2E7 Antibody OR Antibody, D2E7 OR Humira OR Infliximab[Mesh] OR Infliximab OR MAbs cA2 OR Monoclonal Antibody cA2 OR Antibody cA2, Monoclonal OR cA2, Monoclonal Antibody OR Remicade OR golimumab [Supplementary Concept] OR golimumab OR Simponi OR Certolizumab Pegol[Mesh] OR Certolizumab Pegol OR Certolizumab Pegols OR Pegol, Certolizumab OR Pegols, Certolizumab OR Cimzia OR Cimzias OR CDP870 OR CDP870s OR CDP 870 OR 870, CDP OR 870s, CDP OR CDP 870s
- 5) 1 AND 2 AND 3 AND 4

Foram identificados 137 resultados pela estratégia de busca inicial, os quais foram avaliados pela autora com relação à relevância ao questionamento proposto. Além disso, foi realizada revisão das referências bibliográficas de artigos citados no intuito de incluir possíveis artigos faltantes e pertinentes na primeira estratégia de busca. Também foram consultados livros-textos. Não foram incluídos na revisão sistemática relatos de casos e artigos de revisão. No total, 61 estudos foram considerados relevantes, conforme fluxograma exemplificado na figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma da estratégia de busca para localizar e selecionar as informações da pesquisa

## 2.2. As doenças autoimunes sistêmicas e o anti-TNF

As doenças reumatológicas envolvem uma complexa desordem poligênica. Evidencia-se na patogênese dessas doenças, um papel bem estabelecido dos genes associados a fatores ambientais que culminam no desencadeamento da doença.<sup>3,23</sup>

As patologias reumatológicas são inúmeras, totalizando mais de duzentas doenças reconhecidas e classificadas pelo Colégio Americano de Reumatologia.<sup>24</sup> A artrite reumatoide, a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica e a artrite idiopática juvenil, são doenças que têm manifestações predominantemente articulares inflamatórias em sua evolução, muitas vezes desencadeando danos articulares graves, que levam a perda da capacidade funcional além do decréscimo da qualidade de vida desses pacientes.<sup>23,24</sup>

O TNF é uma citocina pró-inflamatória envolvida na patogênese dessas doenças, e o surgimento de medicamentos capazes de bloquear a ação do TNF foi um marco no tratamento das artropatias inflamatórias autoimunes, que possibilitou controle de manifestações em pacientes refratários a drogas modificadoras do curso de doença convencionais.<sup>3,7,25</sup>

### 2.2.1. Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por sinovite que acomete preferencialmente articulações periféricas de forma aditiva e simétrica.

A AR é uma das doenças reumatológicas mais frequentes. Sua prevalência é de cerca de 0,5 a 1 % na população caucasiana. Em regiões como África e Ásia apresentando-se menos frequente, com prevalência girando entre 0,2 a 0,3%.<sup>3,24</sup> No Brasil e América Latina os dados são mais escassos, mas alguns estudos identificaram no Brasil uma prevalência similar a literatura mundial, cerca de 1%.<sup>26</sup>

A doença pode acometer ambos os sexos, mas com predomínio para o sexo feminino com uma proporção de 3:1. Tem tendência a surgir na quarta década de vida, com pico de incidência na quinta década de vida.<sup>27</sup>

#### 2.2.1.1. Patogênese da Artrite Reumatoide

A AR é uma doença com causa ainda não bem conhecida. A sua patogênese é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e hormonais. Desde sua fase pré-clínica envolve perda de autotolerância e desenvolvimento de autoimunidade, desencadeando ativação linfocitária e produção de autoanticorpos.<sup>28</sup>

A manifestação articular começa a aparecer no momento em que esses fatores geram um desequilíbrio de citocinas pró e anti-inflamatórias e um recrutamento de células como linfócitos, neutrófilos e macrófagos para a sinóvia articular.<sup>3,23,24</sup> O processo inflamatório na membrana sinovial, com infiltrado de linfócitos e macrófagos é o processo inicial que determina as deformidades articulares da doença. A hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico, com predomínio de linfócitos T CD4 +, e a neoangiogênese levam à formação do tecido sinovial proliferado, conhecido como “pannus”, que cresce em direção ao osso subcondral e cartilagem articular, levando a destruição progressiva da articulação. A ativação e o recrutamento dessas células são determinados por mediadores pró-inflamatórios, citocinas essas que têm papel também na manutenção do processo inflamatório crônica característico da doença.<sup>23,29</sup>

Diferentes citocinas estão envolvidos na patogênese da AR, entre eles está o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), que ocupa lugar de destaque no processo inflamatório

da artrite reumatoide, tendo papel no desenvolvimento do caráter inflamatório sistêmico da doença e no caráter erosivo e deformante desta artropatia.<sup>3,29</sup>

A liberação do TNF é realizada predominantemente por células da linhagem monocitária quando estimuladas pelo interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) gerado pelos linfócitos ativados tipo TH1(T helper).<sup>3</sup> O TNF é um dos grandes responsáveis pela cadeia inflamatória no ambiente articular, é responsável pela ativação de linfócitos, pela estimulação da liberação de enzimas proteolíticas pelos macrófagos e pela produção de outras citocinas inflamatórias como a IL 1 e IL 6 que perpetuam o processo inflamatório. Na AR, altos níveis de TNF- $\alpha$  são encontrados nas articulações, ocasionando aumento da expressão de moléculas de adesão e diferenciação de osteoclastos por expressão aumentada de RANK ligante (ligante do receptor ativador do fator nuclear  $\kappa$ B), contribuindo dessa forma para o processo de inflamação e destruição articular.<sup>3,23,29</sup>

#### 2.2.1.2. Manifestações clínicas e Critérios Classificatórios da Artrite Reumatoide

A AR é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Tem um caráter insidioso de evolução em semanas a meses na maioria dos casos. Os sintomas iniciais podem ser sistêmicos (astenia, fadiga, dor musculoesquelética difusa) ou articulares. Sua forma clínica de acometimento articular mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo levar a relevante limitação funcional e comprometimento da qualidade de vida.<sup>30</sup>

A artrite reumatoide tem predileção por acometimento articular de pequenas articulações sinoviais periféricas. Acomete principalmente mãos e pés, além disso, apresenta marcada rigidez matinal e em doenças com maior tempo de evolução presença de deformidades articulares características.<sup>28</sup>

Além da manifestação articular pode apresentar sintomas extra-articulares.<sup>31</sup> Manifestações extra-articulares, como linfonomegalia, nódulos reumatóides, vasculite cutânea, doença intersticial pulmonar, serosite, episclerite e escleromalácia perforante, ocorrem em pacientes com doença mais grave e conferem a esse padrão de apresentação de doença um pior prognóstico.<sup>3,28</sup>

O diagnóstico da AR é feito por meio da associação de dados clínicos, laboratoriais e radiográficos. Critérios de classificação foram desenvolvidos com a finalidade de homogeneizar a definição de caso para inclusão de pacientes em pesquisas clínicas, podendo ser utilizados como guia para o diagnóstico de patologias, no entanto

não são critérios diagnósticos. Os critérios classificatórios ACR de 1987, apresentam sensibilidade entre 79-80% e especificidade entre 90-93% para o diagnóstico de AR estabelecida, sendo considerados critérios padrão em ensaios clínicos.<sup>32</sup> [ANEXO I]. Em 2010, o *American College of Rheumatology* (ACR) em conjunto com a *European League Against Rheumatism* (EULAR) publicaram os novos critérios classificatórios para AR, atualmente os critérios de classificação padrão-ouro na artrite reumatoide, direcionados para o diagnóstico precoce da doença. O reconhecimento precoce de doença para tratamento específico, em tempo de se evitar deformidades, levou à necessidade de se diagnosticar a doença mais breve para melhorar o resultado no manejo desses pacientes.<sup>33</sup>

Esse sistema de classificação tem como objetivo identificar pacientes que apresentem um quadro recente de artrite inflamatória, tendo intuito maior de se aumentar a sensibilidade do diagnóstico em fases iniciais da doença. Apresentam sensibilidade de 82% e especificidade de 61%, representando sensibilidade maior e especificidade menor quando comparados com os critérios ACR de 1987 em relação a população com artrite inicial.<sup>32,33</sup> Esses critérios se baseiam em um sistema de pontuação somada. É dividido em 4 domínios (acometimento articular, sorologia, duração da sinovite e provas inflamatórias). Pontuação maior ou igual a 6 no total é necessária para classificação definitiva de AR em um paciente.<sup>3,23,24</sup> [ANEXO II]

### 2.2.1.3. Tratamento Artrite Reumatoide

O tratamento da artrite reumatoide baseia-se no controle de atividade de doença, com intuito de manter remissão clínica sustentada, e quando isso não for possível, manutenção do paciente em escore de baixa atividade de doença.<sup>34,35</sup>

A primeira linha de tratamento da artrite reumatoide é baseada no uso de medicamento modificador de curso de doença sintética convencional (MMCDsc), sendo o metotrexato a droga de escolha inicial, devido a sua eficácia e segurança associadas a possibilidades de individualização de dose e via de administração além do baixo custo. Caso, ausência de resposta, a troca de MMCD ou associação pode ser indicada. Tendo-se como opção a leflunomida, a sulfassalazina e a hidroxicloroquina. Pacientes que em seis meses de uso não atinjam alvo de tratamento se recomenda iniciar MMCD biológicas (MMCDb).<sup>9,34</sup>

A segunda linha de tratamento da artrite reumatoide envolve os imunobiológicos, sendo preferencialmente recomendado uso de antifator de necrose tumoral (anti-TNF).

No Brasil os anti-TNF liberados para uso são etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe.<sup>9</sup> No entanto, como segunda linha de tratamento outros imunobiológicos podem ser utilizados estando entre eles o modulador de coestímulo de linfócito T (abatacepte) e o bloqueador de interleucina 6 (tocilizumabe).<sup>35</sup> Recentemente, com a autorização de uso de inibidores da JAK (tofacitinibe), MMCD sintética (MMCDs) alvo específico, este passou a fazer parte do tratamento da artrite reumatoide no Brasil, sendo orientado seu uso de forma alternativa aos anti-TNF na falha a MMCD sintética convencional ou como esquema de terceira linha de tratamento da doença, etapa onde já havia indicação de uso do anti-CD 20 (rituximabe) para tratamento em pacientes com falha a esquema prévio.<sup>34</sup>

Os primeiros imunobiológicos a serem prescritos no Brasil para o tratamento da artrite reumatoide foram os anti-TNF. Sua eficácia no controle de sintomas e no controle de progressão radiológica de doença, se evitando deformidades e proporcionando melhora da qualidade de vida, foi comprovada de forma inquestionável em estudos clínicos, com eficácia semelhante entre as cinco medicações desse grupo.<sup>9,34,36,37,38</sup>. A introdução dos imunobiológicos foi um marco no tratamento da artrite reumatoide, com possibilidade de controle de doença naqueles pacientes refratários a terapia convencional.<sup>10</sup>. O primeiro anti-TNF comercializado no Brasil foi o infliximabe no ano de 2000, sendo em 2002 indicado para o tratamento da artrite reumatoide. Etanercepte e adalimumabe iniciaram sua comercialização dois anos depois.<sup>16</sup> Golimumabe e certolizumabe pegol em 2012 já tinham registro para o tratamento da artrite reumatoide no Brasil, sendo sua aprovação para uso no Sistema Único de Saúde (SUS) logo após.<sup>39</sup>

### 2.2.2. Espondilite Anquilosante

A espondilite anquilosante, é o protótipo das espondiloartrites. Caracterizada desde o início do século XX, também é conhecida como doença de Bechterew, doença de Strumpell ou doença de Pierre Marie nomes associadas aos seus primeiros descritores.<sup>24,40,41</sup> É definida como uma doença inflamatória crônica que acomete as articulações sacroilíacas, a coluna vertebral e as articulações periféricas com caráter menos pronunciado que a artrite reumatoide. Envolve adultos jovens, principalmente portadores do antígeno HLA B27, antígeno que pode ter prevalência de cerca de 90% nesses indivíduos.<sup>3,42</sup>

Estima-se uma prevalência da espondilite anquilosante de cerca de 0,1% a 0,2 % na população geral.<sup>24</sup> Sendo a incidência e a prevalência da espondilite anquilosante relacionada com a frequência da positividade do HLA B27 na população, antígeno que se encontra presente em maior frequência na população caucasiana.<sup>43</sup> Na população em geral a incidência de espondilite anquilosante entre indivíduos com HLA B27 positivo é cerca de 1 a 2 %.<sup>23</sup> Na população em geral a positividade do HLA B27 é encontrada em cerca de 8% da população, obviamente com variações regionais. Entre os indivíduos caucasianos com espondilite anquilosante tem-se HLA B27 positivo em 85-95% dos pacientes.<sup>44</sup>

A enfermidade é mais comum entre parentes de primeiro grau. Encontra-se risco de 20% de desenvolver a doença naqueles com história familiar e HLA B27 positivo, com risco caindo para cerca de 1% nos indivíduos com HLA B27 negativo, sendo o HLA B27 o fator genético mais fortemente associado com a doença.<sup>3</sup>

Estudos recentes demonstram predileção da doença pelo sexo masculino com uma proporção de 2:1 a 3:1. Tem-se conhecimento também que a doença parece ter um prognóstico diferente entre os sexos. Em mulheres apresentando diagnóstico mais tardio e em homens apresentando-se de forma mais agressiva e com maior potencial de evolução para deformidades e acometimento axial.<sup>3</sup>

#### 2.2.2.1. Patogênese da Espondilite Anquilosante

A causa e a patogênese da espondiloartrite não é totalmente conhecida, tendo-se conhecimento do envolvimento de fatores genéticos e ambientais. Sabe-se do papel do HLA B27 no desenvolvimento da doença, mas o fato de somente uma proporção dos indivíduos com o gene positivo desenvolverem a doença pode ser explicado pela existência de diferentes tipos de alelos, e pela influência do fator ambiental.<sup>45</sup>

Existe uma associação entre a EA e a molécula de HLA B27 do complexo de histocompatibilidade maior classe I (MHC classe I) e a ativação de células T CD8+ através da apresentação de antígenos. A apresentação de antígenos bacterianos específicos aos linfócitos T CD8+ levaria a ativação destes linfócitos e a uma reação cruzada com antígenos próprios, desencadeando o processo autoimune, teoria essa conhecida como teoria do “peptídeo artritogênico”.<sup>3,24,46</sup>

Uma hipótese alternativa para patogênese se criou diante do desenvolvimento da doença em ratos que não apresentavam linfócitos T CD8+, dando maior valor ao papel

da imunidade inata. Essas teorias indicam que o HLA B27 tem a tendência de formar homodímeros de cadeia pesada, que na superfície da célula podem ser reconhecidos por receptores específicos de células NK, levando a ativação de células natural Killer (NK) e produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, essas cadeias pesadas, tem a propensão de ocasionar uma reação celular pelo acúmulo de proteínas inadequadamente desdobradas e disfuncionais no que geram estresse no retículo endoplasmático. Essa segunda teoria em relação às cadeias mal desdobradas do HLA B27 leva a um aumento acentuado de interleucina 23.<sup>3</sup>

Esses fatores de susceptibilidade genética têm importância na expressão de citocinas pró-inflamatórias nesses indivíduos. Na espondilite anquilosante três eixos de citocinas tem seu destaque, o anti-TNF, a interleucina 1 (IL-1) e o eixo da interleucina 23 e 17 (IL-23/IL-17).<sup>3</sup>

O TNF é uma via de sinalização associada a EA. O seu papel nas espondiloartrites se confirmou com o uso difundido dos inibidores do TNF, apesar de sua ação biológica na patogênese da espondilite anquilosante ainda ser pouco entendida. Dados de estudo demonstrou que níveis de TNF são semelhantes entre indivíduos com AR e EA, no entanto, com menor presença de TNF solúvel, demonstrando indiretamente maior ação de sua forma transmembrana na EA.<sup>23</sup>

O eixo da citocina IL23/IL17 e a expressão de receptor IL-23 e seus polimorfismos são geneticamente associados a EA. A IL-23 é essencial para diferenciação de linfócitos T helper 17, este que é um subtipo celular da imunidade adaptativa relacionado aos processos de resposta inflamatória. Além da susceptibilidade genética da expressão de receptores de IL-23, a produção acentuada de IL-23 nesses pacientes aponta para um papel importante dessa via na patogenia da EA.<sup>3,23</sup>

Na patogênese da espondilite anquilosante temos um processo de doença inflamatória crônica que leva não somente a uma extensa destruição óssea e cartilaginosa, mas também a uma neoformação óssea que por fim culmina com anquilose, aspecto peculiar que não é evidenciado na artrite reumatoide. As ênteses estão associadas ao tecido sinovial das bursas, bainhas tendíneas e articulações formando o complexo sinovioentessial. Esse local tem sido apontado como local de início das alterações fisiopatológicas das espondiloartrites, principalmente por agregar tecido propenso a microdanos mecânicos (entese) e outro suscetível a inflamação (sinóvia).<sup>45</sup>

### 2.2.2.2 Manifestações clínicas da Espondilite Anquilosante e Critérios classificatórios

As manifestações articulares da espondilite anquilosante são predominantemente acometendo esqueleto axial, com dor lombar e cervical associadas a dor ao nível das articulações sacroilíacas. A dor lombar apresenta características inflamatórias, com alívio com exercícios e com piora ao repouso. O sintoma álgico é associado à presença de rigidez matinal. O acometimento de quadris e ombros, que são considerados parte do esqueleto axial, ocorrem em cerca de 50% dos pacientes com espondilite anquilosante, sendo mais comum que o acometimento periférico.<sup>3</sup>

A artrite periférica é uma das manifestações articulares da espondilite anquilosante e quando presente no início do quadro é um preditor de agressividade de doença. O quadro geralmente é de uma oligoartrite assimétrica acometendo principalmente grandes articulações dos membros inferiores. As enteses são locais de inserção de tendões, ligamentos, fâscias, aponeuroses na superfície óssea. A inflamação nesses pontos de estresse é uma das características da doença. O acometimento predominante é em membros inferiores, especialmente o calcâneo em local de inserção do tendão aquileu e fâscia plantar.<sup>23</sup>

Por ser uma doença sistêmica, além das manifestações de estruturas articulares e periarticulares a espondilite anquilosante pode cursar com manifestações extra-articulares. Entre essas manifestações podemos ter sintomas constitucionais como fadiga, astenia, perda ponderal e febre baixa associados ao período de maior atividade de doença. Outra manifestação extra-articular vista em 30-40% dos indivíduos com EA é a uveíte anterior, não granulomatosa, unilateral e recorrente. Adicionalmente, manifestações intestinais, cardiopulmonares e renais podem ocorrer durante o curso clínico da EA.<sup>45</sup>

Os critérios classificatórios da espondilite anquilosante são formados por critérios clínicos e radiográficos. Esses critérios são conhecidos como Critérios Modificados de New York para Espondilite Anquilosante de 1984. Esses critérios consideram EA definida diante do achado de sacroileíte bilateral de graus 2-4 ou unilateral de grau 3-4 [anexo III], associado a um dos seguintes critérios clínicos: dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso, limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital, expansibilidade torácica diminuída (corrigida para idade e sexo).<sup>23,24</sup>

Dois domínios (limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital, expansibilidade torácica diminuída) reflete doença de mais longa duração e que geralmente não são encontrados em doença inicial, imprimindo menor sensibilidade para pacientes com doença inicial, particularmente quando consideramos que os achados de sacroileíte podem não estar presentes na radiografia simples. Devido a isso, o grupo *Assessment on SpondyloArthritis International Society* (ASAS) elaborou, em 2009, critérios que permitem a classificação das espondiloartrites em espondiloartrite axial e espondiloartrite periférica [anexo IV], apresentando sensibilidade e especificidade de 82,9% e 84,4%, respectivamente. Os termos utilizados nesses critérios englobam a espondiloartrite axial não radiográfica (com achados de sacroileíte somente na ressonância magnética) e a espondilite anquilosante clássica.<sup>47,48</sup>

### 2.2.2.3. Tratamento da Espondilite Anquilosante

O tratamento na espondilite anquilosante objetiva controle de dor, rigidez, manutenção da função com prevenção de dano estrutural e melhora da qualidade de vida. A primeira linha de escolha no tratamento da EA são os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) tendo seu benefício demonstrado no tratamento de manifestações articulares axiais e periféricas.<sup>49</sup> Não existem trabalhos que demonstrem diferença entre os diferentes AINE no tratamento da espondiloartrite. No entanto, há evidência do uso contínuo de AINE com redução na progressão radiografia em pacientes sintomáticos.<sup>50</sup>

A sulfassalazina e metotrexato não demonstraram benefício para controle de sintomas axiais e entesopatia, já seu uso no controle de manifestações periféricas é uma alternativa, assim como, o uso de sulfassalazina na prevenção de recorrência de uveíte tem benefício bem estabelecido.<sup>23,47</sup>

Indivíduos com sintomas axiais e falha a uso de dois diferentes AINEs têm indicação de progressão de tratamento, sendo preconizado uso de imunobiológicos. Os primeiros imunobiológicos liberados no Brasil para o tratamento das espondiloartrite foram os anti-TNF.<sup>51</sup>

A patogênese do TNF na espondilite anquilosante não é totalmente conhecida, mas a terapia com o bloqueio dessa citocina apresenta resultados no controle de atividade de doença. Estudos demonstram melhora no controle de sintomas da EA assim como melhora da função e qualidade de vida.<sup>47,52</sup>

Recentemente, baseado no conhecimento da patogenia da doença e evidência da importância da IL-17 na EA, neutralizadores da IL-17, tiveram aprovação para o tratamento das espondiloartrites com eficácia comprovada no controle da atividade de doença tanto em pacientes com ou sem uso prévio de anti-TNF.<sup>53</sup>

### 2.2.3. Artrite Psoriásica

A artrite psoriásica (AP) é um membro da família das espondiloartrites, mas reconhecida como uma entidade clínica distinta na classificação das doenças reumatológicas. É uma artropatia inflamatória associada a psoríase e geralmente com fator reumatoide negativo.<sup>3</sup>

A psoríase afeta cerca de 2 a 3 % da população adulta, sendo evidenciado predisposição genética no desenvolvimento da doença. A doença de pele precede os achados articulares em 75% dos casos e em cerca de 15% ela é posterior.<sup>23,54</sup> Entre os indivíduos com psoríase 7 a 42% desenvolvem artrite, com uma variação de prevalência decorrente da heterogeneidade da doença e dificuldade de definição de casos. Estima-se que a prevalência de artrite psoriásica seja cerca de 0,02%- 0,25%.<sup>54</sup>

#### 2.2.3.1. Patogênese da Artrite Psoriásica

A etiologia da artrite psoriásica não é totalmente conhecida, mas sabe-se que envolve fatores ambientais e genéticos. Entre os fatores ambientais que se associam ao desenvolvimento da doença, embora por mecanismos pouco entendidos, estão infecção, obesidade e traumas. Em relação aos fatores genéticos, observa-se a presença de determinados antígenos ligados ao HLA favorecendo o desenvolvimento da doença articular. Sendo assim, um indivíduo geneticamente predisposto, exposto a determinados fatores ambientais deflagram o início da doença.<sup>3,54</sup>

Os eventos patológicos da artrite psoriásica dão-se na pele, sinóvia, sítios de enteses, cartilagens e ossos.<sup>24</sup> O envolvimento epidérmico se caracteriza por infiltrado mononuclear na derme papilar e neutrófilos na camada córnea, além de linfócitos T CD8+, predominantemente nas camadas superficiais, associando-se a infiltração celular significativas alterações vasculares com crescimento e dilatação dos vasos. Os achados patológicos na sinóvia de pacientes com artrite psoriásica revelam importante alterações vasculares e infiltrado de neutrófilos e linfócitos T CD8+ assim como na pele.

Considerando esse processo exacerbado de angiogênese na AP, diversos fatores de crescimento, incluindo o TNF, têm sua participação e têm sido descritos na pele e tecido sinovial.<sup>54</sup>

Os níveis de TNF encontram-se elevados na pele, tecido e líquido sinovial, com superexpressão marcada do TNF na membrana sinovial. Seu papel na artrite psoriásica tem sido comprovado, com evidência de redução das alterações vasculares, espessamento sinovial e infiltração celular com uso de antagonistas do TNF.<sup>3</sup> Apesar do predomínio de linfócitos T CD8+ tanto na pele quanto na sinóvia, tem-se descoberto nesses locais a presença de linfócitos T helper 17 e expressão de IL-17. Existe evidência que o mecanismo inflamatório envolve a resposta TH 1 e TH 17 com liberação de TNF, interferon (IFN), IL-23, IL-17 e IL-22.<sup>55</sup>

#### 2.2.3.2. Manifestações clínicas da Artrite Psoriásica e Critérios de Classificação

As manifestações clínicas da artrite psoriásica apresentam domínios heterogêneos com acometimento de pele, de articulações, de enteses e de coluna vertebral. Por apresentar diferentes padrões de acometimento foi classificada em cinco subgrupos distintos com descrição inicial proposta em 1973 por Moll e Wright.<sup>56</sup> Esses subgrupos dividem-se por manifestações típicas apresentadas: oligoartrite assimétrica, acomete 70% dos indivíduos com a doença, poliartrite simétrica, em cerca de 25%, a forma clássica com acometimento das articulações interfalangeanas distais, em cerca de 5-10%, a forma espondilítica, em 5-40%, tendo como fator de risco a presença do HLA B27, e a forma mutilante acometendo cerca de 5% dos indivíduos. Entretanto apesar de existência de formas clínicas distintas, pode se apresentar com sobreposição de manifestações dos diferentes grupos.<sup>54</sup>

A forma poliarticular é mais comumente encontrada em mulheres com manifestações muitas vezes indistinguíveis da artrite reumatoide, apresentando pior prognóstico. O acometimento articular em interfalangeanas distais está associado a presença de dactilite e distrofia ungueal.<sup>3,23</sup> Além das manifestações articulares, outros acometimentos musculoesqueléticos desses pacientes são dactilite e entesite.<sup>3</sup> A dactilite se apresenta com edema de quirodáctilos ou pododáctilos, geralmente um a dois dedos, determinando um aspecto de “dedo em salsicha”, mais comumente encontrado nos pés. Se associa fortemente a tenossinovite de flexores. A entesite é uma inflamação dos locais de inserção dos tendões na superfície óssea, na artrite psoriásica os sintomas algícos

relacionados às enteses atingem cerca de 20-40% dos pacientes. O sítio de acometimento mais comum é na inserção do tendão de Aquiles e fáschia plantar.<sup>54</sup>

A manifestação extra-articular mais prevalentes na AP é a distrofia ungueal, sendo esta onicopatia associada à manifestação articular em interfalangeanas distais, provavelmente por inflamação de enteses relacionadas à unha, articulação e tendão do extensor.<sup>57</sup> As manifestações oculares como uveíte também ocorre na AP assim como nas outras espondiloartrites mas em menor frequência e muitas vezes com presença de sintomas oculares bilaterais.<sup>3</sup>

Atualmente os critérios de classificação mais aceitos para AP são os critérios desenvolvidos pelo grupo CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) em 2006. Esse critério foi validado com especificidade de 98% e sensibilidade de 91% para o diagnóstico da patologia. Para diagnóstico definido de artrite psoriásica em um paciente com doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) a presença de 3 ou mais pontos são necessários para o diagnóstico. [ANEXO V].<sup>58</sup>

#### 2.2.3.3. Tratamento da Artrite Psoriásica

O tratamento da artrite psoriásica tem variações de acordo com os domínios clínicos predominantes, não se tendo um tratamento unificado para toda forma de apresentação de doença.<sup>59,60</sup>

As recomendações de tratamento da artrite psoriásica segundo o *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) e o *European League Against Rheumatism* (EULAR) se dão baseadas nas diferentes manifestações clínicas apresentadas.<sup>61</sup> Atualmente, essas são as recomendações com maior evidência no tratamento da AP, sendo também preconizadas no Brasil, no entanto, no Sistema Único de Saúde por orientações de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, algumas peculiaridades são observadas em relação a prescrição dos imunobiológicos.<sup>62</sup>

Os anti-inflamatórios têm sido considerados primeira escolha no tratamento das manifestações axiais, periféricas (articular, enteses e dactilite), tendo benefício no controle de doença a curto prazo, principalmente no controle sintomático, não se tendo definido eficácia na progressão de doença.<sup>61</sup> . Estudos comparativos não demonstraram superioridade entre os AINE, sendo a escolha de definida por tolerância benefício

individual.<sup>62</sup> O uso de AINE não mostrou benefício no controle de manifestações cutâneas.<sup>59</sup>

Em relação aos medicamentos modificadoras de doença sintéticas sabe-se que seu uso não apresenta benefício em manifestações axiais, entesite, dactilite e distrofia ungueal.<sup>59</sup> O metotrexato é a droga mais utilizada, apesar de poucos estudos avaliarem sua eficácia na AP, tendo ação em manifestações articulares periféricas e pele.<sup>60</sup>

Os anti-TNF são os imunobiológicos preferenciais para uso diante da falha de controle de doença com sintomas axiais, em enteses e dactilite com uso de AINE, além de doença periférica com falha a uso de DMCDsc.<sup>60</sup> No Brasil são liberados para uso pelo SUS quatro anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe), todos com eficácia no controle de atividade cutânea e articular, assim como prevenção de dano radiográfico.<sup>62</sup> Não existe superioridade entre um ou outro anti-TNF.<sup>60</sup>

Os inibidores de IL-12/23 e IL-17, considerando a patogênese da AP, são drogas que surgiram e apresentam eficácia no controle de doença e assim como os anti-TNF no controle de progressão radiológica. Dada a excelente resposta nas manifestações cutâneas, podendo ser considerado primeira escolha entre os imunobiológicos em pacientes com doença de pele extensa e grave.<sup>59</sup> No entanto, sendo considerado em algumas recomendações drogas a serem utilizadas na falha ao anti-TNF ou contraindicação para uso destes.<sup>60</sup>

O apremilast, é um novo medicamento sintético alvo específico, inibidor da PDE-4 (fosfodiesterase – 4) que demonstrou eficácia moderada no controle de manifestações articulares, pele e enteses, mas com bom perfil de segurança. Devido a sua pior eficácia em relação aos DMCDsc e DMCDb, tendo sua prescrição recomendada para pacientes com falha a DMCDsc ou contraindicações a estes e riscos de progressão de tratamento para DMCDb.<sup>61</sup>

O apremilast não tem diretrizes e preconização para uso no tratamento da AP no Brasil pelo SUS até o momento.<sup>62</sup>

#### 2.2.4. Artrite Idiopática Juvenil

Artrite idiopática juvenil (AIJ) corresponde a um grupo de doenças distintas que acomete crianças e adolescentes com menos de 16 anos e que se manifesta principalmente por quadro articular persistente por mais de 6 semanas, sem etiologia conhecida.<sup>23</sup>

A AIJ se divide em seis categorias: artrite sistêmica, oligoartrite, poliartrite (fator reumatoide negativo e fator reumatoide positivo), artrite psoriásica, artrite relacionada a entesite e artrite indiferenciada.<sup>3</sup>

É a doença reumatológica mais comum na infância, sendo também considerada uma das mais frequentes doenças crônicas que acometem as crianças e adolescentes.<sup>24</sup>

A prevalência da doença no mundo tem estimativa de cerca de 15-400 por 100000.<sup>3,23</sup> Comparando estimativas de ocorrência da doença entre países europeus, asiáticos e afro-caribenhos se encontra uma menor taxa em países como Japão, quando comparados a países Europeus.<sup>3</sup>

Tanto meninos quanto meninas são afetados pela doença. As variações de frequência entre os gêneros acontecem de acordo com as subdivisões da doença. Há maior incidência de AIJ em meninas na forma oligoarticular e poliarticular (3:1). No entanto, em formas como a artrite associada a entesite tem-se predomínio no sexo masculino (2:1 a 3:1).<sup>3</sup> Além da diferença entre os gêneros, essas categorias também apresentam distribuição característica de acordo com a faixa etária. A oligoartrite e a poliartrite fator reumatoide negativo são mais comum em crianças jovens, com pico de ocorrência dos 2 aos 3 anos de idade, já a poliartrite fator reumatoide positiva e a artrite associada a entesite ocorrem mais comumente após os 8 anos.<sup>23,24</sup>

#### 2.2.4.1. Patogênese da Artrite Idiopática Juvenil

A artrite idiopática juvenil ocorre por associação de suscetibilidade genética com fatores de risco ambiental com mecanismos não totalmente compreendidos até o momento.<sup>63</sup> A AIJ é uma doença inflamatória crônica que afeta as articulações sinoviais. Os achados patológicos incluem hiperplasia da sinóvia, ocasionando edema, destruição da cartilagem e erosões ósseas. Apesar de pouco conhecida, a imunopatogenia da AIJ parece ter contribuição do sistema imune celular e resposta mediada por célula-B, devido a presença de células T e complexos imunes associados a complemento ativado encontrados no ambiente articular acometido.<sup>3,23</sup>

As células T têm papel central na patogênese da AIJ, com secreção de interferon- $\gamma$  (IFN - $\gamma$ ) e TNF juntamente com macrófagos que estão associados a imunidade inata. O TNF no tecido e fluido sinovial desses pacientes participa ativamente como citocina pró-inflamatória com estímulo de secreção de metaloproteinases e com ativação de

osteoclastos. Seu papel na atividade da doença confirma-se através da excelente resposta clínica ao bloqueio medicamentoso do TNF.<sup>23,64</sup>

O perfil de anormalidades imunológicas aponta para desregulação de citocinas pró e anti-inflamatórias, que desencadeiam e perpetuam a doença, no entanto, o mecanismo preciso pelos quais essas alterações imunológicas contribuem para a reação inflamatória sinovial e destruição de cartilagem não são conhecidos em sua totalidade.<sup>63</sup>

#### 2.2.4.2. Manifestações clínicas da Artrite Idiopática Juvenil e Critérios de Classificação

A principal manifestação clínica da AIJ é a presença de artrite. Os principais sintomas evidenciados nestes pacientes são edema articular e alteração da marcha. A dor, como sintoma musculoesquelético isolado, é menos comumente encontrado nessa população de pacientes com artrite crônica.<sup>3</sup>

A características dos sintomas articulares variam de acordo com os subgrupos da doença. A artrite sistêmica compreende cerca de 5% a 15% dos casos.<sup>64</sup> Pode ocorrer em qualquer período da infância, não tendo predomínio por gênero. É a forma mais grave da doença e que cursa com maior morbidade e mortalidade.<sup>3</sup> Os sintomas extra-articulares, da forma sistêmica, como febre cotidiana e *rash* cutâneo evanescente são sintomas tipicamente evidenciados, sendo que essas manifestações podem preceder o quadro articular. Além desses sintomas outras manifestações que podem estar presentes nessa forma de doença é hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada, serosite (mais comumente pericardite com derrame pericárdico, mas também derrame pleural e peritonite estéril) e síndrome de ativação macrofágica em cerca de 5% dos casos.<sup>64</sup>

A artrite oligoarticular é a forma mais comum de apresentação, ocorre em cerca de 30% a 60% dos pacientes com AIJ, geralmente iniciando antes dos 5 anos e tem predomínio em meninas. Acomete grandes articulações, principalmente membros inferiores, com caráter assimétrico. Edema articular e alteração de marcha são sinais altamente preditivos de AIJ em crianças.<sup>63</sup>

A artrite poliarticular é uma forma semelhante a artrite reumatoide, inclusive em relação ao prognóstico e evolução. Se divide em fator reumatoide positiva e fator reumatoide negativa. Representa 5%-30% das crianças com AIJ, sendo 3 a 6 vezes mais comum em meninas. Acomete grandes e pequenas articulações de forma simétrica ocasionando dor, edema e calor, mas sem presença de rubor.<sup>3,23</sup>

Além da presença do fator reumatoide, esses pacientes também podem ter presente anticorpos antinucleares (FAN), que nesse caso tem importante associação com manifestação extra-articular ocular da AIJ.<sup>3</sup> Em até 36% dos pacientes com AIJ evidencia-se uveíte anterior, em geral, no início do quadro, assintomática. A uveíte anterior é mais comum em crianças com AIJ oligoarticular. Os fatores de risco para uveíte são: presença de FAN positivo (presente em 90% das crianças com AIJ e uveíte), sexo feminino e idade inferior a 7 anos no início do quadro articular.<sup>63</sup>

A artrite associada a entesite afeta geralmente crianças do sexo masculino com idade superior a 9 anos. Pertence ao subgrupo das espondiloartrites com manifestações de oligoartrite periférica, acometimento de articulações sacroilíacas e entesopatia. Apresenta também associação com a presença de HLA B27. A artrite psoriásica juvenil requer presença de artrite e psoríase cutânea ou artrite associada a presença de outras manifestações sugestivas de psoríase como dactilite, acometimento ungueal com história familiar positiva para psoríase em parente de primeiro grau. Sua principal manifestação articular é artrite periférica assimétrica.<sup>3</sup>

Os critérios de classificação propostos pela *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) são reconhecidos e mais aceitos em relação a critérios prévios do ACR e EULAR por ser uma classificação com distinção de pacientes imunogeneticamente diferentes entre si, com variações em relação a patogênese, fenótipo clínico e consequentemente em relação a resposta terapêutica e prognóstico. Essa classificação é composta por critérios de inclusão e exclusão, e determinam maior homogeneidade entre os grupos. Constituem os critérios com maior aceitação e concordância para definição de artrite crônica na infância.<sup>3,23</sup> [ANEXO VI]

#### 2.2.4.3. Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil

O tratamento da artrite idiopática juvenil apresenta algumas variações conforme os subtipos da doença e fatores de pior prognóstico. Os anti-inflamatórios são medicamentos utilizados para todas formas de AIJ como medicação sintomática e por seu fator anti-inflamatório em paciente com doença leve. Outra medicação utilizada nessas formas mais brandas de doença e no acometimento oligoarticular é o glicocorticoide intra-articular.<sup>3</sup> O corticoide oral tem sua indicação na artrite sistêmica com doença mais agressiva em dose imunossupressora (1 a 2 mg/Kg) ou artrite limitante e refratária para

controle sintomático inicial em dose pequena até ação de droga modificadora de doença.<sup>63,64</sup>

Paciente com doença refratária a AINE, que apresentem forma poliarticular, oligoarticular estendida ou com artrite sistêmica com predomínio articular tem indicação de uso de droga modificadora de curso de doença, sendo o metotrexato a droga de escolha, podendo até mesmo ter início mais precoce em pacientes com forma poliarticular e fatores de risco de progressão radiológica.<sup>23</sup>

Caso falha a drogas sintéticas tem-se como opção o uso de imunobiológicos, atualmente com os anti-TNF sendo considerados primeira opção frente a essas medicações. Etanercepte e adalimumabe tem comprovada eficácia no controle de atividade da AIJ, principalmente nos subtipos de doenças poliarticular e oligoarticular, com menos evidência na forma sistêmica.<sup>3,23</sup> Em pacientes com forma sistêmica de doença, por efeito menor dos anti-TNF, há preferência, em casos de doença predominante não articular e sem controle, no uso de anti-interleucina 1 e anti-interleucina 6 no controle de manifestações.<sup>64</sup>

#### 2.2.5. Os inibidores do TNF

O TNF tem papel central na patogênese das desordens inflamatórias. O bloqueio do TNF tem demonstrando eficácia em controle de atividade e prevenção de dano nas patologias inflamatórias sistêmicas.<sup>65</sup>

O TNF se liga a diferentes receptores que diferem em afinidade e função primária. Em modelos murinos, o TNF R1(p55) tem predominantemente destaque na sinalização pró-inflamatória, já o TNF R2 (75) predomínio na sinalização imunorreguladora.<sup>66</sup> Os efeitos biológicos do TNF envolvem a síntese de outras citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, a indução de expressão de moléculas de adesão e de proteínas de degradação celular, a ativação celular e recrutamento e a apoptose.<sup>3</sup>

Os inibidores do TNF são divididos em duas classes: o receptor solúvel do TNF, (etanercepte), e os anticorpos monoclonais contra o TNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol).<sup>65</sup>

O receptor solúvel do TNF, representado pelo etanercepte, é uma proteína de fusão dimérica que consiste em uma porção ligante extracelular do receptor de TNF humano p75 ligada a fração constante (Fc) da IgG1 humana. O receptor p75 liga tanto TNF- $\alpha$  como TNF- $\beta$  (linfotoxina-  $\alpha$ ).<sup>67</sup>

Entre os anticorpos monoclonais, o infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico composto por fração constante humana IgG1 e uma fração murina variável, o adalimumabe e o golimumabe são anticorpos monoclonais com fração variável e constante ambas humanas, e o certolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que apresenta somente fração variável (Fab) humana ligada a polietilenoglicol. Ao contrário do etanercepte que se liga a TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  esses anticorpos não apresentam ligação com o e TNF- $\beta$ .<sup>67</sup>

A eficácia dessas medicações não apresentou diferença no controle de atividade de doença, considerando os diferentes anti-TNF. Em relação a farmacocinética dessas drogas, tem-se evidência, em estudos em vitro, da presença de ligação rápida e irreversível do infliximabe com o TNF e de uma ligação menos estável do etanercepte com TNF, com 50% de redução de ligação com TNF solúvel e 90% de redução da ligação com TNF transmembrana nos primeiros 10 minutos. <sup>66,68</sup>

A lise celular mediada por anticorpos pode ocorrer na presença dos antagonistas do TNF devido a ativação de citólise dependente de complemento. O infliximabe e o adalimumabe demonstram apoptose através do IgG1 da porção Fc que fixa complemento, no entanto, apesar de presença da porção Fc com IgG1 o etanercepte não fixa complemento, portanto, não apresenta indução de apoptose como os demais TNF. <sup>65</sup>

Os cinco anti-TNF apresentam benefício e são aprovados para uso na artrite reumatoide, na espondilite anquilosante e na artrite psoriásica.<sup>34,47,69,59</sup> No entanto, no Brasil para usuários do Sistema Único de Saúde, o certolizumabe pegol somente é liberado pela Secretária de Saúde, no momento, para pacientes com artrite reumatoide. No tratamento da artrite idiopática juvenil, no nosso país, sendo liberado o uso de etanercepte, de adalimumabe e de infliximabe.<sup>9,51,62</sup>

### 2.3. Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma patologia infecciosa, com possibilidade de prevenção e cura, conhecida desde o século XIX, que a partir da década de 80, após queda de elevada incidência inicial, vem apresentando recrudescimento devido ao aparecimento do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e aglomerações populacionais. <sup>70</sup>

O agente etiológico mais relevante para a tuberculose em saúde pública é o *Mycobacterium tuberculosis*. É um bacilo aeróbio intracelular facultativo com capacidade de se proliferar no interior de macrófagos. A transmissão de dá por via respiratória, pela

inalação de aerossóis advindos de fontes bacilíferas, ou seja, indivíduos com infecção pulmonar ou laríngea que eliminam bacilos para o ambiente.<sup>1,70</sup>

A TB acomete, prioritariamente, o pulmão, no entanto, as lesões granulomatosas podem acometer qualquer órgão, principalmente devido a possibilidade de proliferação dentro de macrófagos e com isso potencial para disseminação para outros tecidos. A maioria dos indivíduos resiste a infecção, no entanto, pessoas com desnutrição, doenças crônicas como diabetes e insuficiência renal crônica, HIV/SIDA ou com imunossupressão adquirida por uso de medicamentos são mais suscetíveis a infecção.<sup>1</sup>

### 2.3.1. Epidemiologia da tuberculose

Estimou-se em 2016 10,4 milhões de casos incidentes de tuberculose em todo mundo. É a nona causa de mortes no mundo, com estimativa, pelo relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), de 1,3 milhões de mortes em 2016.<sup>14</sup>

A maioria dos casos incidentes, cerca de 45%, ocorreu no sudeste Asiático. Cerca de 3% dos casos incidentes foram representados pela América.<sup>14</sup> No entanto, considerando essa porcentagem de casos representados por países da América, o Brasil contribuiu com cerca de 1/3 deles, sendo ainda um país pertencente aos 30 países com maior carga de TB no mundo, ocupando a 20ª posição.<sup>70</sup> No Brasil, em 2017, foram notificados 69.569 casos novos de tuberculose com coeficiente de incidência igual a 33,5 casos/100 mil habitantes e um coeficiente de mortalidade igual a 2,1 óbitos/100 mil habitantes.<sup>15</sup>

Considerando a distribuição de casos conforme as regiões brasileiras, a região Norte apresentou maior coeficiente de incidência, no entanto, apesar da região Sul do Brasil apresentar coeficiente inferior ao nacional, o estado do Rio Grande do Sul aparece com coeficiente superior à média nacional, com coeficiente de incidência de 39,5 casos/100 mil habitantes, sendo um dos estados com maior incidência de novos casos de tuberculose no Brasil, atrás somente de estados como Amazonas, Rio de Janeiro e Pernambuco. Em relação às capitais desses estados, Porto Alegre também figura entre os maiores coeficientes de incidência do país, com um índice de 81,7 casos/100 mil habitantes.<sup>15</sup>

### 2.3.2. Manifestações clínicas e diagnóstico da tuberculose

A tuberculose apresenta-se na forma pulmonar e extrapulmonar. As formas pulmonares se dividem em primárias, pós-primárias (secundárias) ou miliar. As manifestações clínicas divergem conforme a forma de apresentação, mas em geral têm sintomas clássicos relacionados a TB como tosse, sudorese noturna, febre vespertina e perda ponderal.<sup>1</sup>

A forma primária desenvolve-se após o primeiro contato com bacilos da tuberculose, ocorrendo uma reação inflamatória que gera lesão conhecida como nódulo de Ghon, com potencial acometimento de linfonodos conforme localização pulmonar da lesão inicial. Esses focos de bacilos, podem evoluir para a cura, determinando fibrose e calcificação ou para doença dependendo da qualidade da resposta imunológica.<sup>70,71</sup>

A tuberculose secundária ocorre por reativação de um foco primário ou através de um novo contato (reinfecção) e caracteriza-se por lesão inflamatória granulomatosa com formação de necrose caseosa e formação de cavitações pulmonares. A maioria dos casos de tuberculose deve-se a reativação tardia desses focos de infecção latente, tendo relação com status imunológico do hospedeiro.<sup>71,72</sup>

A tuberculose miliar é reconhecida por ser um padrão radiográfico, que pode ocorrer nas duas formas pulmonares, é uma forma mais grave de doença, onde a ausência de resposta imunológica adequada desencadeia disseminação bacilar hematogênica, constituindo um padrão de resposta inflamatória não reativo. Indivíduos com comprometimento imunológico são mais acometidos por essa forma de doença.<sup>71</sup>

A forma pulmonar é a apresentação mais comum, sendo a forma extrapulmonar presente em 15% dos casos incidentes conforme avaliação da OMS.<sup>14</sup> No Brasil, alguns estudos prévios demonstraram ser encontrada em cerca de 20% dos casos.<sup>73</sup> A forma extrapulmonar tem seus sintomas relacionados aos órgãos acometidos. Entre as formas de tuberculose extrapulmonar a TB pleural é a mais frequente encontrada. Na população coinfectada com HIV a TB ganglionar tem maior número de casos. Além desses locais, a TB extrapulmonar também pode se manifestar no osso, pericárdio, peritônio e meninges.<sup>70</sup>

O diagnóstico de TB é baseado na suspeita clínica, achados de imagem radiológica sugestivos, diagnóstico bacteriológico e histopatológico. Teste bacteriológico deve sempre ser feito se possível, sendo a baciloscopia ou cultura os métodos mais utilizados. Resultados bacteriológicos positivos confirmam a tuberculose ativa em pacientes com quadro clínico-epidemiológico sugestivos de TB, assim como achados radiográficos e

histopatológicos típicos. No entanto, a cultura com isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* é o método de certeza.<sup>70,74</sup>

### 2.3.3. Tratamento da tuberculose

A tuberculose no Brasil é uma doença com notificação compulsória. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) é o sistema nacional adotado para o registro de dados de notificação e acompanhamento dos casos de tuberculose.<sup>75</sup>

Por manter-se como doença considerada problema de saúde pública, existe programas de vigilância epidemiológica da doença e tratamento conforme orientações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT). O tratamento preconizado para tuberculose no Brasil pelo PNCT é um tratamento supervisionado (observação direta da tomada de medicamentos) com distribuição regular de medicamentos de forma gratuita para os pacientes.<sup>76</sup>

O tratamento da tuberculose é padronizado e apresenta duas fases: fase intensiva, com uso de drogas bactericidas para rápida redução da população de bacilos infectantes e consequente redução da contagiosidade, e a fase de manutenção com intenção de eliminar bacilos persistentes e reduzir possibilidade de recidiva de doença. Na fase intensiva os medicamentos utilizados são rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, em esquema padrão de 2 meses. Na fase de manutenção os medicamentos utilizados são a rifampicina e a isoniazida, por período de 4 meses. Esse tratamento padrão é realizado em adultos em todas as apresentações clínicas da tuberculose (pulmonares e extrapulmonares), exceto a forma meningoencefálica e osteoarticular em que a fase de manutenção se estende para 10 meses. O tratamento padrão pode sofrer modificação em pacientes com hepatopatia, intolerância a medicação ou presença de resistência do bacilo.<sup>70</sup>

### 2.3.4. Infecção latente da tuberculose

A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* é conhecida como um estado de resposta imune persistente ao bacilo sem doença clinicamente manifesta.<sup>14</sup>

A infecção de indivíduos depende de fatores associados ao grau de exposição, infectividade do contato índice e status imunológico individual. Após uma exposição, o risco de infecção de um indivíduo é de cerca de 30%.<sup>70</sup>

A identificação da infecção latente é realizada através de testes que medem indiretamente a infecção pelo bacilo através da detecção de resposta celular de linfócitos T de memória, representando sensibilização do hospedeiro aos antígenos do bacilo da tuberculose.<sup>14</sup> Os testes disponíveis são o teste tuberculínico (TT) e os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA- *Interferon-Gamma Release Assays*).<sup>70</sup>

No Brasil, o teste tuberculínico realizado é o PPD- RT23 (derivado proteico purificado - Renset Tuberkulin), método de Mantoux, aplicado de forma intradérmica.<sup>70</sup> A especificidade do PPD para infecção latente é alta, próxima a 97%, principalmente pela vacinação compulsória contra o bacilo da tuberculose (BCG) ser realizada logo nos primeiros dias de vida, com menor possibilidade de reação cruzada do exame com a resposta vacinal, não sendo mais evidenciado influência da resposta vacinal no TT após 10 anos de idade.<sup>77</sup> Sua sensibilidade é em torno de 77% com falsos negativos principalmente relacionados à técnica do exame, tuberculose grave, imunossupressão, seja ela pela patologia de base ou medicamentosa, e doenças crônicas.<sup>70</sup>

Não se tem indicação de investigação de infecção latente por TB a nível populacional, sendo indicado em algumas situações como: contactantes com TB pulmonar ou laríngea, uso de corticoide em dose > 15 mg dia de prednisona ou equivalente, uso de anti-TNF, pessoas vivendo com HIV, doentes crônicos com DM ou IRC em terapia dialítica, neoplasia com terapia imunossupressora, alterações radiológicas sugestivas de seqüela de TB, profissionais de saúde e pessoas que vivem ou trabalham em sistema prisional ou instituições de longa permanência.<sup>70</sup> Devido a associação do risco de reativação de tuberculose com uso de anti-TNF, pacientes com plano de início dessa terapia imunobiológica, necessitam especial atenção quanto ao diagnóstico e tratamento de tuberculose latente, pois o tratamento adequado da TB latente tem se mostrado ser eficaz em prevenir reativação da doença latente.<sup>78,79</sup>

O Brasil é considerado área endêmica de tuberculose, com positividade do PPD na população em geral em torno de 25-35%.<sup>10,80</sup> Em populações específicas, como indivíduos com artrite reumatoide têm-se demonstrado menor positividade do PPD, 22%<sup>81</sup> e 14,6%<sup>82</sup>, considerando maior possibilidade de anergia e conseqüente maior taxa de falso negativo nesses pacientes. Estudo recente, englobando não só artrite reumatoide, mas também outras doenças reumatológicas sistêmicas, realizado em hospital terciário do RS encontrou positividade de PPD em torno de 29,5%, sendo a reatividade do PPD diferente entre essas doenças, com menor positividade encontrada na artrite reumatoide quanto comparada a espondilite anquilosante e artrite psoriásica.<sup>83</sup>

O tratamento para infecção latente por tuberculose é realizado em pacientes submetidos ao TT que apresentem reatividade, desde que, descartado infecção ativa.<sup>70</sup> A orientação de tratamento em indivíduos com TT  $\geq 5$  mm se faz em pessoas infectados com HIV, imunossuprimidos (candidatos a uso de anti-TNF, corticoterapia), sequela de TB em exame de imagem sem tratamento prévio para tuberculose, contato recente de TB pulmonar. Já a indicação para tratamento em indivíduos com TT  $\geq 10$  mm tem-se em usuários de drogas injetáveis, pacientes com depressão da imunidade por diabetes mellitus insulino dependente, silicose, linfomas, neoplasias de cabeça, pescoço e pulmão ou hemodiálise.<sup>84</sup>

Candidatos a uso de anti-TNF têm recomendação de realização de PPD, de radiografia de tórax e de investigação de história de contato prévio com TB. O tratamento para tuberculose latente nesses pacientes deve ser feito naqueles com PPD  $\geq 5$  mm, história de contato recente com indivíduos com diagnóstico de TB pulmonar e ou alterações radiográficas sugestivas de tuberculose sem tratamento prévio.<sup>85,86</sup>

Os ensaios de liberação de interferon-gama são alternativas no diagnóstico de infecção latente, principalmente por serem mais específicos na medida em que não sofrem influência de vacinação por BCG prévia e de infecção prévia por outras micobactérias não tuberculosas, no entanto, tendo acurácia e valor preditivo positivo similar ao PPD.<sup>70</sup> A utilização destes testes tem cada vez mais se difundido em países de baixa prevalência de TB, sendo eficaz no diagnóstico de infecção latente e identificação dos verdadeiros pacientes com risco de desenvolvimento de tuberculose<sup>81</sup>, porém, ainda se tem dúvida no seu uso em pacientes com doenças reumatológicas em países de maior prevalência de TB.<sup>82</sup>

Em pacientes com terapia com anti-TNF, tentativa de melhor acurácia no diagnóstico de tuberculose latente é alvo de estudos para se reduzir risco de TB nesse grupo de pacientes. O uso combinado de PPD e IGRA foi avaliado em população de carga intermediária de TB<sup>87</sup>, no entanto, apesar de maior positividade do IGRA em pacientes com AR e possíveis vantagens do uso associado ou sozinho não se conseguiu comparar valor preditivo de um sobre o outro pelo baixo número de casos de TB no estudo. Outro estudo<sup>88</sup>, conduzido em região endêmica de TB, demonstrou maior discordância entre achados de um PPD não reativo associado a um IGRA positivo em pacientes com AR que em controles, sugerindo maior sensibilidade do IGRA na detecção de infecção latente nesses pacientes, no entanto, pela falta de teste padrão-ouro sem possibilidade em prever desenvolvimento de tuberculose em candidatos a uso de anti-TNF.<sup>87</sup>

O tratamento da tuberculose latente preconizado no Brasil é feito com uso de isoniazida na dose de 5-10 mg/Kg/ dia, com dose máxima de 300 mg dia. O regime de tratamento considerado era de 6 meses de terapia.<sup>84</sup> Atualmente, conforme manual de recomendações para tuberculose do Ministério de Saúde no Brasil a orientação é de tratamento por 6 a 9 meses, sendo determinado de forma mais importante pelo número de doses do que pelo tempo de tratamento. As doses variam entre 180 e 270 doses, com recomendação de uso de 270 doses e em casos individuais 180 doses com avaliação conjunta de adesão, havendo evidência de que o uso de 270 confere maior proteção do que o uso de 180 doses.<sup>70,89</sup>

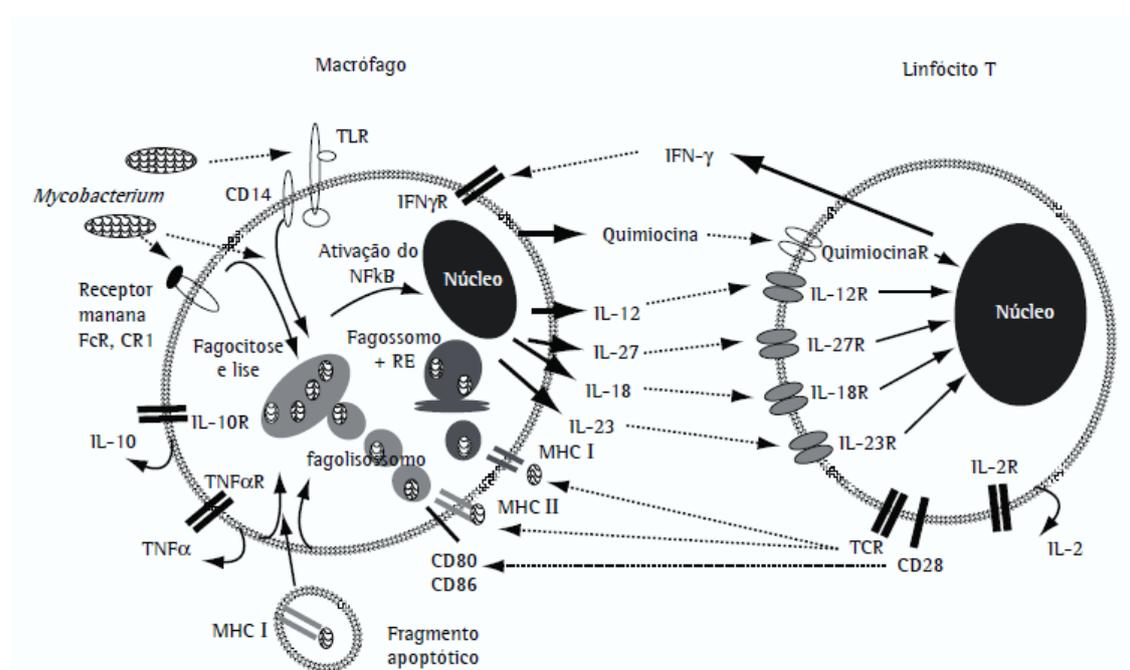
#### 2.4. O TNF- $\alpha$ e a tuberculose

A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* envolve resposta imune inata e resposta imune celular de hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos.<sup>71</sup>

A primeira resposta inflamatória ao bacilo é formada pela resposta imune inata, os neutrófilos, macrófagos alveolares e células natural Killer (NK) são as primeiras células inflamatórias a localizar-se no sítio de infecção para combater o bacilo, com uma reação inflamatória inespecífica e recrutamento celular. O reconhecimento do patógeno e a fagocitose se dá através de receptores de reconhecimento, entre eles o receptor para manose e os receptores para produtos de ativação do sistema complemento. A ativação de receptores de reconhecimento de padrões moleculares, como os receptores tipo Toll (Toll-like Receptor - TLR), conduz a uma importante ligação entre a resposta imune inata e a adquirida. Sendo assim, após resposta imune inicial, antígenos específicos das micobactérias interagem com receptores presentes na superfície de macrófagos e células dendríticas, induzindo, uma resposta imune celular.<sup>90</sup>

A ativação de TLR 2 ou TLR 4 evidenciada na presença do bacilo da tuberculose induz a liberação de interleucina 12 (IL-12) e TNF- $\alpha$  pelos macrófagos específicos. A IL-12 estimula produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) pelas células NK com estímulo da diferenciação e expansão de linfócitos T helper 1.<sup>91,92</sup> A sinergia entre o IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$  é essencial para a ativação dos macrófagos infectados, tendo o TNF- $\alpha$  liberação tanto por linfócitos quanto pelos próprios macrófagos ativados, com papel fundamental na maior atividade microbicida do macrófago e maior capacidade de apresentação de antígeno.<sup>90,92</sup>

O granuloma é um achado característico da tuberculose, mas não patognomônico, composto por macrófagos infectados rodeados por outras células de defesa que fazem uma contenção dos bacilos. A organização dessas células e recrutamento celular persistente tem participação marcada do TNF- $\alpha$ . Devido a isso, é uma citocina dominante na manutenção da estrutura de granuloma.<sup>93</sup>



**Figura 2.** Mecanismos envolvidos na ativação de macrófagos e linfócitos T pelo *Mycobacterium tuberculosis*  
Fonte: Teixeira et al, 2007.<sup>90</sup>

Pela conhecida resposta celular na imunologia da TB se presumia a importância do IFN- $\gamma$  no controle da tuberculose, no entanto, com o advento dos imunobiológicos antagonistas do TNF- $\alpha$ , utilizados no tratamento de doenças reumatológicas, e o grande aumento de casos de TB nesses indivíduos, essa citocina mostrou seu papel essencial na resposta imune ao patógeno.<sup>2</sup>

O aumento de risco de tuberculose com uso de anti-TNF foi observado pela primeira vez em dados de farmacovigilância em 2001 (Food and Drug Administration - FDA). Uma incidência de 24,4/100mil foi encontrada em pacientes com artrite reumatoide em uso de infliximabe bastante superior à incidência de 6,2 casos/100 mil por ano encontrada em indivíduos com artrite reumatoide virgem de uso de anti-TNF.<sup>72</sup>

Além desses dados de farmacovigilância, estudos clínicos também mostraram risco de tuberculose em usuários de antagonistas de TNF.<sup>37</sup> No ano de 2000, a Sociedade

Espanhola de Reumatologia criou o registro de dados observacionais de pacientes com doenças reumatológicas com uso de imunobiológico para avaliação de segurança, o BIOBADASER. Um dos primeiros estudos observacionais, que utilizou essa base de dados espanhola mostrou incidência de tuberculose em usuários de infliximabe de 1893/100mil em 2000 e 1113/100mil em 2001, com risco de TB em pacientes com AR expostos a infliximabe versus pacientes com AR não expostos a essa terapia de 19,9 e 11,7, no ano de 2000 e 2001, respectivamente.<sup>94</sup> Em avaliação em maior período de acompanhamento, incluindo pacientes com doenças reumatológicas com uso de anti-TNF de 2000 a 2006, encontrado, com base nesse mesmo registro, foi encontrada incidência de tuberculose de 3,51 casos/ 1000 pacientes-ano expostos.<sup>17</sup>

Esses dados iniciais alertaram para necessidade de terapia para prevenção de TB nesses pacientes e realização de recomendações para tratamento de tuberculose latente. A efetividade dessa terapia foi vista posteriormente na Espanha, onde se encontrou probabilidade 7 vezes mais elevada de reativação de TB naqueles expostos que não seguiram orientações para tratamento de TB latente e redução da taxa de casos de TB ativa em 78%.<sup>22,95</sup>

Estudo de coorte de 2009 a 2013, utilizando dados do registro BiobadaBrasil (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas), um registro organizado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, evidenciou incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide expostos a anti-TNF de 2,86/1000 pacientes-ano. Com risco relativo 2,83 maior de desenvolvimento de TB em pacientes com AR em uso de anti-TNF quando comparado a pacientes com AR sem uso de antagonista do TNF.<sup>10</sup>

**Tabela 1.** Resumo dos principais artigos publicados avaliando a incidência e risco de tuberculose em pacientes com doença reumatológica em uso de anti-TNF

Estudo	Publicação	País	Pacientes	Incidência TB expostos a anti-TNF (10 <sup>3</sup> pacientes-ano)	Incidência TB na população geral (10 <sup>3</sup> ) * pacientes-ano (10 <sup>5</sup> )
Gómez-Reino J et al <sup>94</sup>	2003	Espanha	Pacientes em AR com uso de IFX.	1,113	0,21
Wolfe F et al <sup>96</sup>	2003	EUA	Paciente em AR com uso de IFX.	0,525	0,064
Askling J et al <sup>97</sup>	2005	Suécia	Pacientes com AR em uso de IFX, ETN ou ambos.	0,118	0,05
Brassard P et al <sup>98</sup>	2006	Canadá	Pacientes com AR em uso de IFX e ETN.	2,57	-
Sichletidis L et al <sup>99</sup>	2006	Grécia	Pacientes com AR, EA, AP, doença de Behçet em uso de ETN, IFX, ADA.	4,49	0,19
Seong S et al <sup>100</sup>	2007	Coréia do Sul	Pacientes com AR em uso de IFX e ETN.	25,58	0,672
Favalli EG et al <sup>19</sup>	2009	Itália	Pacientes com AR em uso de ETN, ADA, IFX.	2,46	0,07
Tubach F et al <sup>18</sup>	2009	França	Pacientes com AR, EA, DII, psoríase, doença de Behçet em uso de IFX, ADA, ETN.	1,167	0,087
Dixon WG et al <sup>101</sup>	2010	Inglaterra	Paciente com AR em uso de IFX, ETN, ADA.	0,95	0,132
Kim E et al <sup>74</sup>	2011	Coréia do Sul	Pacientes com EA em uso de ADA, IFX, ETN.	5,61	0,698
Pérez-Sola MJ et al <sup>17</sup>	2011	Espanha	Pacientes com AR, EA, AP, espondiloartrite indiferenciada, AIJ em uso de IFX, ETN, ADA.	3,51	-

<b>Titton DC et al<sup>16</sup></b>	2011	Brasil	Pacientes com AR, EA, AP, AIJ, psoríase, LES, uveíte, Still em uso de IFX ADA, ETN.	1,4	0,25-0,49
<b>Mariette X et al.<sup>102</sup></b>	2011	França	Pacientes com AR com uso de IFX, ADA e ETN	1,16	0,122
<b>Ke W et al<sup>103</sup></b>	2013	Taiwan	Pacientes com AR, com uso de ETN, ADA.	9,545	0,63
<b>Lee SK et al<sup>104</sup></b>	2013	Coréia do Sul	Pacientes com AR, EA, AP, DII em uso de IFX, ETN, ADA.	5,19	-
<b>Winthrop KL et al<sup>105</sup></b>	2013	EUA	Pacientes com AR, EA, AP, psoríase, DII em uso de ETN, ADA, IFX.	0,49	0,028
<b>Baddley JW et al<sup>106</sup></b>	2013	EUA	Pacientes com AR, EA, AP, psoríase em uso de IFX, ADA, ETN	0,4	-
<b>Arkema EV et al<sup>11</sup></b>	2014	Suécia	Paciente com AR em uso de IFX, ADA, ETN.	0,394	6,8*
<b>Chiu YM et al<sup>107</sup></b>	2014	Taiwan	Pacientes com AR em uso de ETN, ADA.	14,58	0,62-0,74
<b>Yoo IK et al<sup>108</sup></b>	2014	Coréia	Paciente com AR, EA, DII em uso de IFX e ADA	17	0,726
<b>Hsin YC et al<sup>109</sup></b>	2015	Taiwan	Pacientes com AIJ	6,02	-
<b>Chiu YM et al<sup>110</sup></b>	2016	Taiwan	Pacientes com AR, EA, AP em uso de ADA e ETN	15,2 (ADA) e 5,7 (ETN)	0,544-0,631
<b>Catagay T et al<sup>111</sup></b>	2017	Turquia	Pacientes com EA, AR, AP, AIJ, doença de Behçet, DII em uso de IFX, ADA e ETN	4,23	0,172

### 3. MARCO TEÓRICO

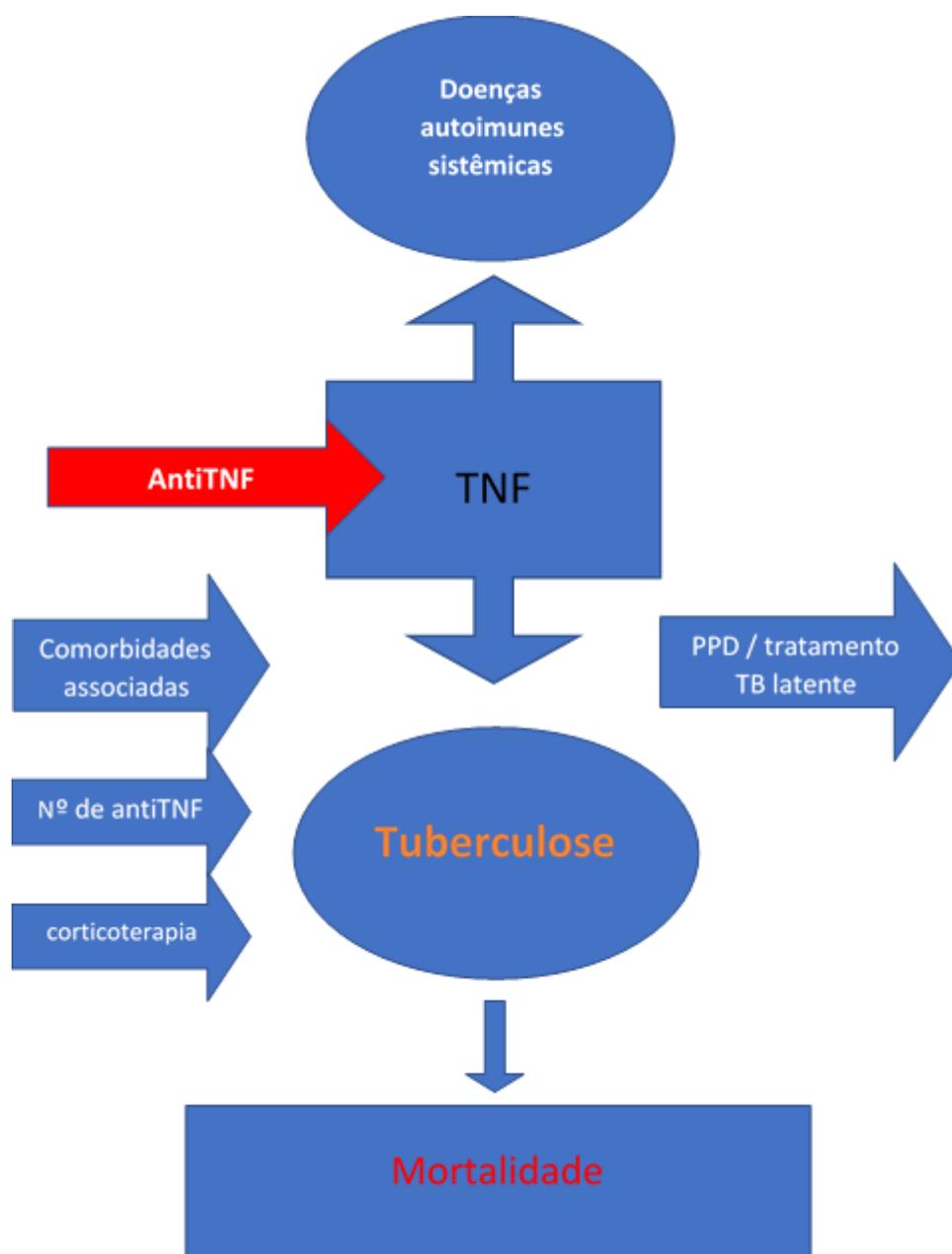


Figura 3. Marco teórico

#### 4. JUSTIFICATIVA

A tuberculose é uma doença infecciosa, que acomete múltiplos órgãos, podendo levar à morte. No Brasil, ainda temos um elevado número de casos novos de tuberculose, sendo nosso país integrante do grupo de 20 países que concentra 84% dos casos de tuberculose de todo mundo e cerca de um terço dos casos nas Américas. O uso crescente de agentes imunossupressores chama atenção para o risco de desenvolvimento de tuberculose nesse grupo de pacientes expostos, entretanto, poucos registros nacionais sobre a incidência de novos casos nessa população têm sido documentados.

Sendo o Brasil um país com maior incidência de tuberculose quando comparado a países europeus seria esperado encontrar maior taxa de incidência de tuberculose nesses pacientes em uso de anti-TNF. Além disso, no Rio Grande do Sul a incidência de tuberculose alcança índices mais elevados que demais estados do Brasil em geral.

Frente a isso, considerando que os dados do registro BiobadaBrasil, apontam para taxas de incidência de tuberculose elevadas, mas incluindo somente pacientes com artrite reumatoide e com número de pacientes inferiores à de outros estudos observacionais realizados em outros países, a realização de estudo com maior número de pacientes e com maior tempo de seguimento, utilizando base de dados de gestão em Saúde, oficiais do Governo, pode contribuir para a documentação da incidência de tuberculose na nossa região.

O conhecimento do número de casos novos de tuberculose nessa população exposta a anti-TNF, que é crescente ao longo dos anos, levaria a uma melhor definição do risco do uso desses medicamentos, assim como discussão e orientação de melhorias para a abordagem em relação ao tratamento da tuberculose latente afim de se evitar reativação de doença latente e risco de maior morbimortalidade para esses pacientes.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo principal:

1. Estimar incidência de tuberculose no Estado do Rio Grande Do Sul em pacientes do Sistema Único de Saúde com doenças reumatológicas em uso de anti-TNF.

### 5.2. Objetivos secundários:

1. Analisar a taxa de mortalidade de pacientes com doenças reumatológicas em uso de anti-TNF no estado do Rio Grande do Sul.

2. Avaliar uso do tratamento de tuberculose latente em subgrupo de pacientes do HCPA com doenças reumatológicas em uso de anti-TNF

## 6. REFERÊNCIAS

1. Goldman D AL. *Cecil, Tratado de Medicina Interna*. Vol 22nd. (Elsevier, ed.). Rio de Janeiro; 2005.
2. Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*. 2001;1(1):20-30. doi:10.1038/35095558.
3. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME WM. *Rheumatology*. Vol Sixth. (Elsevier, ed.). Philadelphia; 2015.
4. DL S, Wolfe F, TW H. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376 North(9746):1094-1108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
5. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340(4):253-259.
6. McLeod C, Bagust A, Boland A, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess*. 2007;11(28):1-113. doi:10.3310/hta11280.
7. Furst DE, Keystone EC, So AK, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(SUPPL. 2). doi:10.1136/annrheumdis-2013-203348.
8. de Andrade NPB, da Silva Chakr RM, Xavier RM, et al. Long-term outcomes of treat-to-target strategy in established rheumatoid arthritis: a daily practice prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):993-997. doi:10.1007/s00296-017-3695-4.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta SAS/MS nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT\\_AR\\_2017\\_republicacao.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf). 2017;2017.
10. Yonekura CL, Oliveira RDR, Tilton DC, et al. Incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide em uso de bloqueadores do TNF no Brasil: dados do Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(S 2):477-483. doi:10.1016/j.rbr.2017.05.003.
11. Arkema E V, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis*. 2014;1-6. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204960.
12. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2229-2237. doi:10.3899/jrheum.150057.
13. 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. *J Rheumatol*. 2007;34(4):706-711.
14. WHO. *Global Tuberculosis Report 2017.*; 2017. doi:WHO/HTM/TB/2017.23.
15. BRASIL M da SS de V em S. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Bol Epidemiológico 11*. 2018;49(11):18. doi:2358-9450.
16. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-junior P, et al. Registro Brasileiro de Biológicos :

- preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reum.* 2011;51(2):145-160.
17. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafrilla B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino JJ. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc).* 2011;137(12):533-540. doi:10.1016/j.medcli.2010.11.032.
  18. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1884-1894. doi:10.1002/art.24632.
  19. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, et al. Serious infections during anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009;8(3):266-273. doi:10.1016/j.autrev.2008.11.002.
  20. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-528. doi:10.1136/ard.2009.118935.
  21. Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics predicting tuberculosis risk under tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: Report from a large multicenter cohort with high background prevalence. *J Rheumatol.* 2016;43(3):524-529. doi:10.3899/jrheum.150177.
  22. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. 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.
  23. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB OJ. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Vol Ninth. (Elsevier, ed.). Philadelphia; 2013.
  24. Carvalho, MAP; Bértolo, M; Lanna, CCD; Ferreira G. *Reumatologia - Diagnóstico e Tratamento.* Vol fourth. (AC Farmacêutica, ed.). São Paulo; 2013.
  25. Kayser C, Wagner A, Souza S De. Agente Antifator de Necrose Tumoral a no Tratamento da Artrite Reumatóide na Prática Clínica Diária. *Arthritis Rheum.* 2007;47(3):212-217. doi:10.1590/S0482-50042007000300011.
  26. Marques Neto, Joao Francisco; Gonçalves, Elenice Teixeira; Langen, Leila Fátima de Oliveira Barros; Cunha, Maria de Fátima Lobato; Radominski, Sebastiao; Oliveira, Sandra Maria de; Cury, Silvia Elisa; Medeiros, Fabiola; Sampaio GC. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira / Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev bras Reum.* 1993;33(5):169-.
  27. Brenol CV, Monticielo OA, Xavier RM, Brenol JCT. Artrite reumatóide e aterosclerose. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(5):465-470. doi:10.1590/S0104-42302007000500026.
  28. Goeldner I, Skare TL, Reason ITDM. Artrite reumatoide : uma visão atual. *J Bras Patol Med Lab.* 2011;47(5):495-503. doi:10.1590/S1676-24442011000500002.
  29. Faleiro LR, Araujo LHR, Varavallo MA. A terapia anti-TNF-a na artrite reumatóide. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde.* 2011;32(1):77-94. doi:10.5433/1679-0367.2011v32n1p77.
  30. Europ L. Tabela 1. *Rev Bras Reum.* 2010;50(5):481-486. doi:10.1590/S0482-50042010000500001.
  31. Laurindo I, Ximenes A, Lima F, et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44(6):435-442. doi:10.1590/S0482-

- 50042004000600007.
32. Banal F, Dougados M, Combescure C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1184-1191. doi:10.1136/ard.2008.093187.
  33. Aletaha D; Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis A Review. 2018. doi:10.1001/jama.2018.13103.
  34. da Mota LMH, Kakehasi AM, Gomides APM, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 2018;58(1):1-17. doi:10.1186/s42358-018-0005-0.
  35. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
  36. National Institute for Health and Clinical Excellence R. Adalimumab , etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. 2010;10(42).
  37. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999;354(9194):1932-1939. doi:10.1016/S0140-6736(99)05246-0.
  38. Greenberg JD, Reed G, Decktor D, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: Results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1134-1142. doi:10.1136/annrheumdis-2011-150573.
  39. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Secretária Executiva. Medicamentos Biológicos para o tratamento da Artrite Reumatóide. *BRATS - Bol Bras Avaliação Tecnol em Saúde.* 2012;35.
  40. Ohry A. A Propos de deux cas de spondylose rhizome ' lique . A history of Bechterew disease. 2014;4(2):164-171.
  41. Striiml A. Bemerkung fiber die chronische ankylosirende Entzfindang der Wirbels iule and der Hiiftgelenke . 1884.
  42. Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles E de S, et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(3):242-257. doi:10.1590/S0482-50042013000300003.
  43. Ribeiro SLE, de Campos APB, Palominos PE, et al. Different ethnic background is associated with distinct clinical profiles in the spondyloarthritides in the North and South of Brazil. *Clin Rheumatol.* 2018. doi:10.1007/s10067-018-3997-2.
  44. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: A unifying hypothesis. *Autoimmun Rev.* 2009;8(5):420-425. doi:10.1016/j.autrev.2009.01.003.
  45. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS de A. Espondilite anquilosante e uveíte: Revisão. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(5):749-756. doi:10.1590/S0482-50042012000500009.
  46. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(July):1-17. doi:10.1038/nrdp.2015.13.
  47. Sampaio-Barros P, Keiserman M, de Souza Meirelles E, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology: Recommendations for the management

- and treatment of ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(3):242-257. doi:10.1590/S0482-50042013000300003.
48. 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. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-783. doi:10.1136/ard.2009.108233.
  49. Miceli-Richard C, Dougados M. NSAIDS in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 SUPPL. 28).
  50. Wanders A, Heijde D van der, Landewé R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756-1765. doi:10.1002/art.21054.
  51. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – Portaria Conjunta SAS-SCTIE / MS nº7 , de 17 de julho de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Espondilite Ancilosante. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – Portaria Conjunta SAS-SCTIE / MS nº7 , de 17 de julho de 2017 . 2017;(10).
  52. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):582-591. doi:10.1002/art.20852.
  53. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD Open*. 2017;3(2):e000592. doi:10.1136/rmdopen-2017-000592.
  54. Goldenstein-Schainberg C, Favarato MHS, Ranza R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(1):98-106. doi:10.1590/S0482-50042012000100010.
  55. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and TH17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(6):461-467. doi:10.1007/s11926-007-0075-1.
  56. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. doi:10.1016/0049-0172(73)90035-8.
  57. Tan AL, Benjamin M, Toumi H, et al. The relationship between the extensor tendon enthesis and the nail in distal interphalangeal joint disease in psoriatic arthritis - A high-resolution MRI and histological study. *Rheumatology*. 2007;46(2):253-256. doi:10.1093/rheumatology/kel214.
  58. 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 Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi:10.1002/art.21972.
  59. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):n/a-n/a. doi:10.1002/art.39573.
  60. 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. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499-510. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337.
  61. Gossec L, Coates LC, De Wit M, et al. Management of psoriatic arthritis in 2016: A comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*.

- 2016;12(12):743-750. doi:10.1038/nrrheum.2016.183.
62. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº6, de 17 de julho de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Artrite Psoriásica. 2017;(25).
  63. Hui-Yuen JS, Imundo LF. A Review Guide to Oligoarticular and Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Ann.* 2012;41(11):e224-e231. doi:10.3928/00904481-20121022-09.
  64. Hay AD, Ilowite NT. Systemic juvenile idiopathic arthritis: a review. *Pediatr Ann.* 2012;41(11). doi:10.3928/00904481-20121022-10.
  65. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor Necrosis Factor Antagonists: Different Kinetics and/or Mechanisms of Action May Explain Differences in the Risk for Developing Granulomatous Infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):159-167. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.02.001.
  66. Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol.* 2005;32(SUPPL. 74):35-39.
  67. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(10):601-611. doi:10.1016/S1473-3099(08)70227-5.
  68. Scallon B. Binding and Functional Comparisons of Two Types of Tumor Necrosis Factor Antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301(2):418-426. doi:10.1124/jpet.301.2.418.
  69. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):39-47. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204231.
  70. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2011;(61).
  71. Paiva DD. Patologia. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto, UERJ.* 2006;5(2):35-39.
  72. &Na; Tuberculosis associated with infliximab. *React Wkly.* 2001;NA;(874):3. doi:10.2165/00128415-200108740-00003.
  73. Queiroz EM. Tuberculose extrapulmonar: aspectos clínicos e terapêuticos em indivíduos com e sem infecção pelo hiv. 2008.
  74. KIM E-M, UHM W-S, BAE S-C, YOO D-H, KIM T-H. Incidence of Tuberculosis Among Korean Patients with Ankylosing Spondylitis Who Are Taking Tumor Necrosis Factor Blockers. *J Rheumatol.* 2011;38(10):2218-2223. doi:10.3899/jrheum.110373.
  75. BRASIL M da SS de V em S. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. <http://portalsinan.saude.gov.br/o-sinan>. Published 2018.
  76. Secretaria de Vigilância a Saude/ Ministério da Saúde - Brasil. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. *Ministério da Saúde.* 2001:1-28. <http://www.opas.org.br/prevencao/site/UploadArq/ProgramaTB.pdf>.
  77. Maes M, Verhagen LM, Ortega D, et al. Influence of Bacille Calmette-Guérin on tuberculin skin testing in Venezuelan Amerindians in high tuberculosis burden areas. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(2):176-183. doi:10.3855/jidc.3297.
  78. E. S, J.J. G-R. The risk of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(3):329-340. doi:10.1586/eci.11.6.
  79. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax.*

- 2005;60(10):800-805. doi:10.1136/thx.2005.046797.
80. Callado MRM, Lima JRC, Nobre CA, Vieira WP. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev bras Reum.* 2011;51(1):46-52. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S048250042011000100004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048250042011000100004).
  81. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):905-911. doi:10.5588/ijtld.13.0755.
  82. Marques CDL, Duarte ÂLBP, Lorena VMB de, et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(2). doi:10.1590/S048250042009000200004.
  83. 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. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1891-1896. doi:10.1007/s10067-017-3714-6.
  84. Diretrizes III. Diretrizes da SBPT. *J Bras Pneumol.* 2009;35(10):1018-1048. doi:10.1590/S1806-37132009000600011.
  85. Maria L, Cruz BA, Brenol CV, et al. Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):152-174. doi:10.1590/S0482-50042012000200002.
  86. da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(3):281-309. doi:10.1016/j.rbr.2014.06.006.
  87. Jung YJ, Lyu J, Yoo B, et al. Combined use of a TST and the T-SPOT®.TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(10):1300-1306. doi:10.5588/ijtld.12.0004.
  88. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 2008;35(5):776-781. doi:10.1038/ncprheum0161.
  89. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults ? 1999;3(November 1998):847-850.
  90. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Diagnóstico imunológico da tuberculose: problemas e estratégias para o sucesso. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):323-334. doi:10.1590/S1806-37132007000300015.
  91. Means TK, Wang S, Lien E, Yoshimura A, Golenbock DT, Fenton MJ. Human toll-like receptors mediate cellular activation by Mycobacterium tuberculosis. *J Immunol.* 1999;163(7):3920-3927. doi:10.1038/nri163n7p3920 [pii].
  92. Ottenhoff THM, Verreck FAW, Hoeve MA, Van De Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis.* 2005;85(1-2 SPEC.ISS.):53-64. doi:10.1016/j.tube.2004.09.011.
  93. Russell DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(1):39-47. doi:10.1038/nrmicro1538.
  94. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez Valverde V, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122-2127. doi:10.1002/art.11137.

95. 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 Rheum.* 2005;52(6):1766-1772. doi:10.1002/art.21043.
96. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):372-379. doi:10.1002/art.20009.
97. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52(7):1986-1992. doi:10.1002/art.21137.
98. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. 2006;1:717-722.
99. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(10):1127-1132.
100. Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *JRheumatol.* 2007;34(4):706-711.
101. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-528. doi:10.1136/ard.2009.118935.
102. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: Data from the French registries. *Rheumatology.* 2011;50(1):222-229. doi:10.1093/rheumatology/keq368.
103. Ke W-M, Chen L-S, Parng I-M, Chen W-W, On AWF. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(12):1590-1595. doi:10.5588/ijtld.13.0368.
104. Lee SK, Kim SY, Kim EY, et al. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung.* 2013;191(5):565-571. doi:10.1007/s00408-013-9481-5.
105. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):37-42. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200690.
106. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: Results of the SAfety assessment of biologic ThERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1942-1948. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203407.
107. Chiu YM, Lang HC, Lin HY, et al. Risk of tuberculosis, serious infection and lymphoma with disease-modifying biologic drugs in rheumatoid arthritis patients in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(s3):9-19. doi:10.1111/1756-185X.12539.
108. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ, et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor-therapy. *Yonsei Med J.* 2014;55(2):442-448. doi:10.3349/ymj.2014.55.2.442.
109. Hsin Y-C, Zhuang L-Z, Yeh K-W, Chang C-W, Horng J-T, Huang J-L. Risk of Tuberculosis in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128768. doi:10.1371/journal.pone.0128768.
110. Chiu YM, Tang CH, Hung ST, Yang YW, Fang CH, Lin HY. A real-world risk

- analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2017;46(3):236-240. doi:10.1080/03009742.2016.1202318.
111. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J.* 2018;12(4):1668-1675. doi:10.1111/crj.12726.

## 7. ARTIGO EM INGLÊS

### A POPULATION-BASED STUDY OF TUBERCULOSIS INCIDENTE AMONG RHAUMATIC DISEASE PATIENTS UNDER ANTI-TNF TREATMENT

**Natália Sarzi Sartori<sup>1</sup>, Paulo Picon<sup>2</sup>, Afonso Papke<sup>1</sup>, Jeruza Lavanholi Neyeloff<sup>3</sup>,  
Rafael Mendonça da Silva Chakr<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Planning and Evaluation Advisory Office, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

Correspondence to: Natália Sartori. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350/645, Porto Alegre, RS 90035-903, Brazil. E-mail: nataliasartori2007@yahoo.com.br

## Abstract

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, with a high incidence in the general population of Brazil. The advent of immunobiologic therapy with anti-TNF agents for rheumatic diseases, despite achieving substantial efficacy in controlling disease activity, has been associated with a significant increase in incident cases of tuberculosis in this population due to blockade of TNF, which is responsible for maintenance of granuloma structure.

**Objective:** To estimate the incidence of tuberculosis in Unified Health System (SUS) patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases. As secondary objectives, we sought to evaluate mortality and the influence of screening for latent tuberculosis infection on clinical outcomes in this population.

**Methods:** This retrospective cohort study included all SUS patients from the Brazilian state of Rio Grande do Sul (RS) who received prescriptions of anti-TNF agents for treatment of rheumatic diseases between 2006 and 2016. All data were obtained from official government records (drug dispensing, tuberculosis reporting, and mortality). For a subset of patients, latent tuberculosis screening data were obtained through a review of medical records.

**Results:** A total of 5853 patients and 6902 courses of therapy were included, covering all five anti-TNF agents available from 2006 to 2016. Of the patients included, 3653 (62.4%) had rheumatoid arthritis, 1150 (19.7%) had ankylosing spondylitis, 872 (14.9%) had psoriatic arthritis, and 123 (2.1%) had juvenile idiopathic arthritis. Overall, 43 cases of TB were found, with an incidence of 734.7 cases per 100,000 exposed, which corresponds to 2.86 per 1000 person-years exposed, representing an incidence 18 times higher when compared to the incidence of the general population. Two hundred and fifty deaths occurred in this cohort. The survival rate was 95.7%. In a subgroup of patients recruited from the outpatient rheumatology clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (n = 268), screening for latent tuberculosis infection (LTBI) was performed in 86% of patients before initiation of anti-TNF therapy; 30.1% had a positive tuberculin skin test. LTBI treatment was administered to 74 patients. In this subgroup of patients, 5 cases of TB were diagnosed, 2 in patients who had previously completed LTBI treatment.

**Conclusion:** This is the first Brazilian study with a large sample size that used data from official government health records. Due to the centralized nature of government records on dispensing of special medicines, mandatory reporting of tuberculosis and certification

of death, these data are considered reliable and widely used for epidemiological surveillance. We found a high incidence of tuberculosis in this population of patients with rheumatic diseases exposed to anti-TNF agents, reinforcing the need for surveillance of patients using anti-TNF.

**Key Words:** Tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculin skin test. Tumor necrosis factor-alpha. Latent tuberculosis. Rheumatic disease.

## Introduction

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) is a cytokine involved in the pathogenesis of several systemic rheumatic diseases.<sup>1,2</sup> With the advent of anti-TNF therapy, treatment of these diseases has advanced markedly and clinical outcomes have improved, especially in patients refractory to conventional therapy.<sup>3-7</sup> The benefits of anti-TNF therapy have been well established in several studies that have demonstrated efficacy in controlling disease activity in rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), psoriatic arthritis (PsA), and juvenile idiopathic arthritis (JIA).<sup>8-10</sup> Five anti-TNF agents are currently available for use in Brazil: infliximab (IFX), etanercept (ETN), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), and certolizumab pegol (CZP).

TNF- $\alpha$  is known to play a role in the control of infectious diseases, particularly those caused by intracellular microorganisms such as *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>11</sup> Its role is particularly important in organizing the activation and maintenance of granuloma.<sup>12,13</sup> Accordingly, despite its efficacy, anti-TNF therapy has been shown to increase the incidence of infections in general and of serious infections (such as tuberculosis) in particular.<sup>14,15</sup>

In 2016, an estimated 10.4 million incident cases of tuberculosis (TB) will have occurred worldwide, and TB remained the ninth leading cause of death.<sup>16</sup> Brazil ranks 20th among the 30 countries with the highest TB burden in the world, and accounts for approximately one-third of all incident cases of TB in the Americas.<sup>17</sup> In 2017, 69,569 new cases of TB were reported in Brazil, which corresponds to an incidence rate of 33.5 cases per 100,000 population and a mortality rate of 2.1 deaths per 100,000. Rates in the state of Rio Grande do Sul (RS) appear to be higher than the national average, with an incidence rate of 39.5 cases per 100,000 population; this makes RS one of the four states with the highest incidence of new-onset TB in Brazil.<sup>18</sup>

The risk of developing TB is fourfold higher in RA patients on anti-TNF therapy when compared to that of anti-TNF-naive RA patients.<sup>15,19-21</sup> In areas with a higher

incidence of TB, such as in Asian countries, a 25-fold greater risk of TB was found in those exposed to anti-TNF agents. In patients given infliximab, risk could be up to 30 times greater than in the general population.<sup>22,23</sup>

Considering this increased risk, screening and treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) has been recommended prior to initiation of anti-TNF therapy.<sup>2,24–27</sup> Screening for LTBI has been shown to reduce the risk of TB reactivation. According to the Spanish Society of Rheumatology registry of patients on immunobiologics, BIOBADASER, this practice has managed to reduce the number of incident cases of TB in patients starting anti-TNF therapy by 78% between 2002 and 2006, when it was implemented.<sup>27,28</sup>

A previous study carried out in Brazil, based on records from the Brazilian Registry of Biologic Therapy Monitoring (BiobadaBrasil) maintained by the Brazilian Society of Rheumatology, found a TB incidence in RA patients with anti-TNF exposure of 2.8 cases per 1,000 exposed.<sup>29</sup> Given the higher-than-average incidence of TB in southern Brazil, it is believed that the rate of new TB cases in patients with rheumatic diseases exposed to anti-TNF therapy in Rio Grande do Sul may also be significantly higher than that of the general population.<sup>18</sup> Within this context, the primary objective of this study is to estimate the incidence of tuberculosis in Unified Health System (SUS) patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases. As secondary objectives, we sought to evaluate mortality and the influence of screening for latent tuberculosis infection on clinical outcomes in this population.

## **Methods**

### *Study Design and Patients*

This population-based retrospective cohort study included all SUS patients from the state of Rio Grande do Sul who were prescribed and dispensed anti-TNF therapy for rheumatic diseases (RA, AS, other inflammatory spondyloarthritis, PsA, or JIA) from 2006 to 2016. Inclusion was based on the records of the statewide Exceptional Circumstance Drug Dispensing Program, considering those ICD-10 codes covered by the Brazilian Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for rheumatic diseases. Because TB is a notifiable disease in Brazil, definition of TB cases was based on TB reporting data, obtained from the Notifiable Diseases Information System. Mortality data were obtained from the Mortality Information System, provided by the state centralizing agency for all death certificates in Rio Grande do Sul. To unify information from these

different databases, the linkage technique was used, whereby standardized information is used to find the same individual across several data sources. The variables used for linkage were patient's name, mother's name, and date of birth.

A subgroup of patients being followed at the outpatient rheumatology clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) underwent a tuberculin skin test (also known as the Mantoux reaction or PPD test) prior to initiation of anti-TNF therapy; if LTBI was detected, isoniazid treatment was indicated. This information was obtained from a review of patients' medical records. In addition, patients with and without a history of treatment for LTBI were evaluated for potential TB infection.

### *Statistical Analyses*

Data were analyzed in SPSS version 18.03.

No sample calculation was performed since all samples were scheduled to be included in the study.

Descriptive analyses of the incidence rate of tuberculosis, calculated per 1000 exposed patient-years and per 100,000 exposed patients, were carried out. In addition, descriptive analyses of all data related to age, sex, underlying disease, duration of anti-TNF exposure, and number of anti-TNF agents used were performed. Among TB cases, we evaluated demographic characteristics, underlying rheumatic disease, anti-TNF agent used, and time elapsed from initiation of anti-TNF therapy to onset of TB.

To calculate incidence, analyses were performed considering the first exposure to an anti-TNF agent, with the result expressed per 1000 patient-years exposed and as the cumulative incidence, considering all anti-TNF exposures of patients included in the study.

Figure 1 illustrates the model used to validate a TB case as related to anti-TNF agent exposure. A case of TB was considered related to anti-TNF therapy if it occurred up to 90 days after ETN, ADA, GOL, or CZP were last dispensed to the patient, and up to 180 days after IFX was last dispensed. The 90-day period was defined based on a previous study to evaluate the incidence of tuberculosis, and time on drug influence was still considered.<sup>30</sup> Specifically, considering infliximab this time was extended to 180 days in view of some evidence pointing to the presence of drug circulating up to 28 weeks post exposure.<sup>31</sup>

To compare the incidence of TB among different drugs, incidence was evaluated as percentage, with Fisher's exact test for statistical significance. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Disease-free survival time was analyzed in all patients receiving anti-TNF therapy by the Kaplan–Meier method, with head-to-head comparison of drugs using the Mantel–Cox log-rank test for the event of interest.

Patient survival was also evaluated using Kaplan–Meier analysis, which included all patients in the cohort. The last evaluation of mortality records was defined as the time point for censoring. The log-rank test was used to compare all-cause mortality versus deaths due to TB.

In the subgroup of patients who underwent screening for LTBI, categorical comparison was performed using Pearson's chi-square test or Fisher's exact test. Again, p-values <0.05 were considered significant for all analyses. All patients who had at least one exposure to anti-TNF were included in the study and incidence analysis.

This study was approved by the Research Ethics Committees of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and the School of Public Health/Rio Grande do Sul State Department of Health with opinion number 66184417.8.3001.5312.

## **Results**

A total of 5853 patients and 6902 courses of anti-TNF therapy were included, from 2006 to 2016. The sample was predominantly female (68.7%), with a mean age of 49.1 years (Table 1). All five anti-TNF agents approved for use in Brazil by the Unified Health System were covered: adalimumab accounted for 2980 courses of treatment (43.8%), etanercept for 2543 (37.4%), infliximab for 623 (9.1%), golimumab for 492 (7.2%), and certolizumab pegol for 164 (2.4%).

Of the patients included, 3653 (62.4%) had been diagnosed with rheumatoid arthritis, 1150 (19.7%) with ankylosing spondylitis, 872 (14.9%) with psoriatic arthritis, 124 (2.1%) with juvenile idiopathic arthritis, and 54 (0.9%) with other inflammatory spondyloarthropathies.

In this sample of anti-TNF users, 4896 (83.6%) used only one anti-TNF throughout the study period, while 957 (16.4%) were exposed to two or more drugs of this class. The average duration of exposure to anti-TNF therapy was  $3.18 \pm 1.02$  years.

Of the 5853 patients included, 43 received a diagnosis of TB during follow-up; 28 of these occurred during the first exposure. The characteristics of these patients are

described in Table 2. The mean age of these patients was  $51.5 \pm 14.6$  years. No significant relationship was found with age  $>65$  years ( $p = 0.225$ ). Twenty-four (55.8%) were women, 28 (65.1%) had RA, 8 (18.6%) had AS, 6 (13.9%) had PsA, and 1 (2.3%) had JIA. Regarding anti-TNF agents, 27 (62.8%) cases were associated with ADA, 10 (23.2%) with ETN, 3 (7%) with IFX, 2 (4.6) with CZP and 1 (2.3%) with GOL.

The overall incidence rate of TB in the study population was 734.7 cases per 100,000 exposed. In patient-years, this incidence corresponds to 2.73 per 1000 patient-years exposed (considering first exposure to an anti-TNF agent), while the cumulative incidence of TB in the overall study population was 2.86 per 1000 patient-years. Disaggregated by rheumatic disease, the cumulative incidence was 3 per 1000 patient-years for RA (9305 patient-years exposed), 2.61 per 1000 patient-years for AS (3054 patient-years exposed), 2.66 per 1000 patient-years for PsA (2249 patient-years exposed), and 2.8 per 1000 patient-years for JIA (353 patient-years exposed), with no significant differences across groups.

Figure 2 shows the incidence of TB cases among the different anti-TNF agents in relation to the total number of cases, with 0.7% of cases occurring with ADA, 1.5% with CZP, 0.2% with ETN, 0.3% with GOL, and 0.4% with IFX. The frequency of incident cases of TB was significantly higher among ADA users than among ETN users ( $p = 0.043$ , Fisher's exact test). Fifteen patients had prior exposure to another anti-TNF agent. The mean time elapsed from initiation of anti-TNF therapy to onset of TB was  $0.9 \pm 0.5$  years overall (i.e., for all anti-TNF agents).

The tuberculosis-free survival time (Figure 3) differed significantly across different anti-TNF agents, with a higher likelihood of developing TB at first exposure with ADA versus ETN ( $p = 0.01$ ) and a shorter time to onset of TB with CZP therapy than with any other anti-TNF agent ( $p < 0.05$ ).

In this cohort, 23 patients had received a diagnosis of TB before initiation of anti-TNF therapy. Among these, there were no detected recurrences of active TB despite exposure to anti-TNF agents. In addition, 17 patients were diagnosed with TB within the first 12 months after exposure, with an average time of  $220 \pm 171$  days.

The subsample designed to evaluate LTBI treatment enrolled patients from the assisted therapy center of the outpatient rheumatology clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A total of 268 patients in this subgroup were on anti-TNF therapy, of whom 178 (66.4%) had RA, 41 (15.3%) had AS, 30 (11.2%) had PsA, 11 (4.1%) had JIA, and 8 (3%) had other inflammatory spondyloarthropathies. Among these patients, 232 (86%)

underwent a tuberculin (PPD) skin test before initiation of anti-TNF therapy; 70 (30.2%) tested positive (wheal >5mm). Ninety-three patients underwent repeat tuberculin skin test, of whom 3 ultimately converted to a reactive result. Of the 70 patients with a reactive PPD test, 43 (23.3%) had RA, 20 (50%) had AS, and 7 (24.1%) had PsA; patients with AS were significantly more likely to test positive than patients with RA or PsA ( $p = 0.004$ , data summarized in Figure 4). Seventy-four patients completed treatment for latent TB. There were 5 cases of TB diagnosed during anti-TNF therapy: 4 patients with RA and 1 with AS. Of these patients, 2 had completed treatment for LTBI, two had been nonreactive on PPD skin test, and 1 had not undergone PPD testing (a PPD test had been performed more than 2 years before initiation of anti-TNF therapy). Figure 5 shows the proportion of TB cases among RA, AS, and PsA patients. There was no significant difference in cases across these different rheumatic diseases.

Regarding all-cause mortality, there were 250 deaths in the overall sample (4.3%). Among patients with TB, 2 (both with RA) had a TB-related death. As shown in Figure 6, the mean 10-year overall survival rate of these patients by the Kaplan–Meier method was 95.7%, with no statistically significant difference on the log rank test ( $p = 0.2$ ).

## Discussion

A recent Brazilian study using BiobadaBrasil records included only patients with rheumatoid arthritis ( $n = 942$  exposed to anti-TNF therapy).<sup>29</sup> The present study is the first large investigation to evaluate the incidence of TB in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases in the state of Rio Grande do Sul, and one of the first in Brazil to evaluate the incidence of TB in such a large population ( $n = 5853$ ) with different rheumatic conditions over such a long follow-up period, using real-life, population-based data.

Brazil is a country with high TB incidence, particularly so in Rio Grande do Sul.<sup>18</sup> Our study found a TB incidence at first anti-TNF exposure of 2.73 per 1000 patient-years exposed, and a cumulative incidence (considering all patient exposures to anti-TNF therapy) of 2.86 per 1000 patient-years exposed. This rate is similar to that found in a previous Brazilian study of RA patients (2.86 per 1000 patient-years)<sup>29</sup> and in studies conducted in the first years of anti-TNF prescribing in countries such as Italy and Canada, which reported incidence rates of 2.46 per 1000 and 2.57 per 1000 patient-years exposed, respectively.<sup>14,32</sup> These countries had a much lower incidence of TB in the general population than Brazil. However, as the studies were conducted at the very dawn of anti-

TNF therapy for the treatment of rheumatic diseases, protocols for LTBI screening and treatment were not yet well established, and the risk of reactivation of granulomatous disease was consequently higher, with a greater number of cases in their populations. The implementation of LTBI therapy revealed a 7-fold higher likelihood of TB reactivation in those exposed to anti-TNF therapy who did not follow guidelines for latent TB treatment, and a 78% reduction in the rate of active TB cases among those who did<sup>27,33</sup>.

In this sense, our subgroup analysis of patients from the HCPA outpatient rheumatology clinic evaluated LTBI screening and treatment prior to the start of anti-TNF therapy. A tuberculin test was performed in 86% of patients prior to initiation of immunobiologics, and approximately 30% tested positive, a rate similar to those described elsewhere in the literature.<sup>27,34,35</sup> Comparison across different rheumatic diseases revealed a significantly higher rate of PPD positivity among individuals with AS compared to those with RA or PsA; this finding is consistent with the well-known lower responsiveness of RA patients to tuberculin.<sup>36</sup> However, despite this greater anergy to the Mantoux reaction and consequent risk of false-negative results, this group of patients with RA did not have a higher risk of active TB. Ultimately, there was no significant difference in the rate of incident TB infection among patients with different rheumatic diseases.

As in previous investigations, our study showed a high incidence of TB in patients with rheumatic diseases exposed to anti-TNF therapy: 735.29 per 100,000 exposed, approximately 18 times higher than that of the general population of the state of Rio Grande do Sul (39.5 per 100,000).<sup>22</sup>

Considering the different anti-TNF agents in use, a higher incidence of TB at first exposure was associated with ADA and CZP therapy, while the lowest incidence was found among patients on ETN. It bears stressing that the only statistically significant difference found on head-to-head comparison was between ADA and ETN, with a positive association of TB cases with ADA therapy and a negative association between ETN therapy and onset of TB. This differential risk of TB development in relation to ETN therapy has been reported in previous studies.<sup>7</sup> The lower risk of TB in ETN users has been associated with its mechanism of action. ETN tends to bind to TNF in a less stable manner, which could be associated with less structural damage to granuloma, especially when compared to ADA and IFX.<sup>37-39</sup> We found a trend toward higher incidence of TB among patients on CZP. However, the difference was not statistically significant, probably due to the small number of patients on this drug; however, an interesting—and statistically significant—finding regarding CZP therapy was that it was associated with

the highest likelihood of TB development in the first year of exposure compared to the other anti-TNF agents. Some studies have noted a trend toward frequent TB cases with CZP therapy, but real-life studies of this drug are scarce due to its more recent introduction in relation to other anti-TNF agents. Nevertheless, data from clinical trials also support an association with a high number of TB cases.<sup>40</sup> To date, studies with BiobadaBrazil registry data have not shown any incident cases of TB in users of GOL and CZP, unlike in our cohort.<sup>29,41</sup>

Regarding the mean time to TB development, active granulomatous disease was detected already in the first year of exposure to anti-TNF therapy (mean time elapsed,  $0.9 \pm 0.5$  years). This is corroborated by several studies which have suggested a higher risk of TB development in the first months of anti-TNF therapy, a phenomenon attributable to reactivation of latent disease.<sup>42–45</sup> In addition, considering the disease-free survival time, there was a significantly higher likelihood of developing TB over the years in patients exposed to ADA than in those exposed to ETN, as well as a significantly higher likelihood of TB onset in the first year of exposure among CZP users in relation to all other anti-TNF agents.

Analysis of TB sites revealed a predominance of pulmonary tuberculosis ( $n = 26$ , 60.4%), as in previous studies.<sup>32,46</sup> Extrapulmonary TB was found in 13 cases (30.2%), a rate lower than that reported in previous studies of national registry data.<sup>29,44</sup>

In this cohort of anti-TNF users, the overall survival rate was 95.7%. All-cause mortality was thus 4.3% over the study period. Among cases of incident TB, there were 2 deaths attributable to TB infection (4.6%). These findings are similar to previous reports of mortality data among TB patients receiving anti-TNF therapy. TB-attributable mortality rates are consistently lower than in the general population, probably due to the presence of HIV-coinfected patients in the general population.<sup>47,48</sup>

Some limitations of this study are inherent to retrospective designs. As our data were retrieved from existing records, no information could be obtained on LTBI screening and treatment prior to initiation of anti-TNF therapy, except in our subgroup analysis. In addition, exposure to anti-TNF agents was assessed solely by the proxy indicators of drug dispensing and discontinuation. We did not analyze data on concomitant use of other disease-modifying antirheumatic drugs, for instance, nor did we assess whether anti-TNF therapy was used in combination with glucocorticoids, which could constitute an additional risk factor for development of TB in this population. Nevertheless, this was the largest retrospective cohort study of patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic

diseases conducted to date in Brazil. Its retrospective design notwithstanding, the fact that TB and mortality records were obtained from SINAN and from the SUS mortality information system respectively ensures that these data were reliable, because TB is a notifiable disease in Brazil and the associated mortality data were fed into the mortality information system from official death certificates. Besides that, our study included only patients using the public health system, not including patients with anti-TNF prescription through health insurance or private acquisition, and may be a selection bias, however, a Brazilian study showed in the sample that the portion of patients with health insurance represented only about 15% of immunobiological prescriptions.<sup>41</sup>

## **Conclusions**

The use of anti-TNF therapy by patients with systemic rheumatic diseases significantly increases the number of incident cases of tuberculosis in this population. The incidence of tuberculosis in our study showed substantial risk in these patients when compared to the general population. This highlights the need for proper screening and treatment of latent TB, as well as surveillance of new contacts with individuals with TB, as Brazil is a TB-endemic area and is among the 20 countries with the highest absolute incidence of tuberculosis worldwide. Considering the different anti-TNF agents used by our sample, our study demonstrated that a greater number of cases of TB were associated with ADA than with ETN, but that ETN itself is also associated with an increased risk of TB compared to baseline and warrants the same precautions and LTBI screening protocols that apply to other anti-TNF agents. Finally, we found that newer drugs such as CZP, which have had a much shorter postmarketing surveillance period for assessment of their potential for infectious adverse events, appear to be associated with a higher frequency of incident TB.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Funding: No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article

Table 1: Demographic and clinical features in patients in patients exposed to anti-TNF

Patients' features	RA (n=3653)	AS (n=1150)	PsA (n=872)	JIA (n=124)	Other spondyloarthritis (n=54)	Total (n=5853)
Female	3004 (82.2)	467 (40.6)	446 (51.1)	76 (61.2)	29 (53.7)	4022 (68.7)
Age (years) - mean (SD)	52.7 (12.8)	42.8 (11.9)	47.7 (12.5)	13.1 (7.51)	44.0 (13.5)	49.1 (14.1)
≤65 years	3039 (83.2)	1112 (96.7)	798 (91.5)	124 (100)	51 (94.4)	5124 (87.6)
>65 years	614 (16.8)	38 (3.3)	74 (8.5)	0	3 (5.6)	729 (12.4)
Anti-TNF agent	4212	1345	1030	151	60	6802
IFX	430 (10.2)	113 (8.4)	69 (6.6)	7 (4.6)	4 (6.6)	623 (9.1)
ETN	1441 (34.1)	533 (39.2)	427 (41.4)	118 (78.1)	24 (40)	2543 (37.3)
ADA	1695 (40.2)	696 (51.74)	529 (51.3)	28 (18.5)	32 (53.3)	2980 (43.8)
GOL	483 (11.4)	3 (0.2)	4 (0.3)	2 (1.3)	0	492 (7.2)
CZP	163 (3.8)	0	1 (0.1)	0	0	164 (2.4)
Number of patients per anti-TNF						
1 anti-TNF	3090 (84.6)	953 (83)	713 (81.7)	92 (74.2)	48 (89)	4896 (83.6)
2 or more anti-TNF	563 (15.4)	197 (17)	159 (18.3)	32 (25.8)	6 (11)	957 (16.4)
Duration of anti-TNF therapy - mean years (SD)	3.18 (1.02)	2.47 (2.79)	1.28 (0.62)	0.77 (0.61)	1.77 (0.66)	3.18 (1.02)

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; TNF, tumor necrosis factor; IFX, infliximab; ETN, etanercept; ADA, adalimumab; GOL, golimumab; CZP, certolizumab pegol; SD, standard deviation;

Table 2: Demographic and clinical features in patients with tuberculosis

Patients with tuberculosis	RA (n=28)	AS (n=8)	PsA (n=6)	JIA (n=1)	Total (n=43)
Female	19 (67.8)	4 (50)	1 (16.7)	0	24 (55.8)
Age (years) - mean (SD)	66.5 (3.92)	54.7 (3.4)	42.4 (17.4)	15.0	51.5 (14.6)
≤65 years	21 (75)	7 (100)	5 (83.3)	1 (100)	35 (81.4)
>65 years	7 (25)	0	1 (16.7)	0	8 (18.6)
Anti-TNF agent					
IFX	3 (10.7)	0	0	0	3 (7)
ETN	6 (21.4)	2 (25)	1 (16.7)	1 (100)	10 (23.2)
ADA	16 (57.1)	6 (75)	5 (83.3)	0	27 (62.8)
GOL	1 (3.6)	0	0	0	1 (2.3)
CZP	2 (7.1)	0	0	0	2 (4.6)
Patients with prior anti-TNF	11 (37.4)	0	4 (66.7)	0	15 (34.9)
Time to active TB* (years) - mean (SD)	0.5 (0.1)	0.9 (0.7)	2.4 (0.8)	1.7	0.9 (0.5)
Site of TB					
Pulmonary	17 (60.7)	5 (62.5)	3 (50)	1 (100)	26 (60.5)
Extrapulmonary	7 (25)	3 (37.5)	3 (50)	0	13 (30.2)
Pulmonary and extrapulmonary	4 (14.3)	0	0	0	4 (9.3)
Ethnicity, n (%)					
White	26 (92.8)	8 (100)	6 (100)	1 (100)	41 (95.4)
Black	1 (3.6)	0	0	0	1 (2.3)
Brown	1 (3.6)	0	0	0	1 (2.3)
Educational attainment - years (%)					
3 or fewer	3 (10.3)	0	1 (16.7)	0	4 (9.3)
4 to 7	8 (27.6)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	11 (25.6)
8 to 10	7 (24.1)	0	2 (33.2)	0	9 (20.9)
11 to 14	4 (13.8)	2 (28.6)	1 (16.7)	0	7 (16.3)
> 15	4 (13.8)	1 (14.2)	0	0	5 (11.6)
Unknown	2 (7.1)	3 (37.5)	1 (16.7)	1 (100)	7 (16.3)

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; AS, ankylosing spondylitis; PsA, psoriatic arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; TNF, tumor necrosis factor; IFX, infliximab; ETN, etanercept; ADA, adalimumab; GOL, golimumab; CZP, certolizumab pegol; SD, standard deviation.

\*time from onset of TNF antagonist to development of tuberculosis

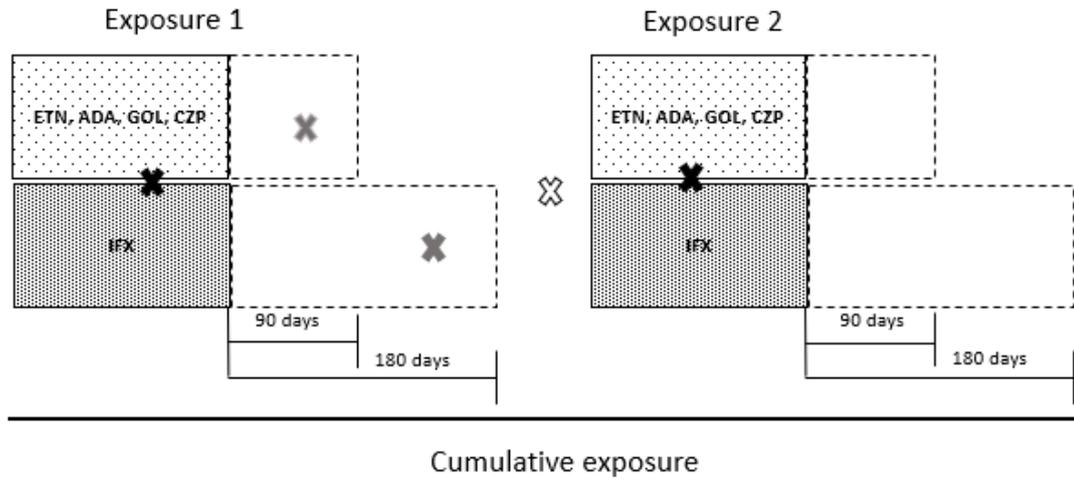


Figure 1. Model for drug-related tuberculosis cases

- ★ Cases of TB during anti-TNF use
- ★ Cases of TB associated with recent use of anti-TNF
- ⊗ Cases of TB not related to anti-TNF use

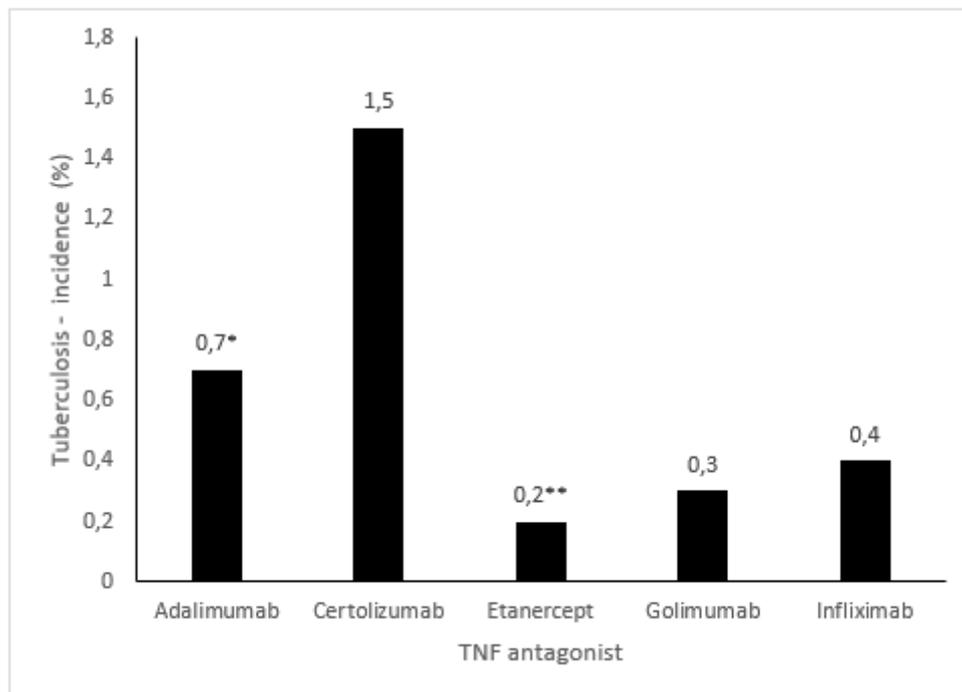


Figure 2. Tuberculosis – incidence related to first exposure to anti-TNF in percentage  
 \*Positive association statistically significant by adjusted residuals at the 5% level  
 \*\*Negative association statistically significant by adjusted residuals at the 5% level  
 p = 0.043, Fisher's exact test

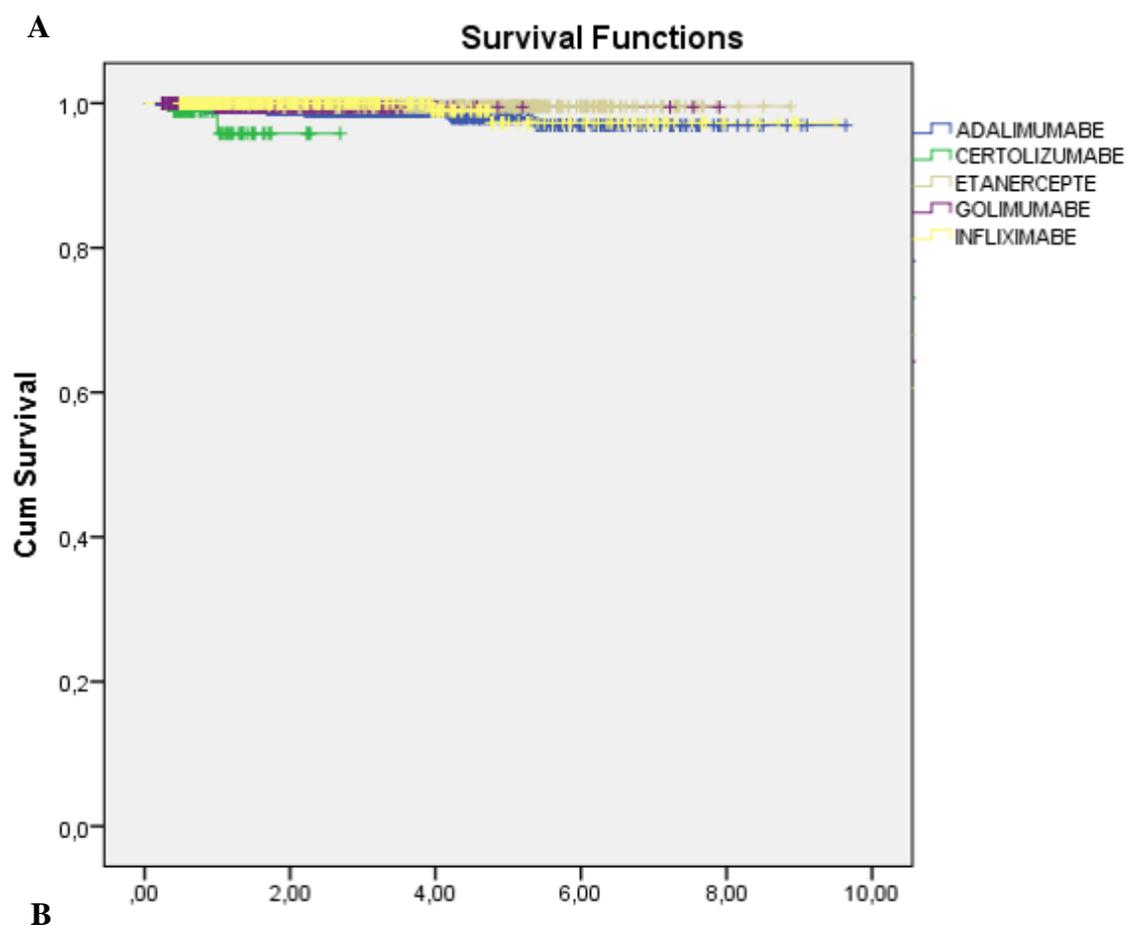


Figure 3. **A:** Survival curves for patients on tumor necrosis factor antagonists as a function of whether they developed tuberculosis during follow-up (log-rank  $p < 0.05$ ). **B:** Probability of tuberculosis considering disease-free drug use in years (\*  $p < 0.02$ ; §  $p < 0.01$  for all TNF by log rank test)

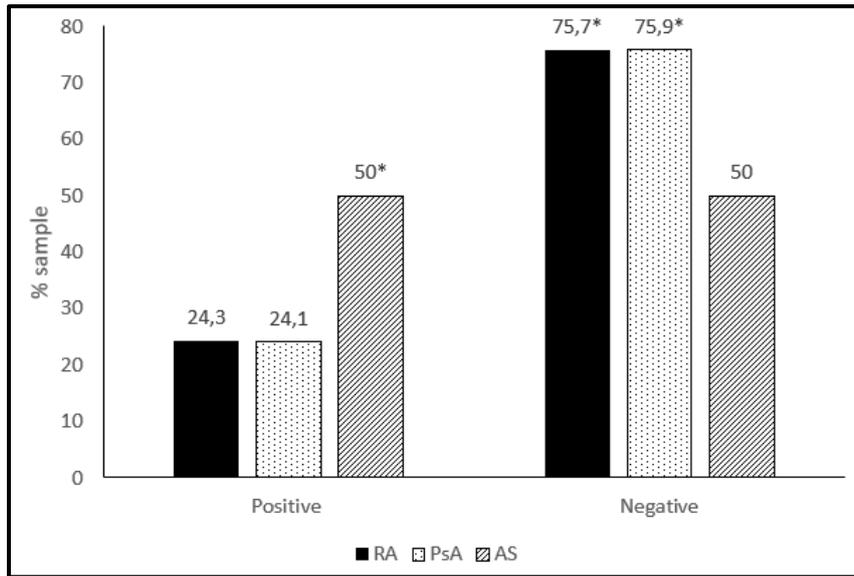


Figure 4. Results of tuberculin test prior to anti-TNF therapy compared to different rheumatological diseases in relation to their frequencies. Positive test result (> 5mm)

\*p=0.004; Pearson's chi-square test

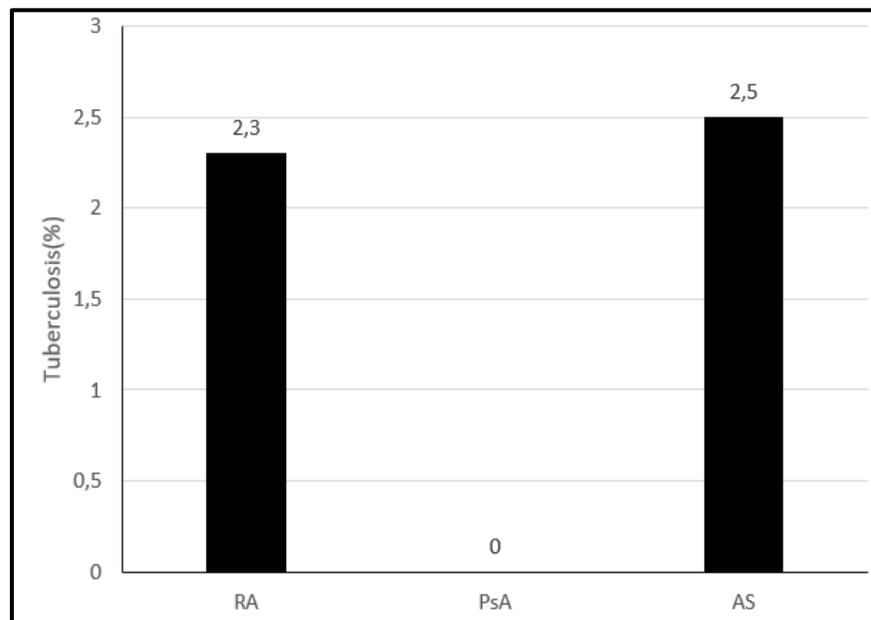


Figure 5: Frequency of tuberculosis among different rheumatic diseases in %. Tuberculosis cases = 5. p=0.708; Fisher's exact test

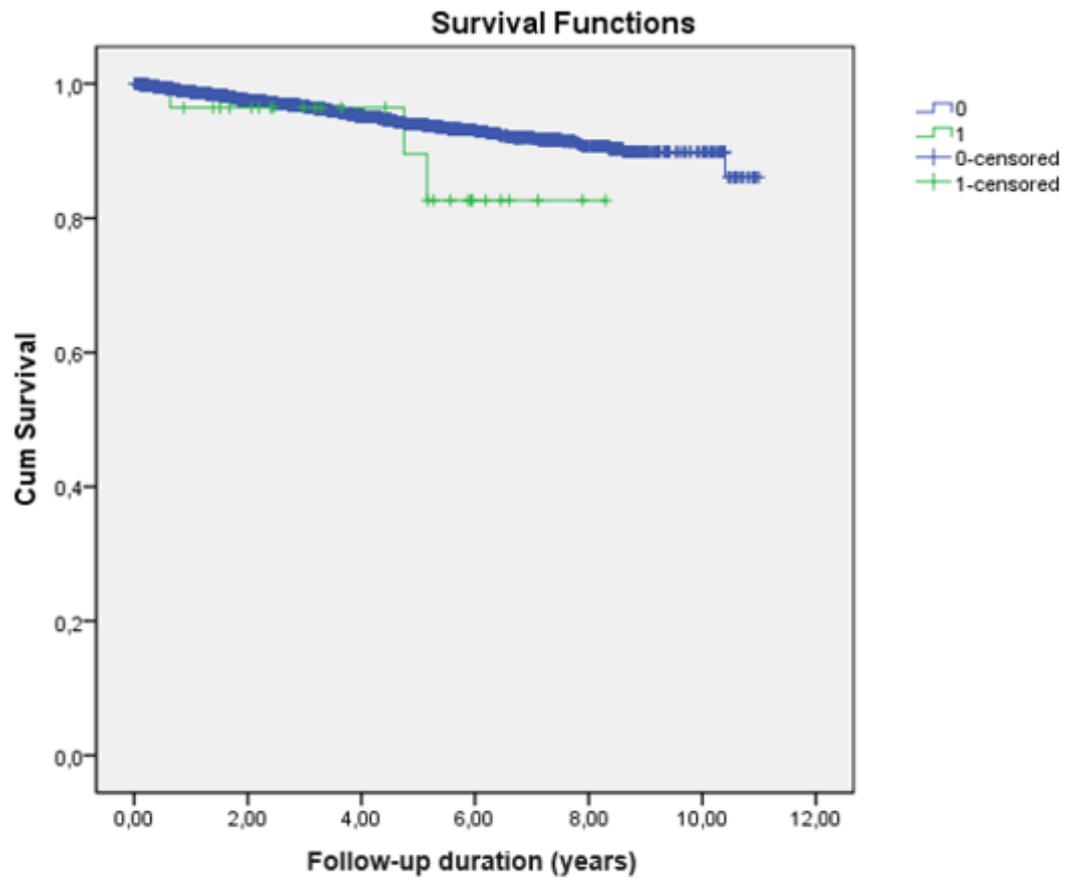


Figure 6: Survival in relation patients with anti-TNF use with deaths due to general causes and deaths due to tuberculosis. ( $p=0.20$  by log rank test)

0= deaths from all causes

1= deaths due to tuberculosis

## References

1. Lee SK, Kim SY, Kim EY, et al. Mycobacterial infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists in South Korea. *Lung*. 2013;191(5):565-571. doi:10.1007/s00408-013-9481-5.
2. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Tejjón S, et al. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: The importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(4):331-337. doi:10.1007/s10096-008-0628-x.
3. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez Valverde V, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2122-2127. doi:10.1002/art.11137.
4. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol*. 2012;22(4):498-508. doi:10.1007/s10165-011-0541-5.
5. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: Data from the French registries. *Rheumatology*. 2011;50(1):222-229. doi:10.1093/rheumatology/keq368.
6. Burmester GR, Landewé R, Genovese MC, et al. Adalimumab long-term safety: Infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):414-417. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209322.
7. Chiu YM, Tang CH, Hung ST, Yang YW, Fang CH, Lin HY. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(3):236-240. doi:10.1080/03009742.2016.1202318.
8. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: Long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2015;54(7):1170-1176. doi:10.1093/rheumatology/keu457.
9. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(2):161-168. doi:10.1111/1756-185X.12970.
10. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):189-194. doi:10.1136/ard.2007.072967.
11. Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nat Rev Immunol*. 2001;1(1):20-30. doi:10.1038/35095558.
12. Russell DG. Who puts the tubercle in tuberculosis? *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(1):39-47. doi:10.1038/nrmicro1538.
13. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(10):601-611. doi:10.1016/S1473-3099(08)70227-5.
14. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, et al. Serious infections during anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev*. 2009;8(3):266-273.

- doi:10.1016/j.autrev.2008.11.002.
15. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2229-2237. doi:10.3899/jrheum.150057.
  16. WHO. *Global Tuberculosis Report 2017.*; 2017. doi:WHO/HTM/TB/2017.23.
  17. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2011;(61).
  18. BRASIL M da SS de V em S. Implantação do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil: primeiros passos rumo ao alcance das metas. *Bol Epidemiológico* 11. 2018;49(11):18. doi:2358-9450.
  19. Askling J, Forel CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005;52(7):1986-1992. doi:10.1002/art.21137.
  20. Ke W-M, Chen L-S, Parng I-M, Chen W-W, On AWF. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1590-1595. doi:10.5588/ijtld.13.0368.
  21. Arkema E V, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis*. 2014;1-6. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204960.
  22. Cagatay T, Bingol Z, Kıyan E, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1668-1675. doi:10.1111/crj.12726.
  23. 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. *J Rheumatol*. 2007;34(4):706-711.
  24. Conde MB, Melo FAF De, Marques AMC, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(10):1018-1048. doi:10.1590/S1806-37132009001000011.
  25. Maria L, Cruz BA, Brenol CV, et al. Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(2):152-174. doi:10.1590/S0482-50042012000200002.
  26. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):503-509. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.011.
  27. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. 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.
  28. Pérez-Sola MJ, Torre-Cisneros J, Pérez-Zafrilla B, Carmona L, Descalzo MA, Gómez-Reino JJ. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(12):533-540. doi:10.1016/j.medcli.2010.11.032.
  29. Yonekura CL, Oliveira RDR, Titton DC, et al. Incidência de tuberculose em pacientes com artrite reumatoide em uso de bloqueadores do TNF no Brasil: dados do Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas BiobadaBrasil. *Rev*

- Bras Reumatol.* 2017;57(S 2):477-483. doi:10.1016/j.rbr.2017.05.003.
30. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in patients with rheumatoid arthritis: Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2896-2904. doi:10.1002/art.22808.
  31. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor Necrosis Factor Antagonists: Different Kinetics and/or Mechanisms of Action May Explain Differences in the Risk for Developing Granulomatous Infection. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):159-167. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.02.001.
  32. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic Drugs and the Risk of Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43(6):717-722. doi:10.1086/506935.
  33. 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 Rheum.* 2005;52(6):1766-1772. doi:10.1002/art.21043.
  34. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18(8):905-911. doi:10.5588/ijtld.13.0755.
  35. 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. *Clin Rheumatol.* 2017;36(8):1891-1896. doi:10.1007/s10067-017-3714-6.
  36. Marques CDL, Duarte ÂLBP, Lorena VMB de, et al. Resposta atenuada ao PPD no diagnóstico de infecção tuberculosa latente em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(2). doi:10.1590/S0482-50042009000200004.
  37. Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defence against tuberculosis: Implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(SUPPL. 2):37-42. doi:10.1136/ard.62.1.37.
  38. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(3):148-155. doi:10.1016/S1473-3099(03)00545-0.
  39. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1261-1265. doi:10.1086/383317.
  40. Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(2):290-305. doi:10.1016/j.berh.2015.05.009.
  41. Titton DC, Silveira IG, Louzada-junior P, et al. Registro Brasileiro de Biológicos : preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reum.* 2011;51(2):145-160.
  42. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: New drugs illuminate an old topic. *Rheumatology.* 2005;44(6):714-720. doi:10.1093/rheumatology/keh567.
  43. Sichletidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(10):1127-1132.
  44. Nobre CA, Callado MRM, Lima JRC, Gomes KWP. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: Experience with 157 patients. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2769-2775. doi:10.1007/s00296-011-2017-5.
  45. Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics predicting tuberculosis risk under tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: Report from a large multicenter cohort

- with high background prevalence. *J Rheumatol.* 2016;43(3):524-529. doi:10.3899/jrheum.150177.
46. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-528. doi:10.1136/ard.2009.118935.
  47. Denis B, Lefort A, Flipo RM, et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  antagonist therapy: safe re-initiation of TNF- $\alpha$  blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. 2007:183-186.
  48. Rossato D, Diego S, Tarso P De, Dalcin R. Factors Associated with Mortality in Hospitalized Patients with Newly Diagnosed Tuberculosis. 2010:33-41. doi:10.1007/s00408-009-9224-9.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que a incidência de tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas expostos a anti-TNF é elevada. Se evidenciando uma incidência cerca de 18 vezes superior quando comparada a incidência de TB na população em geral. Foi o primeiro estudo brasileiro que envolveu grande tamanho amostral de pacientes expostos a anti-TNF e apresentou tempo de seguimento prolongado. Além disso, para este estudo foi utilizado base de dados oficiais do Governo, com registros confiáveis e utilizados para gestão em saúde.

Em relação ao diferentes anti-TNF, o presente estudo, conseguiu demonstrar que pacientes que estavam em uso de adalimumabe tiveram maior incidência de TB quando comparados a pacientes que estavam em uso de etanercepte. Além disso, avaliando o tempo de uso de droga livre de tuberculose se observou que a probabilidade de se desenvolver TB ao longo dos anos de seguimento foi maior para adalimumabe quando comparado com etanercepte, e também maior para certolizumabe quando comparado aos outros 4 anti-TNF. Dados relacionados a certolizumabe e golimumabe, até o presente momento, são mais escassos quando comparados aos demais anti-TNF, devido a sua comercialização posterior, diante disso, a amostra de pacientes em uso dessa medicação conseqüentemente é menor em estudos observacionais. Essa evidência encontrada neste estudo em relação ao certolizumabe reforça que, assim como para prescrição dos demais anti-TNF, o rastreamento e tratamento de tuberculose latente prévio ao uso dessa medicação deve ser realizado de forma adequada para prevenir reativação de doença granulomatosa. Outro ponto que merece atenção nesse estudo, dá-se em relação ao infliximabe, que em diversos estudos prévios foi um dos anti-TNF com maior incidência de tuberculose e também associado ao precoce de desenvolvimento de TB ativa, no entanto, a coorte em questão apresentou número de pacientes em uso de infliximabe muito inferior ao número de pacientes em uso de etanercepte e adalimumabe, não se prestando para maiores conclusões a respeito da incidência de TB nesses pacientes.

Vale ressaltar, também, que em subgrupo de pacientes, a taxa de positividade do teste tuberculínico evidenciado em pacientes com artrite reumatoide quando comparada com a positividade do teste em pacientes com espondilite anquilosante foi inferior, como já evidenciado em outros estudos e atribuído a menor responsividade inerente a alterações da imunidade celular em portadores de artrite reumatoide. Entretanto, essa é uma medida

que deve ser realizada para todos pacientes, independente da patologia de base, que irão iniciar terapia com anti-TNF, por sua comprovada eficácia em reduzir número de novos casos de tuberculose nessa população de pacientes.

## 9. PERSPECTIVAS FUTURAS:

Tem-se conhecimento que a incidência de TB em pacientes expostos a anti-TNF é elevada, no entanto, esses medicamentos têm uso crescente em pacientes com doenças reumatológicas, pois são drogas com comprovada eficácia no controle de atividade de doença inflamatória, reduzindo sintomas e prevenindo danos crônicos que levem a limitação funcional desses indivíduos. Portanto, para que tenhamos os benefícios dessa terapia e se consiga minimizar o risco de complicações infecciosas graves como a tuberculose, a identificação de casos de tuberculose latente se faz importante, pois já se tem bem estabelecido que é uma intervenção associada a melhor desfecho em relação a eventos infecciosos nesses pacientes.

As técnicas de rastreamento com uso do teste tuberculínico (PPD) tem valor e limitações conhecidas para o diagnóstico de tuberculose latente, devido a isso cada vez mais se tem estudado novas técnicas para detecção de infecção latente, entre elas os ensaios de liberação de interferon-gama, que já têm recomendação bem estabelecida de uso em regiões de menor incidência de tuberculose, mas seu valor em países endêmicos para tuberculose ainda apresenta resultados discordantes. Estudos futuros são necessários para avaliação de incidência de TB comparando diferentes técnicas para detecção de ILTB em nosso país, que apresenta alta incidência de TB, para aperfeiçoamento das técnicas de rastreamento de tuberculose latente e por fim contribuindo para melhor abordagem e redução de número de novos casos de TB em pacientes reumatológicos em uso de anti-TNF.

Além disso, futuros estudos observacionais são imprescindíveis para maior tempo de seguimento de drogas com prescrição mais recente como certolizumabe e golimumabe para melhor definição de risco de eventos adversos infecciosos associados a eles e mais exata comparação com dados de medicamentos de mais longa comercialização como infliximabe, adalimumabe e etanercepte.

**10. ANEXOS:****Anexo I: Critérios do Colégio Americano de Reumatologia 1987 para Artrite Reumatoide**

<b>Critérios de classificação ACR 1987</b>	
<b>Critério</b>	<b>Definição</b>
1. Rigidez matinal	Deverá ter a duração mínima de 60 minutos até a melhora máxima
2. Artrite de 3 ou mais áreas articulares	Pelo menos 3 articulações diferentes acometidas simultaneamente, com edema ou efusão vista pelo médico
3. Artrite de articulações de mãos	Pelo menos uma articulação edemaciada, em punhos, MTCs ou IFPs
4. Artrite simétrica	Envolvimento bilateral simultâneo (acometimento das articulações IFPs, MTCs, MTFs é aceitável sem simetria absoluta)
5. Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminência óssea ou superfície extensora ou em regiões justa-articulares, observados por médico
6. Fator reumatoide	Demonstração do fator reumatoide por qualquer método que seja positivo em menos de 5% de seis controles normais
7. Alterações radiográficas	Alterações típicas, vistas em radiografia em incidência PA, de mãos e punhos, e que incluem osteopenia periarticular e erosões ósseas.
IFPs: interfalangeanas próximas, MCFs: metacarpofalaneganas, MTFs: metatarsofalangeanas, PA: posteroanterior	

**Anexo II:** Critérios *American College of Rheumatology* (ACR) em conjunto com a *European League Against Rheumatism* (EULAR) de 2010 para Artrite Reumatoide

<b>Critérios de classificação ACR/EULAR 2010</b>	
<b>Domínios</b>	<b>Pontos</b>
<b>Acometimento articular</b>	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3
>10 articulações (pelo menos 1 pequena)	5
<b>Sorologia</b>	
FR e ACPA negativo	0
FR e/ou ACPA em títulos baixos (< 3 vezes o limite da normalidade)	2
FR e/ou ACPA em títulos altos (> 3 vezes o limite superior da normalidade)	3
<b>Duração da sinovite</b>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
<b>Provas de atividade inflamatória</b>	
VHS e PCR normais	0
VHS e/ou PCR elevados	1
FR: fator reumatoide, ACPA: anticorpos antiproteínas e peptídeos citrulinados, VHS: velocidade de hemossedimentação, PCR: proteína C reativa	

**Anexo III: Sacroileíte radiográfica segundo os critérios de New York**

<b>Definição de sacroileíte radiografia</b>	
<b>Grau</b>	<b>Definição</b>
0	Normal
1	Alterações suspeitas, mas não definidas
2	Sacroileíte mínima com perda da definição das bordas articulares. Há alguma esclerose, podendo haver erosões mínimas ou discreta redução do espaço articular
3	Sacroileíte moderada descreve a situação na qual há esclerose definida em ambos lados da sacroilíacas, borramento e irregularidade das superfícies articulares, erosões e redução de espaço articular
4	As alterações mostram fusão das superfícies articulares, associada ou não a esclerose residual

**Anexo IV:** Critérios de Classificação do grupo ASAS (*Assessment on SpondyloArthritis International Society*) para Espondiloartrite axial

<b>Paciente com dor lombar <math>\geq</math> 3 meses e idade <math>&lt;</math> 45 anos</b>		
<p><b>Sacroileíte em imagem</b> mais <b><math>\geq</math> 1 característica de espondiloartrite</b></p>	<p><b>OU</b></p>	<p><b>HLA B-27</b> mais <b><math>\geq</math> 2 características de espondiloartrite</b></p>
<p><b>Características de espondiloartrite</b></p> <p>Dor lombar inflamatória Artrite Entesite Uveíte Dactilite Psoríase Doença inflamatória intestinal Boa resposta a AINE História familiar para espondiloartrite HLA B-27 Elevação de PCR</p>	<p><b>Sacroileíte em imagem</b></p> <p>Inflamação ativa (aguda) na ressonância magnética altamente sugestiva de espondiloartrite</p> <p>ou</p> <p>Sacroileíte definida radiograficamente de acordo com os critérios de New York modificados</p>	

**Anexo V:** Critérios CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) para diagnóstico de Artrite Psoriásica

<b>Doença inflamatória articular (periférica, axial, entesítica)</b>	
<b>Evidência de psoríase</b>	
Atual	2
História pessoal	1
História familiar	1
<b>Distrofia ungueal psoriásica</b>	
Depressões puntiformes, onicólise, hiperqueratose	1
<b>Fator reumatoide negativo</b>	1
<b>Dactilite</b>	
Inflamação atual	1
História prévia	1
<b>Evidência radiológica de neoformação óssea justa-articular</b>	
Ossificação bem definida próxima às margens articulares à radiografia simples de mãos e pés (excluindo formações osteofíticas)	1

**Anexo VI:** Critérios classificação para artrite idiopática juvenil pela *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR)

<b>Critérios de classificação ILAR para artrite idiopática juvenil</b>		
<i>Categoria</i>	<i>Inclusão</i>	<i>Exclusão</i>
<b>Artrite sistêmica</b>	Artrite associada a febre durante 2 semanas ao menos, documentada como cotidiana durante pelo menos 3 dias, acompanhada por um ou mais dos sintomas seguintes: rash evanescente, linfadenomalia generalizada, hepatoesplenomegalia, serosite	a,b,c,d
<b>Oligoartrite</b>	Artrite afetando 1 a 4 articulações nos primeiros 6 meses de doença	a,b,c,d,e
Persistente	Artrite afetando não mais de 4 articulações durante o curso da doença	
Estendida	Artrite afetando um total de mais de 4 articulações após os primeiros 6 meses de doença	
<b>Poliartrite</b>		
Fator reumatoide negativo	Artrite afetando mais de 4 articulações nos primeiros 6 meses de doença, com FR negativo	a,b,c,d,e
Fator reumatoide positivo	Artrite afetando mais de 4 articulações nos primeiros 6 meses de doença, com FR positivo em 2 ocasiões em intervalo de 3 meses	a,b,c,e
<b>Artrite associada a entesite</b>	Artrite e entesite OU artrite ou entesite com pelo menos duas das seguintes características: -dor em sacroilíacas e ou dor lombar inflamatória -presença de HLA B27 -história familiar de espondiloartrite, doença inflamatória intestinal -uveíte anterior -início em meninos com mais de 6 anos de idade	a,d,e
<b>Artrite psoriásica</b>	Artrite e psoríase OU artrite e pelo menos duas das seguintes características: -dactilite	b,c,d,e

	-anormalidades ungueais( onicólise, depressões ungueais puntiformes) -história familiar de psoríase em parente de primeiro grau	
<b>Outras artrites</b>	Artrite que não cumpre os critérios em nenhuma categoria acima ou que apresenta critérios para duas ou mais categorias acima	
a) Psoríase ou história de psoríase pessoal ou em parente de primeiro grau b) Artrite que se inicia em meninos com presença de HLA B27 após os 6 anos de idade c) Espondilite anquilosante, artrite associada a entesite, sacroileíte com doença inflamatória intestinal, síndrome de Reiter, uveíte anterior aguda ou história de uma dessas desordens em parente de primeiro grau d) Presença FR IgM em pelo menos 2 ocasiões em intervalo de 3 meses e) Presença de artrite idiopática juvenil sistêmica		



**Anexo VIII:** Termo de responsabilidade para uso de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

**Termo de Responsabilidade diante da cessão de bases de dados de Sistema de Informação gerenciado pelo Centro Estadual de Vigilância em Saúde (SINAN), da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul, que contenha dados pessoais, considerando a Lei de Acesso à Informação nº 12.527/2011 e o Decreto Presidencial que a regulamento nº 7.724/2012.**

**Concedente:** Centro Estadual de Vigilância em Saúde - CEVS/SES/RS

**Compromitente:** Instituição: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Formação profissional: \_\_\_\_\_ N° do Registro Profissional: \_\_\_\_\_

CPF: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_

N° \_\_\_\_\_ Complemento \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

Estado: \_\_\_\_\_ País: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

Telefone Comercial: ( ) \_\_\_\_\_ Celular ( ) \_\_\_\_\_

email: \_\_\_\_\_

### **Do objeto**

As bases de dados que estão sendo cedidas são do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SinanNet)

### **Das finalidades**

O COMPROMITENTE declara que as finalidades para as quais se destinam esta(s) base(s) de dados são única e exclusivamente as descritas abaixo:

\_\_\_\_\_

### **Da forma de cessão**

A cessão da(s) base(s) de dados objeto deste termo, será feita por meio de CD ou pen drive.

### **Das responsabilidades**

1. Guardar sigilo e zelar pela privacidade dos indivíduos relacionados/listados nesta(s) base(s) de dados
2. Não repassar, comercializar ou transferir a terceiros as informações individualizadas, objeto deste termo, de qualquer forma que viole o seu sigilo.
3. Não disponibilizar, emprestar ou permitir acesso de pessoas ou instituições não autorizadas a esta(s) base(s) de dados.
4. Quando da guarda da mídia eletrônica, esta deve ser realizada em local que não permita o acesso, físico ou lógico de pessoas não autorizadas.
5. Não divulgar, por qualquer meio, inclusive nos relatórios de conclusão da pesquisa, dados ou informações contendo nomes ou quaisquer outras variáveis que permitam a identificação de indivíduos ou que afetem a sua confidencialidade.
6. Utilizar as informações contidas nestas bases exclusivamente para as finalidades descritas na solicitação e aprovadas.

7. Não praticar ou permitir qualquer ação que comprometa a integridade desta(s) base(s) de dados.

8. Em caso de quebra de segurança da informação por meio de recursos de tecnologia de informação ou de outra forma, comunicar ao CEVS/SES/RS imediatamente.

O descumprimento de qualquer cláusula deste Termo de Compromisso facultará ao CEVS as providências legais cabíveis, incluindo denúncia ao Conselho de Classe a que pertence o COMPROMITENTE. O COMPROMITENTE declara estar ciente e de acordo com todas as condições constantes neste Termo de Compromisso e de sua responsabilidade legal, assumindo inteira responsabilidade pelas consequências da utilização indevida desta(s) base(s) de dados, por si ou por terceiros, da qual isenta inteiramente o CONCEDENTE.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

CEDENTE

---

COMPROMITENTE

**Anexo IX:** Termo de responsabilidade para uso de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)



GOVERNO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

**SECRETARIA DA SAÚDE  
NÚCLEO DE INFORMAÇÕES EM SAÚDE**

**TERMO DE RESPONSABILIDADE DIANTE DA CESSÃO  
DE DADOS NOMINAIS DOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO GERENCIADOS  
PELO NÚCLEO DE INFORMAÇÕES EM SAÚDE**

Pelo presente instrumento, na qualidade de usuários de dados nominais provenientes do Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM e/ou Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos - SINASC, assumimos as seguintes responsabilidades:

- a) Utilizar os dados única e exclusivamente para as finalidades descritas ao final deste documento;
- b) Guardar sigilo e zelar pela privacidade dos indivíduos relacionados/listados;
- c) Não disponibilizar, emprestar ou permitir o acesso a estes dados por pessoas ou instituições não autorizadas pelo NIS/DGTI/SES/RS;
- d) Não divulgar dados ou informações contendo o nome dos indivíduos ou outras variáveis que permitam a identificação do indivíduo e que afetem assim a confidencialidade dos dados;
- e) Publicar/divulgar somente dados quantitativos, citando a fonte da seguinte maneira: “Fonte: NIS/DGTI/SES/RS”.
- f) Não praticar ou permitir qualquer ação que comprometa a integridade dos dados;

- g) Não utilizar isoladamente as informações para tomar decisões sobre a identidade de pessoas falecidas/nascidas, para fins de suspensão de benefícios ou outros tipos de atos punitivos, sem a devida certificação desta identidade em outras fontes oficiais.

Assinatura: \_\_\_\_\_

Desta forma, nos responsabilizamos pela utilização indevida dos dados, por parte de servidores da instituição ou por terceiros.

<b>Base</b>	<b>Dados de interesse para o trabalho</b>	<b>Anos</b>
<b>( ) SIM</b> Sistema de Informação sobre Mortalidade		
<b>( ) SINASC</b> Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos		

Declaramos que os dados serão usados única e exclusivamente para as seguintes finalidades:

- 
- 
- 
- 

Descrever os aspectos metodológicos do trabalho que justifiquem a necessidade de informações de identificação individual/nominal:

- 
- 
- 

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Técnico(s) Responsável (is) pelo uso e guarda dos dados nominais solicitados:

Nome:

Instituição:

E-mail:

Telefone:

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

CPF:

\_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Anexo X:** Termo de autorização para coleta e uso de dados - Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS) referente aos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)

**TERMO DE ANUÊNCIA DO RESPONSÁVEL PELO SETOR/SERVIÇO ONDE SERÁ REALIZADA A PESQUISA.**

Ref.: Projeto de pesquisa intitulado: Incidência de Tuberculose no Estado do Rio Grande do Sul em Pacientes do Sistema Único de Saúde com Doenças Reumatológicas em uso de Anti-TNF.

Eu, Claudete Iris Kmetzsch, coordenadora da Divisão de Vigilância Epidemiológica do Centro Estadual de Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul, tenho ciência do projeto de pesquisa supracitado, proposto pelo(a) pesquisador(a) responsável LAÍSUA SNEBI SMOZA, conheço seus objetivos e a metodologia que será desenvolvida. Declaro estar ciente de que o estudo não irá interferir no fluxo normal deste serviço e que o início da pesquisa somente poderá se dar após a aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública da SES/RS, mediante parecer que poderá ser cosubstanciado, bem como que os dados coletados serão utilizados para fins únicos e específicos desta pesquisa. Declaro ainda que, desenvolvida e finalizada a pesquisa, este serviço deve receber cópia da versão final do produto gerado pelo estudo.

Porto Alegre, 21 de Julho de 2022

Assinatura do Coordenador do Serviço e Carimbo:



Claudete Kmetzsch  
ID 1257366/02  
Chefe Substituta da DVE/CEVS

**Anexo XI:** Termo de autorização de uso de dados – Núcleo de informações em Saúde – referente aos dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade

TERMO DE CIÊNCIA E AUTORIZAÇÃO DO COORDENADOR(A) DO SERVIÇO  
PARA USO DE DADOS

Eu, Barbara Rejane Machado da Cruz, Coordenador(a) do Núcleo de Informações em Saúde, conheço o protocolo de pesquisa intitulada:

**INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL EM PACIENTES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM USO DE ANTI-TNF** desenvolvida por Natália Sarzi Sartori e seu orientador responsável Rafael Mendonça da Silva Chakr, conheço seus objetivos e a metodologia que será desenvolvida. Autorizo, através deste, o acesso a dados dos sujeitos definidos, para fins exclusivos da pesquisa acima nominada, tendo a garantia da confidencialidade e privacidade quanto à identificação dos sujeitos, conforme diretrizes e normas da Resolução CNS 466/12.

  
Assinatura e Carimbo

Barbara Rejane M. da Cruz  
Chefe do NIS/DGTI/SES  
ID.: 2523653

Barbara Rejane Machado da Cruz  
Nome do Coordenador(a) do Serviço

Porto Alegre, 20 de novembro de 2017.

**Anexo XII:** Termo de autorização de uso de dados – Coordenação de Política de Assistência Farmacêutica (CPAF) – referente aos dados do Sistema de Administração de Medicamentos Especiais (AME)

**TERMO DE CIÊNCIA E AUTORIZAÇÃO DO COORDENADOR(A) DO SERVIÇO  
PARA USO DE DADOS**

Eu, ..Simone Pacheco de Amaral.., Coordenador(a) do Serviço/Responsável pela área de ..CPAF/SES/RS.., conheço o protocolo de pesquisa intitulada:

**INCIDÊNCIA DE TUBERCULOSE NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL EM PACIENTES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE COM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS EM USO DE ANTI-TNF** desenvolvida por Natália Sarzi Sartori e seu orientador responsável Rafael Mendonça da Silva Chakr, conheço seus objetivos e a metodologia que será desenvolvida. Autorizo, através deste, o acesso a dados dos sujeitos definidos, para fins exclusivos da pesquisa acima nominada, tendo a garantia da confidencialidade e privacidade quanto à identificação dos sujeitos, conforme diretrizes e normas da Resolução CNS 466/12.

  
Assinatura e carimbo

Simone Pacheco do Amaral  
Diretora Subst. da Assistência Farmacêutica  
Assistência Farmacêutica/SES-RS  
ID 2531666

Data 10 / 11 / 2017

**Anexo XIII:** Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - checklist of items that should be included in reports of observational studies

	<b>Item No</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Title and abstract</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract – <b>Pg. 61</b> (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found – <b>Pg. 61</b>
<b>Introduction</b>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported – <b>Pg. 62</b>
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses – <b>Pg. 63</b>
<b>Methods</b>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper – <b>Pg. 63-64</b>
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection – <b>Pg. 63-64</b>
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> - Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up – <b>Pg. 63-64</b> (b) <i>Cohort study</i> - For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable – <b>Pg. 64-65</b>
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group – <b>Pg. 64-65</b>
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias – <b>Pg. 63-65</b>
Study size	10	Explain how the study size was arrived at – <b>Pg. 64</b>
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why – <b>Pg. 64-65</b>
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding – <b>Pg. 64-65</b> (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions – <b>Pg. 65</b> (c) Explain how missing data were addressed – <b>Pg. 65</b> (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

**Results**

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed – <b>Pg. 65</b> (b) Give reasons for non-participation at each stage – <b>Pg. 65</b> (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders – <b>Pg. 65</b> (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest – <b>Pg. 65 and table 71</b> (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) – <b>Pg. 65</b>
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time – <b>Pg. 66 and table 72</b>
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included – <b>Pg. 66-67</b> (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized – <b>Pg. 66-67</b> (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses – <b>Pg. 66-67</b>

**Discussion**

Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives – <b>Pg. 67</b>
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias – <b>Pg. 69-70</b>
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence – <b>Pg. 67-70</b>
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results – <b>Pg-67-68</b>

**Other information**

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based – <b>Pg 70</b>
---------	----	--

