



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# 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



Claudia Leiko Yonekura<sup>a</sup>, Rene Donizeti Ribeiro Oliveira<sup>a</sup>, David C. Tilton<sup>b</sup>, Roberto Ranza<sup>c</sup>, Aline Ranzolin<sup>d</sup>, André L. Hayata<sup>e</sup>, Ângela Duarte<sup>f</sup>, Inês G. Silveira<sup>g</sup>, Hellen M. da S. de Carvalho<sup>h</sup>, Júlio C. Bertacini de Moraes<sup>i</sup>, Mirhelen Mendes de Abreu<sup>j</sup>, Valéria Valim<sup>k</sup>, Washington Bianchi<sup>l</sup>, Claiton Viegas Brenol<sup>m</sup>, Ivanio A. Pereira<sup>n</sup>, Izaías Costa<sup>o</sup>, José C. Macieira<sup>p</sup>, José R.S. Miranda<sup>q</sup>, Luiz S. Guedes-Barbosa<sup>r</sup>, Manoel B. Bertolo<sup>s</sup>, Maria Fátima Lobato da C. Sauma<sup>t</sup>, Marília B.G. Silva<sup>u</sup>, Marlene Freire<sup>v</sup>, Morton A. Scheinberg<sup>w</sup>, Roberto A. Toledo<sup>x</sup>, Sheila K.F. Oliveira<sup>y</sup>, Vander Fernandes<sup>z</sup>, Marcelo M. Pinheiro<sup>aa</sup>, Glaucio Castro<sup>ab</sup>, Walber Pinto Vieira<sup>ac</sup>, Cesar Emile Baaklini<sup>ad</sup>, Antonio Ruffino-Netto<sup>a</sup>, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro<sup>ae</sup>, Ieda Maria Magalhães Laurindo<sup>af</sup> e Paulo Louzada-Junior<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Hospital das Clínicas, Recife, PE, Brasil

<sup>e</sup> Clínica de Reumatologia de Osasco, Osasco, SP, Brasil

<sup>f</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>g</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>h</sup> Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

<sup>i</sup> Universidade de São Paulo (USP), Centro de Medicamentos de Alta Complexidade (Cedmac), São Paulo, SP, Brasil

<sup>j</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>k</sup> Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Serviço de Reumatologia, Vitória, ES, Brasil

<sup>l</sup> Universidade Estácio de Sá, Santa Casa de Misericórdia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>m</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>n</sup> Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

<sup>o</sup> Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

<sup>p</sup> Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

<sup>q</sup> Artrocenter Clínica Médica, Taubaté, SP, Brasil

<sup>r</sup> Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil

<sup>s</sup> Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

<sup>t</sup> Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

\* Autor para correspondência.

E-mail: [plouzadajr@uol.com.br](mailto:plouzadajr@uol.com.br) (P. Louzada-Junior).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2017.05.003>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>u</sup> Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

<sup>v</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

<sup>w</sup> Centro Hospitalar Abreu Sodré (AACD), São Paulo, SP, Brasil

<sup>x</sup> Faculdade de Medicina da São José do Rio Preto (Famerp), São José do Rio Preto, SP, Brasil

<sup>y</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Peuricultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>z</sup> Universidade de Cuiabá, Hospital Geral Universitário, Cuiabá, MT, Brasil

<sup>aa</sup> Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>ab</sup> Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul), Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, SC, Brasil

<sup>ac</sup> Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>ad</sup> Faculdade de Medicina de Marília (Famema), Marília, SP, Brasil

<sup>ae</sup> Universidade Estadual do Rio de Janeiro (Uerj), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>af</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 17 de agosto de 2015

Aceito em 24 de maio de 2017

On-line em 28 de junho de 2017

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Tuberculose

Biológicos

Brasil

Registro

## R E S U M O

**Objetivos:** Avaliar incidência de tuberculose e triagem para tuberculose latente em brasileiros com artrite reumatoide em uso de agentes biológicos na prática clínica.

**Pacientes e métodos:** Estudo de coorte com dados do Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas (BiobadaBrasil), de 01/2009 a 05/2013, abrangeu 1.552 tratamentos, 415 somente com drogas modificadoras do curso da doença (MMCDs) sintéticas, 942 MMCDs sintéticas em associação com anti-TNF (etanercepte, infliximabe, adalimumabe) e 195 MMCDs sintéticas em associação com outros biológicos (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe). Avaliaram-se ocorrência de tuberculose, tempo de exposição às drogas e triagem para TB. Análise estatística: teste t não pareado e teste de Fisher bicaudal;  $p < 0,05$ .

**Resultados:** O tempo de exposição dos controles foi de 981 pacientes-ano, do grupo de anti-TNF foi de 1.744 pacientes-ano (adalimumabe = 676, infliximabe = 547 e etanercepte = 521 pacientes-ano) e o de outros biológicos de 336 pacientes-ano. A incidência de TB foi de 1,01/1.000 pacientes-ano nos controles e de 2,87 pacientes-ano nos usuários de anti-TNF (adalimumabe = 4,43/1.000 pacientes-ano; etanercepte = 1,92/1.000 pacientes-ano e infliximabe = 1,82/1.000 pacientes-ano). Não houve casos de tuberculose no grupo de outros biológicos. O tempo médio de exposição até a ocorrência de tuberculose foi de 27(11) meses para o grupo anti-TNF.

**Conclusões:** A incidência de tuberculose foi maior nos usuários de MMCDs sintéticas e anti-TNF do que nos usuários de MMCDs sintéticas e de MMCDs sintéticas e biológicos não anti-TNF, e também mais tardia, sugerindo infecção durante o tratamento, e não falha na triagem.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## **Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil)**

### A B S T R A C T

**Objectives:** To assess the incidence of tuberculosis and to screen for latent tuberculosis infection among Brazilians with rheumatoid arthritis using biologics in clinical practice.

**Patients and methods:** This cohort study used data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas–BiobadaBrasil), from 01/2009 to 05/2013, encompassing 1,552 treatments, including 415 with only synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, 942 synthetic DMARDs combined with anti-tumor necrosis factor (etanercept, infliximab, adalimumab) and 195 synthetic DMARDs combined with other biologics (abatacept, rituximab and tocilizumab). The occurrence of tuberculosis and the drug exposure time were assessed, and screening for tuberculosis was performed. Statistical analysis: Unpaired t-test and Fisher's two-tailed test;  $p < 0.05$ .

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Tuberculosis

Biologics

Brazil

Registry

**Results:** The exposure times were 981 patient-years in the controls, 1744 patient-years in the anti-TNF group (adalimumab = 676, infliximab = 547 and etanercept = 521 patient-years) and 336 patient-years in the other biologics group. The incidence rates of tuberculosis were 1.01/1,000 patient-years in the controls and 2.87 patient-years among anti-TNF users (adalimumab = 4.43/1,000 patient-years; etanercept = 1.92/1,000 patient-years and infliximab = 1.82/1,000 patient-years). No cases of tuberculosis occurred in the other biologics group. The mean drug exposure time until the occurrence of TB was 27(11) months for the anti-TNF group.

**Conclusions:** The incidence of tuberculosis was higher among users of synthetic DMARDs and anti-TNF than among users of synthetic DMARDs and synthetic DMARDs and non-anti-TNF biologics and also occurred later, suggesting infection during treatment and no screening failure

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A introdução dos bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) deu início à era da terapia biológica para artrite reumatoide (AR), com inquestionável benefício para a parcela de pacientes sem resposta às drogas modificadoras do curso da doença (MMCDs),<sup>1</sup> resultou em menor progressão radiográfica e menos deformidades articulares, com melhoria da saúde global do indivíduo.<sup>2,3</sup> No Brasil, as MMCDs biológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde até 2012 eram: etanercepte (ETN), infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA), abatacepte (ABT), rituximabe (RTX) e tocilizumabe (TCZ). Além de falha terapêutica, o principal motivo para a descontinuidade do tratamento é a ocorrência de eventos adversos, entre os quais os infecciosos são os mais preocupantes, seja pela relativa frequência, seja pela gravidade.<sup>4,5</sup> O aumento da incidência de tuberculose (TB) nos usuários de anti-TNF é uma preocupação mundial, com fortes evidências que sugerem relação causal.<sup>6-8</sup>

A TB é uma doença com incidência e prevalência elevadas em todo o mundo, inclusive no Brasil. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2009 a incidência de TB no mundo foi de 9,4 milhões de casos (equivalente a 137 casos por 100.000 habitantes) e a prevalência foi de 14 milhões de casos (equivalente a 200 casos por 100.000 habitantes).<sup>9</sup> No Brasil, a incidência estimada, em 2010, foi de 37,2 casos por 100.000 habitantes.<sup>10</sup> O Brasil está entre os 22 países priorizados pela OMS, que englobam 80% da carga mundial de tuberculose, é o 19º em relação ao número de casos. O risco de TB em pacientes com AR é duas a quatro vezes maior do que o na população geral, varia de acordo com a região ou o país avaliado.<sup>11</sup> Não há estudo sobre a incidência de TB em pacientes com AR na população brasileira.

O TNF exerce um papel importante na resposta imunitária efetiva contra o *Mycobacterium tuberculosis*, aumenta a capacidade fagocítica dos macrófagos, contribui para destruição do patógeno, a formação do granuloma e a prevenção da disseminação sistêmica da infecção.<sup>5</sup> Dessa forma, o uso de anti-TNF em pacientes com AR aumenta ainda mais o risco de ocorrência de TB, que é extrapulmonar em 60% dos casos e disseminada em 26%.<sup>11</sup> Entre os anti-TNF, os anticorpos monoclonais (IFX e ADA) estão associados a maior risco para desenvolvimento de TB quando comparados com os receptores

solúveis do TNF (ETN).<sup>7,8</sup> Segundo revisão sistemática da literatura, a incidência de TB em pacientes que usaram ETN variou de 9 a 39/100.000 pacientes-ano. Já naqueles que usaram IFX e ADA variou de 95 a 215/100.000.<sup>11</sup> Gardam *et al.* sugerem que diferenças funcionais e estruturais entre os anticorpos monoclonais e os receptores solúveis possam explicar essa diferença.<sup>5</sup> O aumento da incidência de TB nos pacientes com AR em uso de biológicos não anti-TNF ainda não foi descrito de forma indubitável até o momento nos estudos clínicos pré ou pós-venda.<sup>12-14</sup>

Todo paciente que irá receber terapia biológica deve fazer pesquisa para infecção latente por tuberculose (ILT). No Brasil, a triagem é feita com radiografia de tórax e teste intradérmico com derivado proteico purificado do *M. tuberculosis* (PPD). Segundo as recomendações do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Reumatologia,<sup>15,16</sup> deve ser feita a quimioprofilaxia com isoniazida, 300 mg/dia por seis meses, quando o valor do PPD é maior ou igual a 5 mm, há alterações suspeitas de TB à radiografia, ou diante de dados clínicos e epidemiológicos sugestivos de contato (história de contato) com tuberculose.

É de grande interesse avaliar o risco de ocorrência de TB nos pacientes em uso de biológicos em todo o país e para cada doença separadamente. Apenas um estudo brasileiro mostrou aumento da incidência de TB em indivíduos em uso de anti-TNF para diversas doenças reumáticas.<sup>17</sup> Não há estudo prévio que avalie como seria feita a triagem e o tratamento de ILTB nos pacientes com AR em uso dessas medicações.

Objetivamos avaliar a incidência de TB nos pacientes com AR em uso das diversas classes de terapia biológica. Além disso, avaliaremos as incidências de TB nos pacientes em uso de cada anti-TNF separadamente, vamos compará-las com a incidência de tuberculose em pacientes com AR em uso de MMCDs sintéticas e em indivíduos da população geral.

## Pacientes e métodos

Foi feito um estudo tipo coorte em pacientes com AR que estão no Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas (BiobadaBrasil),<sup>18</sup> implantado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, com o objetivo de monitorar o uso de todas as medicações biológicas licenciadas para uso em reumatologia no país, por tempo indefinido. O período do estudo

estendeu-se de 1 de janeiro de 2009 a 31 de maio de 2013, por meio de registro *online*, com inclusão de dados demográficos e clínicos dos pacientes, dos tratamentos e dos eventos adversos de 35 centros hospitalares de todas as regiões do Brasil. Além das visitas médicas regulares, os pacientes são seguidos via contato telefônico semestral e monitoração dos prontuários médicos *in situ* anualmente.

Critérios de inclusão: ter o diagnóstico de AR (segundo os critérios de classificação do *American College of Rheumatology*, 1987)<sup>19</sup> e ter sido incluído no BiobadaBrasil de 1 de janeiro de 2009 até 31 de maio de 2013.

Critérios de exclusão: ter diagnóstico diferente de AR ou ter AR e estar em uso unicamente de antimaláricos.

Dividimos os participantes em três grupos de estudo: anti-TNF, representado por pacientes com AR em uso de MMCDs sintéticas e anti-TNF (IFX, ETN ou ADA); outros biológicos, representado por pacientes com AR em uso de MMCDs sintéticas e um biológico não anti-TNF (ABT, RTX ou TCZ); e controle, representado por pacientes com AR em uso de MMCDs sintéticas (metotrexato, leflunomida, sulfassalazina e cloroquina). Os pacientes desde grupo nunca haviam sido tratados com medicações biológicas. Não houve migração de pacientes do grupo controle para o de biológicos. Cada anti-TNF foi também avaliado isoladamente.

As variáveis estudadas foram: o número de cursos tratamentos com cada fármaco, a despeito do número de pacientes, pois diversos pacientes receberam mais de uma medicação biológica durante o período do estudo; sexo, idade, tempo de doença, ocorrência de TB, tempo de exposição às medicações, feitura de triagem para TB (teste cutâneo de PPD e radiografia de tórax) e de quimioprofilaxia, diante da suspeita ILTB. Foram considerados pacientes com suspeita ILTB aqueles com PPD  $\geq 5$  mm ou aqueles com alterações na radiografia de tórax compatíveis com TB, independentemente do valor do PPD.

A análise estatística foi feita com o teste t não pareado e o teste de Fisher bicaudal. Resultados foram considerados com significância estatística se  $p < 0,05$ .

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Processo HCRP número 7694/2009. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado para participar do presente estudo.

## Resultados

Foram avaliados 1.256 pacientes, ou 1.552 tratamentos, 415 no grupo controle, 942 no grupo anti-TNF e 195 no grupo outros biológicos. O tempo de exposição aos medicamentos foi de 981 pacientes-ano para o grupo controle, 1.744 pacientes-ano para o grupo anti-TNF e 336 pacientes-ano para o grupo outros biológicos. Entre os anti-TNF, o maior número de tratamentos (366, 39%) e o maior tempo de exposição (676 pacientes-ano) ocorreu com ADA, seguido por IFX (293, 31%; 547 pacientes-ano) e ETN ( $n=283$ , 30%; 521 pacientes-ano). Não houve diferença entre os três grupos com relação a sexo, idade e tempo de doença ( $p=0,6$ ).

Houve um caso de TB no grupo controle e cinco casos no grupo anti-TNF, com incidência, respectivamente, de

1,01/1.000 pacientes-ano e 2,86/1.000 pacientes-ano. O ADA apresentou incidência de 4,43 casos/1.000 pacientes-ano, seguido por ETN (1,92 casos/1.000 pacientes-ano) e IFX (1,82 casos/1.000 pacientes-ano). Não foram observados casos de tuberculose no grupo outros biológicos. Com relação ao grupo controle, o risco relativo (RR) de desenvolver tuberculose associada ao uso de anti-TNF foi de 2,83, esse foi maior nos indivíduos tratados com ADA (RR=4,43). A [tabela 1](#) apresenta esses dados, juntamente com os referentes à triagem e à quimioprofilaxia para a doença, pode-se observar que a positividade do PPD e a presença de alterações na radiografia de tórax não apresentaram diferença estatística entre os grupos do estudo, assim como a proporção de indivíduos que receberam a quimioprofilaxia ( $p=0,7$ ).

O caso de TB no grupo controle ocorreu após 18 meses de exposição ao tratamento com MMCDs. Nesse caso, não havia sido feita triagem ou quimioprofilaxia. O grupo anti-TNF apresentou tempo de exposição de  $27,2 \pm 11,0$  meses até a ocorrência de TB,  $22,7 \pm 10,4$  para ADA e 31 e 40 meses para ETN e IFX, respectivamente. Os desvios-padrão do ETN e IFX não foram calculados, pois somente ocorreu um caso de TB para cada um deles. Todos os pacientes haviam sido submetidos à triagem padrão, com resultado negativo. Os dados individuais dos pacientes que desenvolveram TB são apresentados na [tabela 2](#).

## Discussão

Este é o primeiro estudo feito no Brasil que avaliou os pacientes em uso de biológicos na prática clínica diária e a ocorrência de tuberculose. Além disso, apesar de triagem para ILTB ter sido feita na grande maioria dos pacientes, a incidência de TB nos pacientes com AR usuários de anti-TNF foi maior quando comparada com os pacientes que usaram MMCDs sintéticas isoladamente ou em associação com outros biológicos não anti-TNF. Desde os primeiros relatos de maior incidência de TB em usuários de anti-TNF, o tempo médio para o diagnóstico da infecção é inferior a um ano.<sup>5</sup> Vale ressaltar que neste estudo a ocorrência de TB foi tardia, indica que a maioria dos pacientes adquiriu a infecção durante o uso, e não devido à presença de TB latente não detectada pela triagem.

O Brasil é um país em desenvolvimento com muitos problemas relacionados à qualidade de vida e à saúde pública, consequências de grande desigualdade social e, portanto, de elevados níveis de pobreza. Esses fatos contribuem para aumento na prevalência de infecções oportunistas, como a TB. A prevalência e a incidência da doença no país são muito elevadas quando comparadas com as de países desenvolvidos.<sup>20</sup> Os problemas sociais podem estar implicados nas grandes diferenças entre países desenvolvidos e não desenvolvidos com relação à TB, pois o *M. tuberculosis* é universal. Em 2012, foram notificados 69 mil novos casos de TB no Brasil, proporcionaram um coeficiente de incidência de 35,2/100.000 indivíduos. O maior número absoluto de casos ocorre no Estado de São Paulo, o Estado do Rio de Janeiro apresenta o maior coeficiente de incidência. Na análise da incidência entre as capitais, Porto Alegre é a que apresenta maior coeficiente de incidência, seguida por Recife, Belém, Rio de Janeiro e Manaus.<sup>10</sup>

**Tabela 1 – Distribuição dos participantes por grupos de estudo, segundo dados demográficos, relacionados à triagem e ocorrência de tuberculose**

	Controle (n = 415)	Anti-TNF (n = 942)	ADA (n = 366)	IFX (n = 293)	ETN (n = 283)	Outros biológicos (n = 195)	p
Mulheres (%)	85,14	86,38	86,51	83,25	88,09	87,3	0,4
Idade (anos, x ± DP)	49,7 ± 12,6	49,2 ± 11,1	48,4 ± 11,8	48,6 ± 11,6	50,1 ± 11,5	51,2 ± 9,3	0,3
Tempo de doença, (meses, x ± DP)	79,9 ± 99,3	113,4 ± 98,2	112,4 ± 105,4	112,7 ± 85,1	117,1 ± 102,8	121,5 ± 98	0,5
Pacientes-ano (n)	981	1744	676	547	521	336	
Casos de TB	1	5	3	1	1	0	
Incidência de TB, casos/100.000 pacientes-ano	101	286	443	154	192	0	
Risco relativo		2,83	4,38	1,52	1,90	–	
PPD feitos n (%)	176 (42)	916 (97,2)	357 (97,5)	286 (97,6)	276 (97,5)	161 (82,5)	
PPD positivos, n (%)	28 (15,9)	108 (11,8)	37 (10,1)	30 (10,2)	41 (14,4)	27 (16,7)	0,6
RX de tórax, n (%)	241 (58)	920 (97,6)	362 (98,9)	286 (97,6)	273 (96,5)	172 (88,2)	
Alterações RX TB relacionadas, n (%)	11 (4,5)	12 (1,3)	4 (1,0)	1 (0,3)	7 (2,5)	6 (3)	
Quimioprofilaxia, n (%)	18	132 (14,0)	43(11,7)	39 (13,3)	50 (17,6)	34 (17,4)	

ADA, adalimumabe; ETN, etanercepte; IFX, infliximabe; Outros biológicos, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe; PPD; teste com derivado proteico purificado do *M. tuberculosis*; TB, tuberculose; RX; radiografia.

**Tabela 2 – Dados clínicos e laboratoriais dos seis pacientes que desenvolveram tuberculose durante o tratamento com anti-TNF**

Paciente	Grupo	Tempo de exposição (meses)	Sexo	Idade (anos)	Tempo de doença (anos)	PPD	Radiografia	Quimioprofilaxia	Apresentação da TB
1	Controle	17	M	54	2	Não feito	Não relacionado à TB	Não feita	Pulmonar
2	ADA	10	F	67	5	Negativo	Não relacionado à TB	Não feita	Disseminada
3	ADA	25	M	39	4	Negativo	Não relacionado à TB	Não feita	Pulmonar
4	ADA	30	F	48	5	Negativo	Não relacionado à TB	Não feita	Ganglionar
5	ETN	31	F	52	7	Negativo	Não relacionado à TB	Não feita	Pulmonar
6	IFX	40	F	65	20	Negativo	Não relacionado à TB	Não feita	Ganglionar

ADA, adalimumabe; ETN, etanercepte; IFX, infliximabe; PPD, teste com derivado proteico purificado do *M. tuberculosis*; TB, tuberculose.

De modo similar a outras séries, encontramos que um anti-corpo monoclonal contra o TNF representou o subgrupo com maior incidência de TB (ADA).<sup>21</sup> Os pacientes tratados com IFX apresentaram a menor incidência no grupo, o ETN foi o de valor intermediário, ao contrário do encontrado em outras séries.<sup>22,23</sup> Nenhum desses pacientes havia recebido tratamento prévio com outro anti-TNF. O grupo outros biológicos não apresentou caso da doença, um resultado também em acordo com a maioria dos dados disponíveis até o momento, os quais mostram relativa segurança dessas medicações com relação à ocorrência de TB.<sup>24,25</sup>

O risco relativo para desenvolvimento de tuberculose está aumentado entre os pacientes com AR usuários de anti-TNF, alcançou a magnitude de duas a quatro vezes quando comparado com pacientes em uso isolado de MMCDs sintéticas. Além disso, o tratamento com anti-TNF parece ser importante fator de risco para as formas extrapulmonar e disseminada de TB, como vimos em três pacientes – dois com a forma ganglionar e um com a disseminada. A ocorrência de TB extrapulmonar é maior em usuários de anti-TNF e em um país como o Brasil, onde a incidência de TB é elevada na população geral, esse

grupo deve também ser considerado prioritário no contexto de políticas de saúde pública de vigilância sanitária para o monitoramento da ocorrência da doença, especialmente nas formas extrapulmonares. Nosso estudo mostrou incidência de TB muito similar às de estudos feitos em países europeus, nos EUA e no Japão.<sup>26-28</sup> Dessa forma, a terapia anti-TNF parece eliminar o efeito das melhores condições de vida na proteção contra a ocorrência de TB, mostra que a desestabilização do granuloma é passo crucial para o elevado risco de desenvolvimento da doença nesses indivíduos.

Para o grupo de pacientes em uso de MMCDs sintéticas, a incidência de TB foi também maior que na população brasileira geral (101 vs. 37,2 casos/100.000 indivíduos-ano). Embora o evento tenha ocorrido em apenas um indivíduo, é um dado em acordo com achados de diversos países, mostra que a incidência de TB é maior nos pacientes com AR, independentemente do uso de medicações biológicas, provavelmente em parte pela doença em si e em parte pelo tratamento com MMCDs sintéticas.

A triagem para ILTB é essencial, mas tem falhado na identificação de pacientes com risco elevado de desenvolver

a doença.<sup>18,21,29</sup> A positividade do PPD na população geral brasileira varia de 25 a 35%,<sup>10</sup> mas, como esperado, a positividade para PPD no nosso estudo foi menor, variou entre 10,1% e 16,7%, pois se trata de pacientes em uso de imunossuppressores. Estudos regionais que avaliaram a positividade de PPD nos pacientes com AR antes do início de biológicos mostraram resultados semelhantes ao do nosso registro, como de 14% em Pernambuco,<sup>30</sup> 15% no Ceará<sup>31</sup> e 21% em São Paulo.<sup>32</sup>

É bem conhecida a elevada eficácia do tratamento com isoniazida nos casos de ILTB.<sup>33</sup> Assim, a definição sobre quem receberá a medicação permanece um ponto importante para discussão. É razoável inferir que o tratamento para ILTB poderia ter sido protetor em diversos pacientes que não a receberam e foram, posteriormente, diagnosticados com TB, pois nenhum paciente que recebeu a medicação desenvolveu a doença. É necessário melhorar os métodos de triagem, principalmente para os não reatores ao PPD. Cabe aqui questionar se seria pertinente incluir a pesquisa do efeito Booster no PPD<sup>34</sup> ou ainda do uso de ensaios de liberação de interferon-gama (*Interferon-gamma release assay*, IGRA) no intuito de melhorar a pesquisa da ocorrência de TB latente.<sup>29</sup> No nosso levantamento, não houve referência do uso dessas metodologias. Pode ser que alguns serviços no Brasil façam tais medidas, mas devido a dificuldades técnicas e ao custo, elas ainda não são empregadas em grande escala na prática diária.

Em nossos pacientes, todos os casos de TB ocorreram após triagem inicial negativa, em um deles a TB ocorreu em período inferior a 12 meses de tratamento, o que levantou a possibilidade de falha de triagem. No entanto, nos outros quatro pacientes com AR, a TB ocorreu depois de pelo menos 24 meses, sugeriu contato com a microbactéria durante o tratamento.

## Conclusão

Este é o primeiro estudo feito no Brasil que avaliou a ocorrência de tuberculose em pacientes em uso de biológicos na prática clínica diária, a partir do Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas (BiobadaBrasil). Ressalta-se a incidência de TB nos pacientes com AR em uso de anti-TNF e aparecimento tardio da doença. Isso indica que a maioria dos pacientes adquiriu a infecção durante o uso, e não devido à presença de ILTB não detectada pela triagem.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006;10:iii-v, 1-229.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443-50.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
- Hyrich KL1, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. British Society for Rheumatology Biologics Register Predictors of response to anti-TNF-a therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2006;45:1558-65.
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148-55.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor a-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
- Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis*. 2004;39:295-9.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Biobadaser Group 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;48:2122-7.
- Global tuberculosis control: WHO report 2010. Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf).
- Ministério da Saúde-Programa Nacional de Controle da tuberculose. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/741-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/tuberculose/11485-situacao-epidemiologica-dados>.
- Baronnet L, Barnette T, Kahn V, Lacoïn C, Richez C, Schaefferbeke T. Incidence of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78:279-84.
- Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2011;50:552-62.
- Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013;40:787-97.
- Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:87-100.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Tuberculose infecção latente: diagnóstico. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/77.pdf>.
- Da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Brazilian Society of Rheumatology 2012. Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:152-74.

17. Nobre CA, Callado MR, Lima JR, Gomes KW, Martiniano GV, Vieira WP. Tuberculosis infection in rheumatic patients with infliximab therapy: experience with 157 patients. *Rheumatol Int.* 2012;32:2769-75.
18. Tittton D, Louzada-Junior P, Guimaraes I, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:152-60.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
20. World Health Organization Global tuberculosis report 2016. World Health Organization, Geneva (2016), pp. 1-201. Disponível em: <http://www.who.int/tb/publications/global.report/en/>.
21. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl.* 2014;91:47-55.
22. Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1986-92.
23. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1884-94.
24. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) targeted biologics and recently licensed TNF- $\alpha$  inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl.* 2014;91:56-64.
25. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1872-85.
26. Goh L, Jewell T, Laversuch C, Samanta A. A systematic review of the influence of anti-TNF on infection rates in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53:501-15.
27. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; B S R B R Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register 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;69:522-8.
28. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57:756-61.
29. Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2011;38:1234-43.
30. Marques CM, Duarte ÂLBP, Lorena VMB, Souza JR, Souza W, Gomes YM<ET AL>. Attenuated response to PPD in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:121-5.
31. Callado MRM, Lima JR, Nobre CA, Vieira WP. Low prevalence of reactive PPD prior to infliximab use: comparative study on a population sample of Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:40-52.
32. Bonfiglioli KR, Ribeiro ACM, Moraes JCB, Saad CG, Souza FH, Calich AL, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:905-11.
33. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001363.
34. Salles CG, Ruffino-Netto A, Lapa-e-Silva JR, Kritski AL, Cailleaux-Cesar M, Queiroz-Mello FC, et al. The presence of a booster phenomenon among contacts of active pulmonary tuberculosis cases: a retrospective cohort. *BMC Public Health.* 2007;7:38.