

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA**

**MATHEUS FREITAS CARDOSO DE AZEVEDO**

**Tuberculose ativa em pacientes com doença inflamatória intestinal  
em um centro de referência no Brasil:  
características clínicas, desfechos e fatores de risco**

**São Paulo**

**2024**

**MATHEUS FREITAS CARDOSO DE AZEVEDO**

**Tuberculose ativa em pacientes com doença inflamatória intestinal  
em um centro de referência no Brasil:  
características clínicas, desfechos e fatores de risco**

**Versão Original**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Programa Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Dr. Adérson Omar Mourão Cintra  
Damião

**São Paulo**

**2024**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Azevedo, Matheus Freitas Cardoso de  
Tuberculose ativa em pacientes com doença  
inflamatória intestinal em um centro de referência  
no Brasil : características clínicas, desfechos e  
fatores de risco / Matheus Freitas Cardoso de  
Azevedo. -- São Paulo, 2024.  
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientador: Adérson Omar Mourão Cintra Damião.

Descritores: 1.Anti-TNF 2.Doenças inflamatórias  
intestinais 3.Tuberculose 4.Brasil  
5.Imunossupressores 6.Infecção

USP/FM/DBD-002/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# DEDICATÓRIA

---

---

Aos meus pais, **Wigberto Cunha Azevedo** e **Helita Regina Freitas Cardoso de Azevedo**, agradeço por todos os ensinamentos, amor, carinho e incentivo. Não poderia ter melhores mentores, vocês são meu alicerce e proporcionaram todas as minhas conquistas ao longo dessa vida.

Ao meu irmão, **Diogo Freitas Cardoso de Azevedo**, pelo exemplo de profissional competente e dedicado aos seus pacientes e pelo orgulho e confiança que sempre teve por mim.

A minha esposa, **Amanda Lagreca Venys de Azevedo**, que sempre me apoiou com muito amor e paciência, estando ao meu lado em todos os momentos dessa jornada. Me orgulho da mulher, médica e mãe!

A minha filha, **Maitê Venys de Azevedo**, minha fonte de inspiração, meu maior tesouro!

As minhas avós, **Gildete Cunha Azevedo** (*in memoriam*) e **Edvaldina Freitas Cardoso** por sempre terem me incentivado e acreditado no meu sucesso.

A meus familiares, sogros, amigos e pacientes que me apoiaram e celebraram meu crescimento profissional.

## AGRADECIMENTOS

---

---

Agradeço a **Deus** por me proporcionar a conclusão desse projeto e ter guiado meus passos ao longo dessa trajetória.

Meus sinceros agradecimentos ao meu amigo e professor orientador **Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damião**, por todos os ensinamentos e por ser um exemplo de pessoa e profissional.

Agradeço ao **Dr. Andre Zonetti Arruda Leite** e ao **Dr. Aytan Miranda Sipahi** pelos ensinamentos, amizade e pela oportunidade que me proporcionaram como médico assistente do grupo de intestino do HCFMUSP.

A minha amiga **Dra. Natália Sousa Freitas Queiroz** por todo incentivo, amizade e ajuda no projeto. Aos amigos e médicos do ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP, especialmente **Camilla de Almeida Martins, Karoline Soares Garcia, Alexandre Sousa Carlos, Jane Oba** e **Luísa Leite Barros** pela colaboração na realização da tese. Ao ex-residente de gastroenterologia do HCFMUSP, **Filipe Fernandes Justos** pela ajuda na coleta dos dados.

Agradeço a enfermeira **Patrícia Momoyo Yoshimura Zitelli** pela grande ajuda no início do projeto. Aos funcionários da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP, especialmente a **Rosemeire Micheletti, Fátima Gomes** e **Cláudia Arruda** agradeço a amizade, prestatividade e carinho que sempre tiveram comigo.

Gratidão aos **professores** do HCFMUSP que participaram dessa jornada, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço ao HCFMUSP por ter me proporcionado muitos aprendizados e ser a minha “segunda casa” ao longo dos últimos 13 anos.

Enfim, agradeço a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, durante a minha trajetória pessoal e profissional.

## RESUMO

---

---

Azevedo MFC. Tuberculose ativa em pacientes com doença inflamatória intestinal em um centro de referência no Brasil: características clínicas, desfechos e fatores de risco [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

**Introdução:** Os fármacos anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) são a terapia mais utilizada para o tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) moderada a grave nos últimos 25 anos no mundo. Entretanto, tais medicamentos estão associados a infecções oportunistas graves, como a tuberculose (TB). O Brasil está entre os 30 países com maior incidência de TB no mundo. Este estudo teve como objetivo identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de TB ativa e descrever características clínicas e desfechos em pacientes com DII acompanhados em um centro de referência terciário no Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo de caso-controle entre janeiro de 2010 e dezembro de 2021. Os casos de TB ativa em pacientes com DII foram pareados aleatoriamente 1:3 com controles (pacientes com DII sem história prévia de TB ativa) de acordo com sexo, idade e tipo de DII. **Resultados:** Foram identificados 38 (2,2%) casos de TB em 1.760 pacientes em acompanhamento regular em nossos ambulatórios. Dos 152 pacientes incluídos na análise (casos e controles), 96 (63,2%) eram do sexo masculino e 124 (81,6%) apresentavam doença de Crohn. A mediana da idade no momento do diagnóstico de TB foi de 39,5 (intervalo interquartil [IQR] 30,8-56,3). Metade dos casos de TB foi disseminada (50%). Ao todo, 36 pacientes que desenvolveram TB (94,7%) estavam sendo tratados com medicamentos imunossupressores. Desses, 31 (86,1%) faziam uso de anti-TNF. O diagnóstico de TB ocorreu em uma mediana de 32 meses após a primeira dose do anti-TNF (IQR 7–84). Na análise multivariada, idade ao diagnóstico da DII e terapia anti-TNF foram significativamente associadas ao desenvolvimento de tuberculose ( $p < 0,05$ ). Após o tratamento da TB, 20 (52,7%) pacientes receberam terapia anti-TNF e apenas um desenvolveu reinfecção por tuberculose dez anos após a primeira infecção. **Conclusões:** A TB continua sendo um problema de saúde significativo em pacientes com DII em regiões endêmicas, especialmente naqueles tratados com agentes anti-TNF. A maioria dos casos ocorre após longo período da terapia, sugerindo uma nova infecção. A reintrodução de anti-TNFs após o tratamento antituberculose parece segura. Esses dados destacam a importância da triagem e monitoramento dos pacientes com DII que vivem em áreas endêmicas de TB.

**Palavras-chave:** Anti-TNF. Doenças inflamatórias intestinais. Tuberculose. Brasil. Imunossupressores. Infecção.

## ABSTRACT

---

---

Azevedo MFC. Active tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease at a reference center in Brazil: risk factors, outcomes, and clinical features [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

**Background/Aims:** Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) drugs have been the mainstay therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease (IBD) over the past 25 years in the world. Nevertheless, these drugs are associated with serious opportunistic infections, like tuberculosis (TB). Brazil is ranked among the 30 countries with the highest incidence of TB in the world. This study aimed at identifying risk factors for the development of active tuberculosis and describing clinical characteristics and outcomes in IBD patients followed at a tertiary referral center in Brazil. **Methods:** We conducted a retrospective case-control study between January 2010 and December 2021. Active TB cases in IBD patients were randomly matched 1:3 to controls (IBD patients with no previous history of active TB) according to gender, age, and type of IBD. **Results:** A total of 38 (2.2%) cases of TB were identified from 1,760 patients under regular follow-ups at our outpatient clinics. Of the 152 patients included in the analysis (cases and controls), 96 (63.2%) were male, and 124 (81.6%) had Crohn’s disease. Median age at TB diagnosis was 39.5 (interquartile range [IQR] 30.8-56.3). Half of the active TB cases were disseminated (50%). Overall, 36 patients with TB (94.7%) were using immunosuppressive medications. Of those, 31 (86.1%) were under anti-TNF drugs. Diagnosis of TB occurred at a median of 32 months after the first dose of anti-TNF (IQR 7–84). In the multivariate analysis, age at IBD diagnosis and anti-TNF therapy were significantly associated with the development of TB ( $p < 0.05$ ). After the TB treatment, 20 (52.7%) patients received anti-TNF therapy, and only one developed “de novo” tuberculosis ten years after the first infection. **Conclusions:** TB remains a significant health problem in IBD patients from endemic regions, especially those treated with anti-TNF agents. Most cases occur after long-term therapy, suggesting a new infection. The reintroduction of anti-TNFs agents after the anti-tuberculosis treatment seems safe. These data highlight the importance of TB screening and monitoring in IBD patients living in endemic areas.

**Keywords:** Anti-TNF. Inflammatory bowel diseases. Tuberculosis. Brazil. Immunosuppressives. Infection.

# LISTAS

---

---

## FIGURAS

- Figura 1 -** Variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com doença inflamatória intestinal incluídos no estudo .....35
- Figura 2 -** Fluxograma dos pacientes com doença inflamatória intestinal incluídos no estudo.....40

## TABELAS

- Tabela 1 -** Biológicos e pequenas moléculas aprovadas para tratamento da DII no Brasil.....16
- Tabela 2 -** Risco de infecções e terapia imunossupressora nas DII.....19
- Tabela 3 -** Características dos principais estudos publicados sobre TB ativa e DII .....30
- Tabela 4 -** Características clínicas e demográficas basais dos grupos casos e controles .....41
- Tabela 5 -** Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento da DII de pacientes com tuberculose ativa.....44
- Tabela 6 -** Análise univariada e multivariada dos fatores associados ao desenvolvimento de tuberculose ativa .....48
- Tabela 7 -** Características relacionadas ao tratamento da DII de pacientes no grupo controle .....64
- Tabela 8 -** Características dos principais estudos publicados sobre TB ativa e DII, incluindo o presente estudo.....65

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AZA	Azatioprina
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
EBV	Epstein-Barr
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
GETAID	Grupo de Estudos Terapêuticos em Doenças Inflamatórias Digestivas
GETECCU	Grupo de Trabalho Espanhol em Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBM-SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
IC	Intervalo de confiança
IGRA	Ensaio de liberação de interferon- $\gamma$
IL	Interleucina
ILTB	Infecção latente da Tuberculose
IMID	Doenças Inflamatórias Imunomediadas
IMS	Imunossupressor
IO	Infecções oportunistas
IOIBD	Organização Internacional para o Estudo das Doenças Inflamatórias Intestinais
IQR	Intervalo interquartil
JAK	Janus quinase
MTX	Metotrexato
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	Proteína C-reativa
PPD	Derivado Proteico Purificado

RCU	Retocolite Ulcerativa
RR	<i>Risk ratio</i>
STRIDE	<i>Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TREAT	<i>The Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool</i>
TT	Teste Tuberculínico
UST	Ustequinumabe
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VDZ	Vedolizumabe

## SÍMBOLOS

%	porcentagem
/	divisão
<	menor que
>	maior que
=	igual
+	associação
++	forte associação
-	ausência de associação
$\pm$	possível associação
$\leq$	menor ou igual
$\geq$	maior ou igual
n	número
&	não é possível estimar

# SUMÁRIO

---

---

1 INTRODUÇÃO .....	11
1.1 Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) .....	12
1.1.1 Características e epidemiologia.....	12
1.1.2 Tratamento atual das DII .....	14
1.1.3 DII e infecções.....	17
1.2 Tuberculose .....	19
1.2.1 Tuberculose no Brasil e no mundo .....	19
1.2.2 Tuberculose nas DII.....	21
1.2.2.1 Triagem para tuberculose nas DII .....	21
1.2.2.2 TB ativa e DII.....	24
2 OBJETIVOS .....	31
3 MÉTODOS .....	33
3.1 População do estudo.....	34
3.2 Análise estatística.....	36
3.3 Aspectos éticos.....	36
4 RESULTADOS .....	38
4.1 Características demográficas e clínicas dos pacientes com DII.....	39
4.2 Características clínicas da tuberculose.....	42
4.3 Desfechos .....	45
4.4 O curso da DII após o tratamento da TB e o retratamento com anti-TNF .....	46
4.5 Fatores de risco para tuberculose ativa .....	47
5 DISCUSSÃO .....	49
6 CONCLUSÕES .....	61
7 ANEXOS .....	63
Anexo A – Tabela 7 - Características relacionadas ao tratamento da DII de pacientes no grupo controle .....	64
Tabela 8 - Características dos principais estudos publicados sobre TB ativa e DII, incluindo o presente estudo.....	65
Anexo B - Aprovação CAPPESQ.....	66
Anexo C - Artigo publicado.....	71
8 REFERÊNCIAS .....	84

# **1 Introdução**

---

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS (DII)

### 1.1.1 Características e epidemiologia

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por inflamação crônica, de caráter recidivante, que resultam de uma resposta imunológica inapropriada, em indivíduos geneticamente suscetíveis, englobando essencialmente duas formas de apresentação: a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) <sup>(1-4)</sup>.

A DC pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal da boca ao ânus, o processo inflamatório caracteristicamente atinge todas as camadas do intestino (inflamação transmural), de forma segmentar ou salteada, com frequente comprometimento da região ileal ou ileocecal. As ulcerações tendem a ser profundas, serpiginosas, com áreas de mucosa normal adjacentes e aspecto em paralelepípedo (“cobblestone”). Um marcador histológico é o granuloma epitelióide não caseoso. Até metade dos pacientes podem evoluir com complicações, como estenoses e/ou fístulas, durante a história natural da doença <sup>(1,3)</sup>.

A inflamação da RCU é restrita à mucosa e, eventualmente, submucosa, geralmente inicia-se no reto e se estende em um padrão simétrico e contínuo de forma ascendente, envolvendo parte ou a totalidade dos cólons. A RCU é classificada de acordo com o segmento envolvido: proctite (apenas reto), colite esquerda (além do reto, estendendo-se até a flexura esplênica) e pancolite (além da flexura esplênica) <sup>(1,4)</sup>.

As DII podem acometer indivíduos de ambos os sexos em qualquer faixa etária, porém, incide predominantemente entre os 20 e 40 anos de idade, com forte impacto na qualidade de vida, na atividade social, laboral e econômica <sup>(1)</sup>. A incidência e a prevalência das DII tendem a ser maiores em sociedades industrializadas e mais desenvolvidas, como os países da Europa ocidental, América do Norte e Oceania, onde a prevalência ultrapassa 0,3% da população <sup>(5)</sup>. Entretanto, no século 21, a incidência da DC e RCU parece ter atingido um platô no mundo ocidental <sup>(6)</sup>.

A prevalência das DII em continentes como a Ásia, África e América do Sul, tradicionalmente, sempre foi considerada baixa; no entanto, a acelerada ocidentalização e industrialização dessas regiões tem gerado aumento progressivo na prevalência das DII <sup>(5)</sup>. Estudo com base populacional na América Latina e no Caribe demonstrou incidência crescente das DII, incluindo o Brasil <sup>(5)</sup>. O mesmo estudo demonstrou que a prevalência da DC no Brasil aumentou de 0,24 por 10<sup>5</sup> pessoas (1986-1990) para 24,1 (2014) e a prevalência da RCU aumentou de 0,99 para 14,1 durante o mesmo período.

Recentemente, Quaresma *et al.* com base nos dados nacionais do DATASUS, constataram que a incidência da DC está diminuindo, enquanto a da RCU está aumentando, levando à estabilização da incidência da DII, de 2012 a 2020, no Brasil. Não obstante, a prevalência de DII tem aumentado, atingindo 0,1% dos brasileiros em 2020 <sup>(7)</sup>. A prevalência foi maior nas regiões sul e sudeste do Brasil, sendo que no estado de São Paulo foi registrada a maior prevalência da DII com 183 casos por 10<sup>5</sup> habitantes. Outros quatro estados ultrapassaram a barreira dos 100 casos por 10<sup>5</sup> habitantes, a saber: Paraná (173), Santa Catarina (148), Distrito Federal (113) e

Espírito Santo (112) <sup>(7)</sup>. Tais cifras estabelecem a DII como uma questão de saúde pública em certas regiões do Brasil.

### **1.1.2 Tratamento atual das Doenças Inflamatórias Intestinais**

As DII são doenças heterogêneas, alguns pacientes apresentam um curso leve enquanto outros uma doença grave e incapacitante desde o seu princípio. Portanto, é de suma importância identificar aqueles pacientes que apresentem fatores preditivos de curso mais grave e desfavorável desde o início dos sintomas. Além disso, sabe-se que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado em sua fase inicial, em que predomina a inflamação, impactam positivamente o prognóstico e, potencialmente, podem modificar a história natural da doença, evitando assim possíveis complicações <sup>(3,4,8)</sup>.

Na DC, alguns fatores parecem associar-se com maior gravidade e mau prognóstico, tais como: pacientes jovens no momento do diagnóstico, tabagismo, presença de lesões anais/perianais complexas, necessidade inicial de corticosteroides, envolvimento extenso do intestino delgado e lesões endoscópicas graves (úlceras profundas) <sup>(3,9)</sup>.

Assim como na DC, alguns fatores estão associados a prognóstico desfavorável na RCU: pacientes jovens, envolvimento pancolônico, atividade endoscópica intensa (ulcerações), necessidade de hospitalização, hipoalbuminemia, proteína C-reativa elevada <sup>(4,10)</sup>.

Os objetivos terapêuticos nas DII integram um processo dinâmico que evoluiu muito nos últimos anos. Historicamente, os pacientes eram tratados com base apenas nos sintomas <sup>(8)</sup>. Em abril de 2015, um grupo de especialistas internacionais em DII, estabelecido pela Organização Internacional para o Estudo das Doenças Inflamatórias

Intestinais (IOIBD), elaboraram recomendações definidas por alvos terapêuticos no intuito de facilitar a tomada de decisões na prática clínica diária (estratégia “treat-to-target”), orientando a necessidade do monitoramento regular e otimização ou mudança da terapia até o objetivo ser alcançado (STRIDE-I) <sup>(11)</sup>. De acordo com a estratégia “treat-to-target”, os objetivos do tratamento vão além do simples controle dos sintomas, deve-se buscar o controle sustentado da inflamação, por meio da cicatrização endoscópica <sup>(11)</sup>.

Em 2021, o mesmo grupo publicou 13 recomendações atualizadas para o monitoramento e tratamento da DII, tanto em adultos quanto em pacientes pediátricos (STRIDE-II) <sup>(12)</sup>. O STRIDE-II definiu resposta clínica como alvo terapêutico a ser atingidos em curto prazo. A remissão clínica, bem como normalização da proteína C-reativa (PCR) e redução da calprotectina fecal para uma faixa aceitável (menor que 250 µg/g) foram também definidas como objetivos de tratamento em médio prazo. O restabelecimento da qualidade de vida e a ausência de incapacidade foram acrescentadas à cicatrização endoscópica como metas a serem alcançadas em longo prazo. Nos pacientes pediátricos, a restauração do crescimento normal deve ser alvo terapêutico. Além disso, remissão transmural na DC e histológica na RCU foram reconhecidas como medidas adjuvantes importantes, mas não foram endossadas como alvos formais de tratamento <sup>(12)</sup>.

O arsenal terapêutico atual da DII compreende as terapias convencionais (corticosteroides, imunossupressores orais e aminossalicilatos orais e tópicos), terapias biológicas (anti-fator de necrose tumoral, anti-integrinas, anti-interleucinas) e pequenas moléculas para uso oral (inibidores da Janus quinase - JAK) <sup>(13)</sup>.

De forma geral, para tratamento da DII leve a moderada, recomenda-se a terapia convencional <sup>(13)</sup>. Na falha da terapia convencional, alguma contraindicação ou efeito colateral a essa terapia, ou na presença de fatores relacionados a prognóstico mais grave da DII, a terapia avançada (biológicos ou pequenas moléculas) está indicada. Deve-se ressaltar que os aminossalicilatos, em geral, não são recomendados para o tratamento da DC, em virtude do seu baixo potencial de benefício <sup>(9,10,14)</sup>.

Na Tabela 1, estão listados todos os imunobiológicos e pequena molécula (tofacitinibe) aprovados, atualmente, para o tratamento da DII no Brasil, suas respectivas indicações e seus principais mecanismos de ação. Boa parte das medicações para DII é disponibilizada gratuitamente pelo governo federal no programa de medicações de alto custo.

**Tabela 1** - Biológicos e pequenas moléculas aprovadas para tratamento da DII no Brasil

<b>Medicamentos</b>	<b>RCU</b>	<b>Crohn</b>	<b>Mecanismos de ação</b>
Infliximabe	Sim	Sim	anti-TNF
Adalimumabe	Sim	Sim	anti-TNF
Golimumabe	Sim	Não	anti-TNF
Certolizumabe	Não	Sim	anti-TNF
Vedolizumabe	Sim	Sim	anti-integrina
Ustequinumabe	Sim	Sim	anti-IL-12/IL-23
Tofacitinibe	Sim	Não	inibidor da JAK

### 1.1.3 Doenças Inflamatórias Intestinais e infecções

Diante do aumento do arsenal terapêutico disponível para o tratamento das DII nos últimos anos, as preocupações com a segurança e os efeitos colaterais das principais terapias imunossupressoras tem sido cada vez mais comuns na prática clínica <sup>(15)</sup>.

O risco de infecções, doenças malignas, imunogenicidade e de distúrbios metabólicos podem variar com diferentes opções de tratamento. O perfil de segurança e os efeitos adversos devem ser ponderados juntamente com a eficácia de cada droga durante a escolha de uma terapia específica (fator risco-benefício). Além disso, deve-se levar em consideração as características do próprio paciente (ex., idade, comorbidades) e da sua DII de base (ex., gravidade, prognóstico) <sup>(15)</sup>.

As DII e seus tratamentos, particularmente aqueles com drogas imunossupressoras, aumentam o risco de infecções. No entanto, ao promover a cicatrização da mucosa, esses agentes, potencialmente, podem reduzir os riscos de infecções relacionadas à própria atividade da doença <sup>(16,17)</sup>.

O risco de infecção pode ser dividido entre o que é externo ao paciente (terapia imunomoduladora, exposição a patógenos, ou agrupamento geográfico) e aquele que é inerente ao paciente (idade, comorbidade, atividade da doença e desnutrição) <sup>(18)</sup>.

As infecções devem ser estratificadas de acordo com a gravidade. Infecções graves são geralmente definidas como infecções que requerem hospitalização, geram incapacidade ou necessitam de antibióticos intravenosos <sup>(16,19)</sup>. Infecções oportunistas (IO) são infecções causadas por microrganismos que se aproveitam de uma deficiência imunológica e acabam gerando doenças. Por outro lado, no caso de imunocompetência, as IO não ocorreriam ou aconteceriam de forma leve <sup>(16)</sup>.

Entre a população com DII, a taxa de incidência de infecções graves varia entre 10 e 100 por 1000 pessoas-ano, o que é mais de 10 vezes maior que a das IO <sup>(20,21)</sup>. A taxa de mortalidade é de aproximadamente 4% entre os pacientes com infecções graves <sup>(21)</sup>.

Geralmente, as infecções graves relacionadas à atividade inflamatória exacerbada e descontrolada das DII são mais frequentes do que as atribuídas apenas às terapias imunossupressoras. Ademais, a atividade da doença também pode levar à desnutrição, que também é importante fator de risco para infecções <sup>(19)</sup>. A idade é um dos fatores de risco mais relevantes para infecções, com taxas de incidência 2 a 3 vezes maiores de infecções graves e taxas de mortalidade mais altas (10%) em pacientes com 65 anos ou mais em comparação com os mais jovens <sup>(19,22)</sup>.

A terapia com anticorpos neutralizantes contra o fator de necrose tumoral-alfa (anti-TNFs) revolucionou o tratamento das DII. Foi demonstrado, de forma convincente, que esses agentes induzem remissão clínica, endoscópica e reduzem a necessidade de corticosteroides <sup>(23)</sup>. O TNF é gerado por macrófagos e células T ativadas, exercendo função primordial na imunidade celular, na diferenciação de monócitos em macrófagos, no recrutamento de neutrófilos e na formação de granulomas mediante alguns estímulos <sup>(24)</sup>.

Embora a inibição do TNF diminua a resposta inflamatória exacerbada nas DII, pode, por sua vez, reduzir a eficácia do sistema imunológico do hospedeiro contra infecções. Isso pode ser particularmente verdadeiro para patógenos intracelulares, como micobactérias, fungos e infecções virais crônicas <sup>(24)</sup>.

Em relação às novas terapias, dados de ensaios clínicos randomizados, até o momento, não sugerem aumento do risco de infecções com vedolizumabe, exceto por

uma tendência ao aumento da incidência de infecções por *Clostridioides difficile*, dado este que requer maiores evidências científicas, especialmente a partir de dados de mundo real <sup>(25)</sup>. Não há também, até o momento, aumento do risco de infecções relacionadas ao uso do uestequinumabe nas DII, concordante com os dados dos estudos de psoríase, apesar da posologia da medicação ser menor do que a empregada nas DII <sup>(15,26)</sup>. Em contrapartida, a exposição aos inibidores da Janus quinase (JAK) está associada a um risco aumentado de diversas infecções, principalmente herpes zoster <sup>(15)</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2** - Risco de infecções e terapia imunossupressora nas DII

Terapia imunossupressora	Infecções	Infecções oportunistas
Anti-TNFs	+	++
Anti-TNFs e tiopurinas (combo)	++	++
Tiopurinas	+	++
Vedolizumabe	+/-	-
Ustequinumabe	+/-	-
Tofacitinibe	+	+

++: forte associação; +: associação; +/-: possível associação; -: ausência de associação  
 FONTE: Adaptado de Queiroz NSF, Regueiro M. Curr Opin Gastroenterol. 2020 <sup>(15)</sup>

## 1.2 TUBERCULOSE

### 1.2.1 Tuberculose no Brasil e no mundo

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa caracterizada por gerar elevada morbimortalidade em todo o mundo <sup>(27)</sup>. A TB foi a principal causa de morte por um único agente infeccioso até a pandemia do coronavírus <sup>(28)</sup>. Vale salientar que a TB é uma enfermidade potencialmente curável e passível de medidas de prevenção. Pode

ser causada por sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedie* *M. caprae*. Entretanto, do ponto de vista de saúde pública, a espécie mais importante é a *M. tuberculosis* <sup>(27)</sup>.

Globalmente, a taxa de incidência de TB vem caindo nos últimos anos, mas não rápido o suficiente para atingir a meta da OMS, que seria uma redução de 20% entre 2015 e 2020. Mundialmente, a redução cumulativa de 2015 a 2019 foi de 9% (de 142 para 130 novos casos por 100.000 habitantes), incluindo uma redução de 2,3% entre 2018 e 2019 <sup>(29)</sup>.

O Brasil está entre os 30 países com maior incidência de TB no mundo e, em 2022, a taxa de incidência foi de 36,3 casos/100.000 habitantes <sup>(30)</sup>. Na Assembleia Mundial da Saúde no ano de 2014, na sede da OMS em Genebra, o Brasil foi o principal proponente de uma nova estratégia global de combate a doença, chamada de “estratégia fim da tuberculose” <sup>(31)</sup>. O Brasil tem destaque ainda por sua participação no BRICS (bloco formado por Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul), cujos países somam cerca de 50% dos casos de tuberculose no mundo <sup>(27,29)</sup>.

O *M. tuberculosis*, apesar de ser considerado um patógeno pulmonar, pode causar doença em qualquer órgão ou sistema <sup>(27)</sup>. Outrossim, a TB pode apresentar-se clinicamente sob várias formas, desde infecção assintomática até doença grave com elevada morbimortalidade <sup>(32)</sup>.

Os pacientes com TB são classificados, na prática, como portadores de infecção latente (ILTb), caracteristicamente assintomática e não transmissível; ou doença ativa, que costuma ser transmissível (na forma pulmonar) e na qual o diagnóstico baseia-se

na identificação do bacilo em secreções corpóreas, em exames histológicos, de cultura ou de biologia molecular <sup>(27)</sup>.

A exposição ao *M. tuberculosis* pode resultar na eliminação do patógeno, seja por resposta imune inata ou imunidade adquirida de linfócitos T. Se o patógeno não for eliminado, persistirá em estado quiescente ou latente que pode ser detectado por meio de teste tuberculínico (TT) reagente ou resultado do ensaio de liberação de interferon- $\gamma$  (IGRA) positivo, configurando uma ILTB <sup>(27,32)</sup>. De forma geral, cerca de 10% das pessoas que são infectadas pelo *M. tuberculosis* adoecem, 5% nos dois primeiros anos pós-infecção e 5% ao longo da vida, principalmente diante de situações que reduzem a imunidade <sup>(27,32)</sup>. A reinfecção pode ocorrer se a pessoa tiver uma nova exposição, sendo mais comum em áreas onde a prevalência da doença é alta.

Os principais sintomas da TB ativa são febre, fadiga, falta de apetite e perda de peso; aqueles com doença pulmonar podem apresentar tosse crônica e hemoptise. Eventualmente, alguns pacientes com doença ativa, podem apresentar-se assintomáticos, sendo definidos como portadores de tuberculose subclínica <sup>(32)</sup>.

## **1.2.2 Tuberculose nas Doenças Inflamatórias Intestinais**

### **1.2.2.1 Triagem para tuberculose na DII**

Estima-se que cerca de um terço da população mundial esteja infectada pelo *M. tuberculosis* <sup>(33)</sup>. Destes indivíduos infectados, como mencionado acima, 10% desenvolverão TB ativa e os 90% restantes terão uma infecção latente (ILTB), caracterizada pela presença de resposta imune contra o *M. tuberculosis*, apesar da ausência de sinais ou sintomas de TB <sup>(34)</sup>.

A ILTB pode progredir para TB ativa se houver um desequilíbrio na regulação imunológica do hospedeiro causado por diversos cenários, incluindo infecção pelo HIV, desnutrição, malignidade ou tratamento com agentes imunossupressores, como os anti-TNFs<sup>(27,34)</sup>. O TNF- $\alpha$  desempenha papel central na defesa do hospedeiro contra o *M. tuberculosis*, principalmente na formação e manutenção dos granulomas, limitando a disseminação da infecção. Portanto, a inibição do TNF- $\alpha$  pode aumentar a suscetibilidade e acelerar a reativação da ILTB<sup>(34)</sup>.

Apesar de grande parte da população mundial estar infectada pelo *M. tuberculosis*, não há indicação de investigação indiscriminada de ILTB. Essa investigação é indicada somente em populações de risco que potencialmente se beneficiarão de um tratamento específico<sup>(27)</sup>.

Diante do risco de reativação de ILTB, recomenda-se triagem de rotina para TB antes do início do tratamento com imunossupressores e/ou imunobiológicos nos pacientes com DII<sup>(35)</sup>. O rastreamento deve incluir histórico de tratamento prévio de TB, exposição prévia a pacientes com TB, radiografia de tórax e teste tuberculínico (TT) e/ou ensaios de liberação do interferon-gama (IGRA)<sup>(18,36,37)</sup>. Existem variações locais no que diz respeito às recomendações para a utilização dessas modalidades de testes<sup>(18,34,36-38)</sup>.

O diagnóstico de ILTB pode ser difícil, especialmente em indivíduos imunocomprometidos ou com DII em atividade<sup>(39)</sup>. O TT é um teste *in vivo* que avalia a resposta de hipersensibilidade tardia após inoculação intradérmica de derivado de proteína purificado (PPD) do *M. tuberculosis* para medir resposta imune celular a esses antígenos. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD-RT 23. Uma endureção cutânea maior ou igual a 5 mm observada em 48 a 72 horas após a inoculação é considerada

reação positiva, podendo ser estendida para 96 horas caso o paciente falte à leitura na data agendada. A especificidade do TT diminui se houver exposição a micobactérias não tuberculose e vacinação com BCG; no entanto, para vacinações de BCG na infância, seu impacto no TT é limitado após 10 anos ou mais. A sensibilidade do TT é de 77%, isto é, reações falso-negativas (indivíduo com TT negativo e com ILTB) podem ocorrer em até 23% dos casos, principalmente em idosos, imunossuprimidos (ex., sob uso de corticosteroides), desnutridos, diabéticos, gestantes e portadores de doenças renais crônicas <sup>(27)</sup>.

Os testes IGRA foram desenvolvidos como alternativa diagnóstica para detecção de ILTB. No Brasil, o teste QuantiFERON®-TB Gold é o mais disponível e quantifica, por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA), os níveis de interferon-gama liberado pelas células T de memória após estimulação com os antígenos específicos do *M. tuberculosis* <sup>(27,40)</sup>.

As principais vantagens do IGRA em relação ao TT são: a) não ser influenciado pela vacinação prévia com BCG; b) ser menos influenciado por infecção prévia por micobactérias não tuberculosas, o que lhe confere elevada especificidade diagnóstica. Além disso, a interpretação do resultado não está sujeita ao viés do leitor e não é necessário retorno dos pacientes para a leitura do teste. Entre as desvantagens, destacam-se o custo elevado comparado ao TT, a necessidade de se realizar a coleta de sangue e a frequência de resultados indeterminados <sup>(18,27,40)</sup>. Em geral, nem o IGRA e nem o TT são altamente sensíveis para o diagnóstico de ILTB <sup>(18,27,40)</sup>.

As diretrizes dos principais *guidelines* em DII recomendam que os pacientes com ILTB recebam quimioprofilaxia, que deve ser iniciada pelo menos 4 semanas antes do tratamento com imunobiológicos <sup>(18)</sup>. Dados recentes sugerem que a

combinação de triagem rigorosa de ILTB e quimioprofilaxia diminuiu significativamente o risco de reativação da tuberculose em países endêmicos <sup>(41)</sup>.

### 1.2.2.2 Tuberculose ativa e DII

A terapia anti-TNF iniciou uma nova era no tratamento das DII e impactou o conceito de remissão que migrou do controle sintomático apenas para o conceito de remissão profunda e o possível clareamento da doença (“*disease clearance*”). Além disso, os medicamentos anti-TNF reduziram as taxas de cirurgia, hospitalização e incapacidade, melhorando a qualidade de vida dos pacientes <sup>(23)</sup>.

No Brasil, assim como em outras áreas do mundo, houve um aumento da utilização de terapia anti-TNF em pacientes com DC de 29,6% (2005-2012) para 43,4% (2013/2014) <sup>(5)</sup>. Contudo, preocupações sobre a segurança da terapia anti-TNF permanecem na prática clínica, pois tal terapia associa-se a um risco aumentado de infecções graves e oportunistas, especialmente TB <sup>(18)</sup>. Desde sua aprovação para o tratamento das DII, a incidência de TB ativa aumentou significativamente em toda América do Norte e Europa <sup>(42)</sup>.

Os casos de TB ativa podem ocorrer dentro de poucos meses após o início da terapia anti-TNF, sugerindo reativação de ILTB; todavia, casos tardios consistentes com novas infecções também foram relatados <sup>(42)</sup>. A incidência de TB em pacientes com DII que recebem terapia anti-TNF pode variar dependendo da prevalência da doença na população específica, do agente anti-TNF e das características da doença subjacente <sup>(43)</sup>. Por outro lado, a incidência de TB diminuiu acentuadamente devido ao rastreamento e tratamento da ILTB em pacientes expostos à terapia biológica <sup>(44)</sup>.

Mesmo na era pré-terapia anti-TNF observou-se maior incidência de TB em pacientes portadores de DII. Aberra *et al.* realizaram estudo de coorte retrospectivo com banco de dados do Reino Unido entre janeiro de 1988 e outubro de 1997. Pacientes com diagnóstico de DII, com um mínimo de 1 ano de acompanhamento, foram pareados com a população controle numa proporção de 1:4 (16.213 indivíduos com DII e 66.512 controles). A incidência anual de tuberculose ativa foi de 20/100.000 em indivíduos com DII em comparação com 9/100.000 em indivíduos controles. Dessa forma, indivíduos com DII pareceram estar sob maior risco de TB ativa do que a população geral, e as drogas imunossupressoras provavelmente foram a principal razão para este risco aumentado quando realizado o ajuste para “variáveis de confundimento”<sup>(45)</sup>.

Jáuregui *et al.* realizaram estudo, com base em banco de dados de um centro espanhol, para estabelecer a incidência de TB e suas características em pacientes com DII sob tratamento com anti-TNF, entre janeiro de 2000 e setembro de 2011. Durante o período do estudo, 423 pacientes receberam terapia anti-TNF e sete pacientes (1,65%) desenvolveram TB. Destes, seis pacientes (cinco sob tratamento imunossupressor) tiveram triagem inicial para ILTB negativa. Em 4 pacientes, a TB foi diagnosticada nas primeiras 16 semanas após o início do anti-TNF<sup>(46)</sup>. Mañosa *et al.* relataram incidência de 1,2% (4/330) de TB ativa em pacientes com DII sob terapia anti-TNF em outro centro na Espanha<sup>(47)</sup>. Praticamente metade dos pacientes nesses dois estudos espanhóis desenvolveu TB ativa mais de um ano após a introdução do anti-TNF<sup>(46,47)</sup>.

Em outro estudo espanhol, retrospectivo, de caso-controle (1:3), em 4 hospitais de referência na Espanha, com o objetivo de determinar fatores de risco para TB ativa

em pacientes com DII, foram incluídos 34 casos e 102 controles. Análise de regressão multivariada mostrou associação entre TB ativa e terapia anti-TNF nos últimos 12 meses, internação hospitalar nos últimos 6 meses e níveis baixos de albumina. A mediana entre o início da terapia biológica e TB ativa foi de 13 meses. A TB desenvolveu-se após um ano de terapia anti-TNF em 53% dos pacientes <sup>(48)</sup>.

Posteriormente, estudo observacional retrospectivo multicêntrico promovido pela GETECCU (Grupo de Estudos Espanhol sobre DC e RCU) descreveu 50 casos de TB ativa em pacientes com DII tratados com anti-TNF. Em 30 pacientes (60%), os casos de TB ocorreram apesar de todas as medidas preventivas recomendadas <sup>(49)</sup>.

Em um estudo português, Abreu *et al.* relataram 25 casos de TB ativa em coorte de 765 pacientes em uso de anti-TNF de 2001 a 2012. Os dados foram comparados com grupo controle constituído por pacientes com TB adquirida na comunidade. Doze pacientes apresentavam diagnóstico de DII, 10 doenças reumatológicas e três psoríase. A incidência de TB por 100.000 pacientes-ano foi estimada em 1337, 792 e 405, respectivamente, para aqueles que tomavam infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Sessenta por cento dos casos apresentaram TB extrapulmonar. Os desfechos relacionados à TB na DII não foram piores que os verificados na população geral <sup>(50)</sup>.

Em estudo retrospectivo de coorte coreano, entre 525 pacientes com DII avaliados entre janeiro de 2001 e dezembro de 2013, seis (1,1%, 6/525) casos de TB foram diagnosticados durante o acompanhamento. A incidência de TB foi significativamente maior em pacientes recebendo bloqueadores de TNF em comparação com pacientes virgens de agentes anti-TNF (3,1% vs. 0,3%,  $P = 0,011$ ). A incidência média de TB por 1.000 pacientes-ano foi de 1,84 para a população geral de DII, 4,89 para usuários de bloqueadores de TNF e 0,45 para virgens de anti-TNF.

A razão de risco (*risk ratio* - *RR*) ajustada de TB em pacientes com DII que receberam bloqueador de TNF foi de 11,7 (95% intervalo de confiança [IC], 1,36-101,3) <sup>(51)</sup>.

Estudos no Brasil e na América Latina sobre o desenvolvimento de TB ativa em pacientes com DII são escassos. Fortes *et al.* descreveram, recentemente, 8 (2,6%) casos de TB ativa em um total de 301 pacientes avaliados. Azatioprina, anti-TNF e a combinação desses dois medicamentos foram associados a maior risco de TB ativa. Após ajuste para sexo, idade, tipo de DII e TB latente, anti-TNF combinado à azatioprina gerou risco relativo 17,8 vezes maior do que o tratamento convencional <sup>(52)</sup>.

Em outro estudo brasileiro realizado por Cury *et al.*, observacional e prospectivo, 77 pacientes com DII tratados com adalimumabe, em um centro de referência, foram submetidos à triagem para TB latente com TT e radiografia de tórax antes da indução. A triagem de eventos adversos foi realizada por 12 meses. Dos 77 pacientes avaliados, 73 tinham DC e 4 RCU, 36% eram virgens de anti-TNF, 34% eram expostos ao anti-TNF e 22% utilizavam imunomoduladores. Ao longo de 12 meses, três pacientes foram diagnosticados com TB ativa; dois casos de TB cutânea e um pulmonar, gerando uma incidência anual de 4% nesta população <sup>(53)</sup>.

Barros *et al.* realizaram estudo retrospectivo no Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo com intuito de descrever o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes que, a despeito do rastreamento negativo para ILTB, desenvolveram TB ativa após início da terapia anti-TNF. Entre os 14 pacientes que desenvolveram TB, 92,8% tinham DC, a maioria dos casos desenvolveu tuberculose extrapulmonar (57,1%) e 71% apresentaram a doença no primeiro ano de tratamento.

Oito pacientes retomaram a terapia com biológicos após uma mediana de 11 meses e não houve relatos de reinfecções por TB <sup>(54)</sup>.

Um outro estudo de coorte prospectivo brasileiro, realizado por Lopes *et al.*, envolvendo 101 pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas, predominantemente reumatológicas, e um pequeno grupo com psoríase e DC, relatou 5 casos de TB ativa entre 79 pacientes tratados com imunobiológicos (6,33%) e 1 caso entre 22 pacientes tratados com outros imunossupressores (4,55%) <sup>(55)</sup>.

A tuberculose é doença endêmica e com altas taxas de incidência no Brasil, com tendência a aumento nos últimos anos <sup>(27)</sup>. Da mesma forma, as DII vêm apresentando aumento progressivo da prevalência em países recém-industrializados, incluindo o Brasil <sup>(5,7)</sup>. As terapias imunossupressoras, incluindo os biológicos (ex., anti-TNFs), constituem a base do tratamento para uma parcela significativa de pacientes com DII, particularmente nos centros de referência que recebem os casos mais graves o que, por sua vez, aumenta o risco de infecções oportunistas, destacando-se a TB <sup>(18)</sup>. Entretanto, existe uma escassez de estudos que avaliem incidência e fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de TB ativa nos pacientes com DII (Tabela 3).

Vale salientar que há sérias limitações na maioria dos estudos até então publicados: a maioria envolve um número pequeno de pacientes com TB ativa, o que dificulta a análise mais detalhada sobre o tema <sup>(46,51-53,56,57)</sup>. Ademais, os estudos com maior número de pacientes são multicêntricos <sup>(49,58,59)</sup>, o que acarreta limitações visto que populações de diferentes regiões geográficas são avaliadas, onde protocolos diagnósticos e terapêuticos distintos são praticados e diferenças na epidemiologia regional podem interferir nos resultados. Por conseguinte, tais dados devem ser interpretados com cautela para a população geral.

Finalmente, os estudos até o momento carecem de grupo controle adequado (Tabela 3). A maior parte dos estudos publicados é meramente descritiva, o que metodologicamente não é confiável para avaliação de risco <sup>(46,52,53,55)</sup>. Portanto, torna-se primordial um maior conhecimento sobre a epidemiologia e características da TB nesses pacientes por meio de metodologia mais criteriosa.

**Tabela 3** - Características dos principais estudos publicados sobre TB ativa e DII

Autor	Ano	Região	Nº pacientes acompanhados	Tipo de estudo	Nº pacientes com TB ativa	Observações e limitações
Jáuregui <i>et al.</i> <sup>(46)</sup>	2013	Espanha	423	Descritivo, centro único	07	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Incidência de TB ativa de 1,65% em aprox. 12 anos.
Byun <i>et al.</i> <sup>(51)</sup>	2015	Coreia	525	Descritivo, centro único	06	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Razão de risco ajustada de TB em pacientes em terapia anti-TNF: 11,7.
Cury <i>et al.</i> <sup>(53)</sup>	2015	Brasil	77	Descritivo, centro único	03	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de adalimumabe. Incidência de TB: 4% em 1 ano.
Riestra <i>et al.</i> <sup>(48)</sup>	2016	Espanha	4.818	Caso-controle, multicêntrico	32	Principais fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose: terapia anti-TNF e hospitalização nos últimos 6 meses.
Abitbol <i>et al.</i> <sup>(58)</sup>	2016	França	Base de dados do grupo GETAID	Descritivo, multicêntrico	44	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Desfechos avaliados: hospitalização, morte, segurança da reintrodução do antiTNF.
Carpio <i>et al.</i> <sup>(49)</sup>	2016	Espanha	Base de dados do grupo GETECCU	Descritivo, multicêntrico	50	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Desfechos avaliados: hospitalização, morte, segurança da reintrodução do antiTNF.
Agarwal <i>et al.</i> <sup>(57)</sup>	2018	Índia	69	Descritivo, centro único	08	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de Infliximabe.
Barros <i>et al.</i> <sup>(54)</sup>	2019	Brasil	669	Descritivo, centro único	14	Incluídos apenas pacientes que desenvolveram TB ativa em uso de anti-TNF apesar do rastreio para ILTB negativo.
Fortes <i>et al.</i> <sup>(52)</sup>	2020	Brasil	301	Descritivo, centro único	08	Anti-TNF combinado à azatioprina aumentou o risco relativo de TB 17,8 vezes mais do que o tratamento convencional.

## **2 Objetivos**

---

---

## **2 OBJETIVOS**

Os objetivos são:

- a) Identificar fatores de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes com doença inflamatória intestinal, por meio de estudo caso-controle, em centro único.
- b) Identificar e descrever características clínicas e desfechos em pacientes com DII que desenvolveram TB ativa.

## **3 Métodos**

---

---

## 3 MÉTODOS

### 3.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Realizamos um estudo retrospectivo, caso-controle, na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), centro de referência no tratamento das DII na América Latina, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2021.

Os pacientes do grupo caso (DII e antecedente de TB ativa) foram pareados aleatoriamente em uma proporção de 1:3 com controles de acordo com sexo, idade e tipo de DII. O grupo controle consistiu em pacientes com DII acompanhados nos mesmos ambulatorios, mas *sem* história prévia de TB ativa.

Os pacientes foram identificados por meio de consulta ao prontuário eletrônico do HCFMUSP. Os prontuários médicos foram revisados para garantir o diagnóstico preciso de DII e TB, além de outros critérios de inclusão e exclusão.

#### **Critérios de inclusão:**

- Diagnóstico de doença inflamatória intestinal (doença de Crohn, retocolite ulcerativa ou colite não classificada) de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO)<sup>(2)</sup>.
- Acompanhamento regular, por no mínimo três consultas ou seis meses, nos ambulatorios de Gastroenterologia do HCFMUSP.
- Diagnóstico de TB ativa (casos) conforme a segunda edição atualizada do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil do

Ministério da Saúde durante o acompanhamento ambulatorial entre janeiro de 2010 e dezembro de 2021 <sup>(27)</sup>.

#### **Critérios de exclusão:**

- Pacientes menores de 18 anos com diagnóstico de tuberculose (casos).
- Pacientes sem diagnóstico confirmado de DII.

Informações sobre variáveis demográficas (sexo, idade), tabagismo, comorbidades relevantes, tipo de DII (DC ou RCU), aspectos clínicos da DII (tempo de diagnóstico, idade ao diagnóstico, classificação de Montreal <sup>(60)</sup>, cirurgia e tratamento atual) e as características da TB (tempo entre a introdução da terapia imunossupressora e o diagnóstico da TB, ILTB, características clínicas e tratamento) foram obtidas de prontuários eletrônicos (Figura 1).

As variáveis de acompanhamento foram os desfechos da TB (necessidade de hospitalização, internação em unidade de terapia intensiva e óbito) e a segurança de reiniciar o anti-TNF após o diagnóstico de TB.

**Figura 1** - Variáveis clínicas e demográficas dos pacientes com doença inflamatória intestinal incluídos no estudo

<b>Características do paciente</b>	<b>Dados da DII</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Características da TB</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Idade</li> <li>• Tabagismo</li> <li>• Comorbidades</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Data do diagnóstico</li> <li>• Idade ao diagnóstico</li> <li>• Tempo de duração de doença</li> <li>• RCU ou DC</li> <li>• Localização</li> <li>• Comportamento</li> <li>• Cirurgias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminossalicilatos</li> <li>• Terapia imunossupressora</li> <li>• Terapia biológica (anti-TNF)</li> <li>• Uso de imunomodulador associado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo entre a introdução do tratamento e diagnóstico da TB</li> <li>• Tratamento da TB</li> <li>• TB latente</li> <li>• Forma da TB</li> </ul>

### 3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram descritas por meio de média e desvio padrão, as medianas com intervalos interquartílicos (IQR) e as variáveis qualitativas por meio de frequências absolutas e relativas. As características comuns a todos os pacientes foram descritas de acordo com o desenvolvimento da TB por meio de frequências absolutas e relativas e a associação foi verificada por meio de testes qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança).

A análise de regressão logística univariada avaliou a associação entre as características do paciente e o tratamento da DII com o desenvolvimento de TB ativa. As razões de chance (OR) foram estimadas com intervalos de confiança (IC) de 95% usando regressão logística simples para todas as análises não ajustadas. Além disso, variáveis com nível descritivo inferior a 0,20 ( $p < 0,20$ ) foram selecionadas na análise não ajustada para serem incluídas no modelo conjunto por meio de regressão logística múltipla.

As análises foram realizadas com uso do *software* IBM-SPSS for Windows versão 22.0 e tabulados com uso do *software* Microsoft-Excel 2010 e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

### 3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O aluno matriculou-se no programa de pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob orientação do Dr. Adérson Omar Mourão Cintra Damiano, onde assistiu às disciplinas de pós-graduação. Durante esse período, o

aluno acompanhou os ambulatórios (A2MG 500, A2MG 502) de Doenças Inflamatórias Intestinais da Divisão de Gastroenterologia do HCFMUSP. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP. O número do Parecer do estudo é 5.024.223 e encontra-se registrado na plataforma Brasil do Ministério da Saúde (CAAE: 52091321.6.0000.0068). O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque 2013.

Todos os dados do estudo foram coletados por meio da revisão de registros preexistentes e nenhuma informação dos pacientes foi revelada. Os dados obtidos foram utilizados exclusivamente para fins de obtenção das informações referentes à pesquisa. Assim, o protocolo do estudo foi dispensado da necessidade de consentimento informado (TCLE) dos participantes.

## **4 Resultados**

---

---

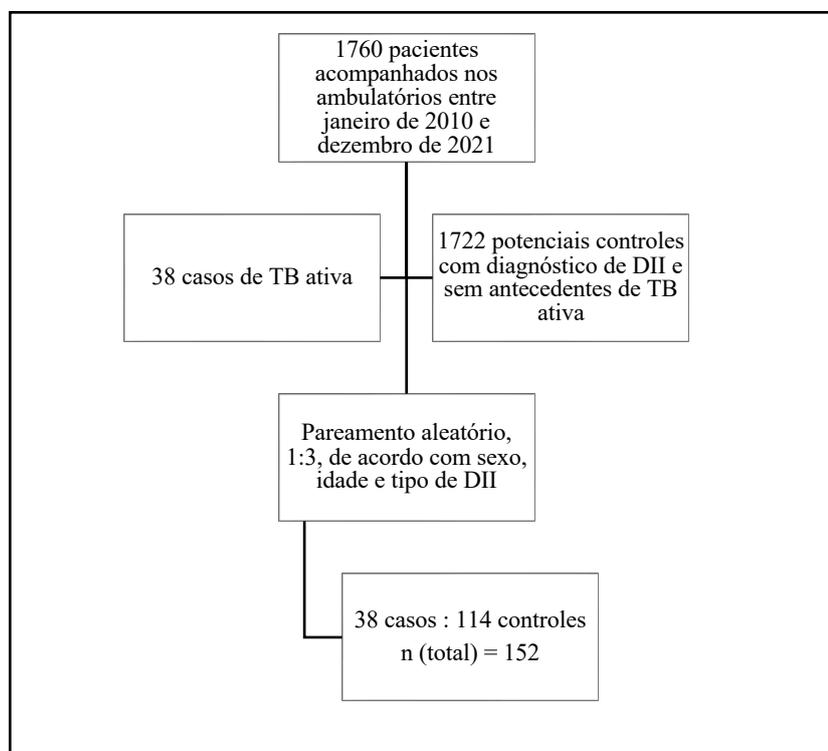
## **4 RESULTADOS**

### **4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES COM DII**

Foram identificados 38 (2,2%) casos de TB ativa em 1.760 pacientes em acompanhamento regular em nossos ambulatórios entre janeiro de 2010 e dezembro de 2021 (Figura 2). Os casos de TB foram pareados aleatoriamente 1:3 com os controles de acordo com sexo, idade e tipo de DII. Dos 152 pacientes incluídos na análise (casos e controles), 96 (63,2%) eram do sexo masculino e 124 (81,6%) apresentavam diagnóstico de doença de Crohn.

As características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo (casos e controles) estão listadas na Tabela 4.

**Figura 2 -** Fluxograma dos pacientes com doença inflamatória intestinal incluídos no estudo



**Tabela 4** – Características clínicas e demográficas basais dos grupos casos e controles

Variáveis	Grupos	
	Caso (TB) N (%)	Controle N (%)
<b>Gênero</b>		
Masculino	24 (63.2)	72 (63.2)
Feminino	14 (36.8)	42 (36.8)
<b>Tipo de DII</b>		
Doença de Crohn	31 (81.6)	93 (81.6)
Retocolite ulcerativa	7 (18.4)	21 (18.4)
<b>Idade ao diagnóstico da DII (anos)</b>		
<17	2 (5.3)	26 (22.8)
17 - 40	28 (73.7)	72 (63.2)
>40	8 (21.1)	16 (14)
<b>Localização da RCU</b>		
Colite esquerda	0 (0)	2 (9.5)
Pancolite	7 (100)	19 (90.5)
<b>Localização da DC</b>		
Ileal	13 (41.9)	25 (26.9)
Colônica	5 (16.1)	23 (24.7)
Ileocolônica	12 (38.7)	37 (39.8)
TGI superior	1 (3.2)	8 (8.6)
<b>Comportamento da DC</b>		
Inflamatório	9 (29)	43 (46.2)
Estenosante	13 (41.9)	29 (31.2)
Penetrante	9 (29)	21 (22.6)
<b>Comprometimento perianal na DC</b>		
Não	22 (71)	59 (63.4)
Sim	9 (29)	34 (36.6)
<b>Cirurgia prévia<sup>+</sup> (exceto perianal)</b>		
Não	23 (60.5)	69 (61.1)
Sim	15 (39.5)	44 (38.9)
<b>TB latente</b>		
Não	25 (89.3)	57 (85.1)
Sim	3 (10.7)	10 (14.9)
<b>Comorbidades graves*</b>		
Não	26 (68.4)	90 (79.6)
Sim	12 (31.6)	23 (20.4)

DII: doença inflamatória intestinal; RCU: retocolite ulcerativa; DC: doença de Crohn; TGI: trato gastrointestinal.

<sup>+</sup> Cirurgia apenas relacionada à DII

\* Cirrose hepática, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença oncológica ativa (exceto, câncer de pele não melanoma), diabetes mellitus com lesão de órgão-alvo, doença cardiovascular crônica, insuficiência renal crônica, imunodeficiência primária ou secundária.

## 4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA TUBERCULOSE

Entre 38 pacientes diagnosticados com TB ativa, a mediana da idade ao diagnóstico de TB foi de 39,5 (IQR 30,8-56,3). Metade dos casos de TB ativa foi disseminada (50%), 13 pacientes (34,2%) desenvolveram doença pulmonar isolada e seis (15,8%) apresentaram outras formas extrapulmonares (cinco casos de tuberculose pleural e um caso de meningoencefalite). A mediana do tempo entre o diagnóstico de DII e TB ativa foi de 78 meses (IQR 13,8-156) (Tabela 5).

Entre os 38 pacientes que desenvolveram TB ativa, 36 (94,7%) estavam em tratamento com medicamentos imunossupressores. Destes, 31 (86,1%) faziam uso de anti-TNF, 9 (29%) em monoterapia e 22 (71%) em associação com tiopurinas ou metotrexato. O diagnóstico de TB ocorreu numa mediana de 32 meses após a primeira dose do anti-TNF (IQR 7–84). Em 28 casos (77,8%), a TB ocorreu após mais de dois anos de tratamento com medicamentos imunossupressores e, em 19 casos (61,3%), após mais de dois anos de uso de anti-TNF. Apenas sete pacientes (22,6%) desenvolveram TB ativa nos primeiros seis meses de terapia anti-TNF (Tabela 5).

Entre os 38 pacientes com TB ativa, 71% não modificaram o tratamento nos seis meses anteriores ao desenvolvimento da TB. No entanto, 11 (28,9%) pacientes necessitaram de corticoide nos seis meses anteriores ao desenvolvimento da TB, dos quais nove (23,7%) mantiveram o corticosteroide até o diagnóstico de TB ativa (Tabela 5). Nenhum paciente foi submetido ao descalonamento de drogas anti-TNF ou imunossupressores orais nos seis meses anteriores ao diagnóstico de TB.

O resultado do TT estava disponível para 95 pacientes, sendo que 13 foram diagnosticados e tratados para ILTB com isoniazida por 6 a 9 meses; três estavam no

grupo caso e 10 no grupo controle. Entre os pacientes que desenvolveram TB ativa, 25 (65,8%) apresentaram TT não reagente antes do tratamento biológico; em 10 pacientes essa informação não estava disponível.

Todos os pacientes com TB ativa receberam tratamento antituberculose seguindo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil <sup>(27)</sup>. Em relação ao tempo de tratamento, 15/37 (40,5%) pacientes foram tratados por seis meses, 18/37 (48,6%) por 9 a 12 meses e 4/37 (10,8%) por mais de 12 meses devido a doença disseminada grave (Tabela 5). Um paciente foi a óbito no primeiro mês de tratamento para TB.

Oito pacientes (21,1%) desenvolveram efeitos adversos relacionados ao tratamento da TB; cinco apresentaram hepatotoxicidade, dois tiveram reações cutâneas e um desenvolveu angioedema (Tabela 5). Nove pacientes receberam esquema alternativo para o tratamento da TB, sendo dois por opção da equipe de infectologia e sete por efeito adverso da terapia antituberculose.

**Tabela 5** – Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento da DII de pacientes com tuberculose ativa (N = 38)

<b>Variáveis</b>	<b>Descritivo</b>
<b>Idade ao diagnóstico de TB (anos)</b>	<b>(N = 38)</b>
Mediana (IQR)	39.5 (30.8; 56.3)
<b>Tempo entre diagnóstico da DII e o diagnóstico de TB (meses)</b>	<b>(N = 38)</b>
Mediana (IQR)	78 (13.8; 156)
<b>Tempo de exposição ao anti-TNF antes do diagnóstico de TB (meses)</b>	<b>(N = 31)</b>
Mediana (IQR)	32 (7; 84)
<b>Localização da TB, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Pulmonar	13 (34.2)
Disseminada	19 (50)
Outra localização	6 (15.8)
<b>Uso de corticoide no diagnóstico da TB, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Não	29 (76.3)
Sim	9 (23.7)
<b>Tratamento da DII no diagnóstico da TB, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Azatioprina + infliximabe	11 (28.9)
Azatioprina + adalimumabe	9 (23.7)
Infliximabe	6 (15.8)
Adalimumabe	3 (7.9)
Metotrexato	2 (5.3)
Tacrolimus	2 (5.3)
Metotrexato + infliximabe	1 (2.6)
Metotrexato + adalimumabe	1 (2.6)
Azatioprina	1 (2.6)
Aminossalicilatos	1 (2.6)
Sem tratamento	1 (2.6)
<b>Tratamento com anti-TNF no diagnóstico da TB, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Não	7 (18.4)
Monoterapia	9 (23.7)
Combaterapia	22 (57.9)
<b>Tempo entre início da imunossupressão* e diagnóstico da TB, n (%)</b>	<b>(N = 36)</b>
<6 meses	2 (5.6)
6 a 24 meses	6 (16.7)
>24 meses	28 (77.8)
<b>Tempo entre início do anti-TNF e diagnóstico da TB, n (%)</b>	<b>(N = 31)</b>
<6 meses	7 (22.6)
6 a 24 meses	5 (16.1)
>24 meses	19 (61.3)
<b>Introdução da terapia anti-TNF após tratamento da TB, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Não	18 (47.4)
Reintrodução	15 (39.5)
Introdução	5 (13.2)
<b>Tempo entre o término do tratamento da TB e a reintrodução ou introdução da terapia anti-TNF (meses)</b>	<b>(N = 20)</b>
Mediana (IQR)	8 (0; 60)

continua

**Tabela 5** – Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento da DII de pacientes com tuberculose ativa (N = 38) (conclusão)

Variáveis	Descritivo
<b>Tempo de exposição ou reexposição à terapia anti-TNF após TB (meses)</b>	<b>(N = 20)</b>
Mediana (IQR)	31 (2; 132)
<b>Recorrência da TB após término do tratamento, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Não	37 (97.3)
Sim	1 (2.6)
<b>Reação adversa relacionada ao tratamento da TB, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Não	30 (78.9)
Sim	8 (21.1)
<b>Duração do tratamento da TB, n (%)</b>	<b>(N = 37)</b>
6 meses	15 (40.5)
9 meses	7 (18.9)
9 a 12 meses	11 (29.7)
>12 meses	4 (10.8)
<b>Hospitalização, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Não	12 (31.6)
Sim	26 (68.4)
<b>Admissão em UTI, n (%)</b>	<b>(N = 38)</b>
Não	31 (81.6)
Sim	7 (18.4)

DII: doença inflamatória intestinal; UTI: unidade de terapia intensiva; IQR: intervalo interquartil; TB: tuberculose; TNF: fator de necrose tumoral.

\* Droga imunossupressora oral ou anti-fator de necrose tumoral

### 4.3 DESFECHOS

A terapia anti-TNF e/ou imunossupressora foram suspensas em todos os pacientes imediatamente após o diagnóstico da TB. Quase metade dos pacientes 18/38 (47,3%) apresentava DII ativa no momento do diagnóstico de TB, de acordo com biomarcadores inflamatórios, exames endoscópicos, radiológicos e/ou avaliação global do médico.

A maioria dos pacientes com TB ativa precisou de internação hospitalar 26/38 (68,4%), sendo que sete (18,4%) necessitaram de cuidados em terapia intensiva (Tabela 5). Entre esses pacientes, o motivo principal da internação foi a TB ativa (81%)

e uma minoria deles (19%) a atividade da DII de base. Um paciente do sexo masculino, de 26 anos, com DC ileocolônica, em uso de infliximabe e metotrexato, evoluiu com óbito após TB disseminada e envolvimento do sistema nervoso central.

#### **4.4 O CURSO DA DII APÓS O TRATAMENTO DA TB E O RETRATAMENTO COM ANTI-TNF**

Após o tratamento da TB, 20/38 (52,6%) pacientes receberam terapia anti-TNF, sendo que cinco não haviam sido previamente expostos a biológicos (Tabela 5). Em dois pacientes, o anti-TNF foi reintroduzido durante o tratamento antituberculose devido à gravidade da DII e após discussões multidisciplinares com a equipe de infectologia; em um paciente após três meses e outro após cinco meses do início do tratamento da TB.

A mediana do tempo entre o término do tratamento da TB e o início do anti-TNF foi de oito meses e os pacientes foram acompanhados por uma mediana de 31 meses (intervalo 2-132). Apenas um paciente desenvolveu tuberculose “*de novo*”, 10 anos após a primeira infecção e após 48 meses de tratamento com infliximabe e azatioprina (Tabela 5).

Entre os 18 pacientes que não utilizaram anti-TNF após tratamento da TB, quatro utilizaram vedolizumabe, três foram tratados com aminossalicilatos, um com azatioprina, um com tacrolimus e prednisona (evoluiu com óbito em 2019 por linfoma), dois foram submetidos a cirurgia e permaneceram sem tratamento farmacológico no pós-operatório. Além disso, cinco pacientes não realizaram tratamento medicamentoso após a TB durante o período de seguimento, um apresentou perda de seguimento e um evoluiu com óbito pela própria TB (descrito acima).

#### 4.5 FATORES DE RISCO PARA TUBERCULOSE ATIVA

Na análise univariada, a idade ao diagnóstico da DII ( $\geq 17$  anos) foi o único fator significativamente associado ao desenvolvimento de tuberculose ativa ( $p < 0,05$ ) (Tabela 6). ILTB, localização ou comportamento da doença, comprometimento perianal, terapia anti-TNF, tabagismo, comorbidades graves, cirurgia intestinal prévia e tempo de imunossupressão não foram fatores de risco para TB ativa entre casos e controles.

Na análise multivariada, a idade ao diagnóstico da DII e a exposição à terapia anti-TNF foram significativamente associadas ao desenvolvimento de TB ativa ( $p < 0,05$ ). A chance de desenvolver TB em pacientes diagnosticados com 17 anos ou mais foi de 6 a 7 vezes maior do que em pacientes com menos de 17 anos. Pacientes com exposição à terapia anti-TNF tiveram 3,36 vezes mais chance de desenvolver TB do que aqueles não tratados com anti-TNF (Tabela 6).

**Tabela 6** – Análise univariada e multivariada dos fatores associados ao desenvolvimento de tuberculose ativa

Variável	Grupo		Univariada		Multivariada	
	Caso (TB)	Controle	Odds ratio (95% IC)	P	Odds ratio (95% IC)	P
<b>Idade do diag da DII (anos)</b>				<b>0,047</b>		
<17	2 (5,3)	26 (22,8)	1.00		1.00	
17 a 40	28 (73,7)	72 (63,2)	5.06 (1.13-22.73)		6.79 (1.36-33.87)	<b>0.020</b>
>40	8 (21,1)	16 (14)	6.50 (1.22-34.53)		6.54 (1.08-39.60)	<b>0.041</b>
<b>Tabagismo atual ou prévio</b>				0.418		
não	29 (76,3)	93 (82,3)	1.00			
sim	9 (23,7)	20 (17,7)	1.44 (0.59-3.52)			
<b>Comorbidades relevantes</b>				0.156		
não	26 (68,4)	90 (79,6)	1.00		1.00	
sim	12 (31,6)	23 (20,4)	1.81 (0.79-4.11)		1.90 (0.74-4.89)	0.181
<b>Cirurgia prévia para DII</b>				0.953		
não	23 (60,5)	69 (61,1)	1.00			
sim	15 (39,5)	44 (38,9)	1.02 (0.48-2.17)			
<b>Terapia com anti-TNF</b>				0.168		
não	7 (18,4)	35 (30,7)	1.00			
monoterapia	9 (23,7)	15 (13,2)	3.00 (0.94-9.55)			
combaterapia	22 (57,9)	64 (56,1)	1.72 (0.67-4.42)			
<b>Terapia com anti-TNF</b>				0.143		
não	7 (18,4)	35 (30,7)	1.00		1.00	
sim	31 (81,6)	79 (69,3)	1.96 (0.79-4.88)		3.36 (1.17-9.63)	<b>0.024</b>
<b>Tempo de imunossupressão</b>				0,407		
<6 meses	2 (5,6)	2 (2)	1.00			
6 a 24 meses	6 (16,7)	11 (11,2)	0.55 (0.06-4.91)			
>24 meses	28 (77,8)	85 (86,7)	0.33 (0.04-2.45)			
<b>ILTB</b>				0,749		
não	25 (89,3)	57 (85,1)	1.00			
sim	3 (10,7)	10 (14,9)	0.68 (0.17-2.70)			
<b>Localização da RCU</b>				>0,999		
colite E	0 (0)	2 (9,5)	1.00			
pancolite	7 (100)	19 (90,5)	&			
<b>Localização da DC</b>				0,317		
ileal	13 (41,9)	25 (26,9)	1.00			
colônica	5 (16,1)	23 (24,7)	0.42 (0.13-1.36)			
ileocolônica	12 (38,7)	37 (39,8)	0.62 (0.25-1.59)			
TGI superior	1 (3,2)	8 (8,6)	0.24 (0.03-2.14)			
<b>Comportamento da DC</b>				0.242		
inflamatório	9 (29)	43 (46,2)	1.00			
estenossante	13 (41,9)	29 (31,2)	2.14 (0.81-5.66)			
fistulizante	9 (29)	21 (22,6)	2.05 (0.71-5.92)			
<b>Comprometimento perianal na DC</b>				0.446		
não	22 (71)	59 (63,4)	1.00			
sim	9 (29)	34 (36,6)	0.71 (0.29-1.72)			

DII, doença inflamatória intestinal; IMS: imunossupressor; AZA: azatioprina; MTX: metotrexato; TNF: fator de necrose tumoral; ILTB, infecção latente por tuberculose; DC: doença de Crohn; RCU, retocolite ulcerativa; TGI: trato gastrointestinal; &: Não é possível estimar

## **5 Discussão**

---

---

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo relata as características clínicas, desfechos e fatores de risco para TB ativa em pacientes com DII acompanhados em um centro de referência no Brasil, utilizando-se metodologia de caso-controle. Até onde sabemos, este estudo descreve o maior número de casos de TB ativa acompanhados em único centro (Anexo A – Tabela 8).

Com base nos resultados, 38/1760 (2,2%) pacientes desenvolveram TB ativa. Essas taxas correspondem a mais de cinco vezes a incidência cumulativa de TB no Brasil no período do estudo, justificando a importância de ampliar o conhecimento sobre TB em pacientes com DII nacionalmente <sup>(27,61)</sup>. Além disso, nossos resultados estão de acordo com outro estudo brasileiro publicado recentemente <sup>(52)</sup>. Em contrapartida, duas séries espanholas <sup>(46,47)</sup> apresentaram taxas inferiores às que descrevemos em nosso estudo, provavelmente devido à menor incidência de TB na Espanha em relação ao Brasil <sup>(29)</sup>.

Em nosso estudo, a idade ao diagnóstico da DII e a terapia anti-TNF foram estatisticamente associadas ao desenvolvimento de tuberculose. No entanto, ILTB tratada, localização ou comportamento da doença, tabagismo, comorbidades e cirurgia intestinal prévia não foram fatores de risco para o desenvolvimento de TB ativa.

Embora haja predominância do sexo feminino (58,5%) na população brasileira com DII <sup>(7)</sup>, no presente estudo a maioria dos pacientes que desenvolveu TB era do sexo masculino (63,2%) e a mediana de idade ao diagnóstico de TB foi de 39,5 anos. Em concordância com os nossos resultados, a TB acomete, principalmente, pacientes

do sexo masculino com idade entre 20 e 59 anos, de acordo com dados do Ministério da Saúde do Brasil <sup>(62)</sup>. No geral, a incidência de TB ativa é aproximadamente duas vezes maior em homens do que em mulheres. Além disso, o risco aumenta durante a adolescência e se estabiliza por volta dos 25 anos, permanecendo alto ao longo da vida adulta <sup>(32)</sup>.

Em nossa população, a idade ao diagnóstico da DII ( $\geq 17$  anos) foi identificada como fator de risco para TB ativa. Este achado pode estar relacionado ao número pequeno de pacientes com TB ativa e diagnóstico da DII abaixo dos 17 anos (2/38). Outro fator a ser considerado é o risco ocupacional numa fase economicamente ativa, somado ao estilo de vida cotidiano nesse período (estresse, alimentação irregular, exposição a ambientes com muitas pessoas) que pode ser um agravante para a maior incidência da doença nessa faixa etária <sup>(62)</sup>. Outra possível explicação é um viés metodológico, visto que o A2 da classificação de Montreal (idade ao diagnóstico entre 17-40) coincide com a idade média relacionada ao diagnóstico das DII na maioria dos estudos nacionais <sup>(63-67)</sup>.

No presente estudo, 36/38 (94,7%) pacientes com DII que desenvolveram TB ativa estavam sob tratamento com medicação imunossupressora. Desses, 31/36 (86,1%) estavam em uso de anti-TNF, sendo 9/31 (29%) em monoterapia e 22/31 (71%) em combinação com tiopurinas ou metotrexato.

Osterman *et al.* demonstraram que a maior atividade da DC e o uso concomitante de imunossupressores estão associados a riscos significativamente aumentados de infecções graves e oportunistas em pacientes tratados com adalimumabe <sup>(68)</sup>. Outrossim, o registro prospectivo e multicêntrico americano (Registro TREAT) identificou fatores independentemente associados a infecções

graves, destacando-se atividade moderada a grave da doença (HR, 2,24; IC 95%, 1,57–3,19; P <0,001), tratamento com analgésicos narcóticos (HR, 1,98; 95% CI, 1,44–2,73; P <0,001), terapia com prednisona (HR, 1,57; 95% CI, 1,17–2,10; P = 0,002) e tratamento com infliximabe (HR, 1,43; 95% CI, 1,11–1,84; P = 0,006)<sup>(20)</sup>.

Em estudo retrospectivo de caso-controle (1:3), em 4 hospitais de referência na Espanha, com metodologia semelhante ao nosso, com o objetivo de determinar fatores de risco para TB ativa em pacientes com DII, foram incluídos 34 casos e 102 controles. A análise de regressão logística multivariada mostrou associação entre TB ativa e terapia anti-TNF nos últimos 12 meses (OR 7,45; IC 95%, 2,39-23,12; p = 0,001), internação hospitalar nos últimos 6 meses (OR 4,38; IC 95%, 1,18-16,20; p = 0,027) e níveis baixo de albumina (OR 0,88; IC 95%, 0,81-0,95; p = 0,001) <sup>(48)</sup>.

Estudos que avaliam o risco de TB ativa no Brasil e na América Latina em pacientes com DII são escassos. Fortes *et al.*, com uma metodologia diferente, recentemente realizaram um estudo no nordeste do Brasil e descreveram 8 (2,6%) casos de TB ativa em 301 pacientes com DII <sup>(52)</sup>. Azatioprina, anti-TNF e uma combinação desses medicamentos foram associados a um maior risco de TB ativa. Após ajuste para sexo, idade, tipo de DII e ILTB, o anti-TNF combinado com azatioprina foi associado a um risco relativo de 17,8 em comparação ao tratamento convencional <sup>(52)</sup>.

Um estudo de coorte retrospectivo coreano identificou seis casos de TB ativa entre 525 pacientes (1,1%, 6/525) com DII durante acompanhamento entre janeiro de 2001 e dezembro de 2013 <sup>(51)</sup>. A incidência de TB foi significativamente maior em pacientes recebendo terapia anti-TNF quando comparados aos virgens de bloqueadores de TNF- $\alpha$  (3,1% vs. 0,3%, P = 0,011). A razão de risco ajustada para TB

em pacientes com DII recebendo anti-TNFs foi de 11,7 (intervalo de confiança de 95%, 1,36-101,3) <sup>(51)</sup>.

No nosso estudo, relatamos um risco 3,36 vezes maior de TB em pacientes com DII em terapia anti-TNF quando comparados àqueles sem exposição ao anti-TNF. Entretanto, encontramos um risco menor que o observado em outros estudos <sup>(51,52,69)</sup> provavelmente devido à alta proporção de pacientes em uso de anti-TNF em monoterapia ou comboterapia no grupo controle (aproximadamente 70%) (Anexo A – Tabela 7). Além disso, esse dado pode ser justificado pelo estudo ter sido realizado em centro de referência altamente especializado, onde os pacientes apresentam um perfil de doença predominantemente grave que requer uso de medicação biológica.

O risco de infecções graves e oportunistas deve ser ponderado em relação aos potenciais benefícios do arsenal terapêutico disponível para o tratamento das DII. A própria DII em atividade e fatores relacionados, como desnutrição, podem afetar de forma negativa a imunidade do paciente. Ademais, deve-se levar em consideração, na escolha terapêutica, as características do próprio paciente (ex., idade, sexo, comorbidades, histórico de infecções graves) e da sua DII de base (ex., gravidade, fatores prognósticos) <sup>(16,19)</sup>.

Um estudo de coorte nacional francês forneceu evidências sugerindo risco aumentado de infecções graves e oportunistas com utilização de terapia combinada em comparação a monoterapia com anti-TNF <sup>(21)</sup>. Semelhantemente, uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que as terapias combinadas para DII que incluem antagonistas do TNF associam-se a um risco maior de infecções graves. Em contraste, a monoterapia com agente imunossupressor (ex., tiopurinas) enseja um risco menor do que a monoterapia com um antagonista do TNF <sup>(70)</sup>.

A associação entre DII e TB foi descrita mesmo antes da introdução da terapia biológica, período em que os medicamentos imunossupressores provavelmente eram o principal fator relacionado ao risco <sup>(45)</sup>. Em nosso estudo, não encontramos risco aumentado de TB entre os pacientes em uso de imunossupressores, possivelmente pelo baixo número de pacientes que faziam uso de azatioprina ou metotrexato em monoterapia quando a TB foi diagnosticada (Tabela 5).

O risco de TB ativa em pacientes com DII tratados com biológicos com mecanismos de ação díspares de anti-TNF (ex., anti-integrinas, anti-interleucinas) ou com as novas pequenas moléculas (ex., tofacitinibe) ainda não está bem definido, diante da pouca disponibilidade de estudos. Estudo recente retrospectivo sul-coreano, um país com endemicidade intermediária para TB, acompanhou 238 pacientes com DII tratados com vedolizumabe (VDZ) ou ustequinumabe (UST) por uma média de 18,7 meses <sup>(71)</sup>. TB ativa não ocorreu em nenhum paciente, sugerindo que o risco de TB parece ser baixo com essas drogas <sup>(71)</sup>.

Ensaio clínico e dados pós-comercialização em pacientes com DII em tratamento com VDZ ou UST demonstraram baixas taxas de infecções oportunistas graves, incluindo TB <sup>(72,73)</sup>. Por outro lado, os inibidores de JAK, como o tofacitinibe, podem aumentar o risco de infecção por TB. Um estudo multicêntrico com pacientes reumatológicos, incluindo 5.671 pacientes tratados com tofacitinibe e 12.664 pacientes-ano, descreveu TB como a infecção oportunista mais comum, com perfil de doença mais grave e localização comumente extrapulmonar <sup>(74)</sup>. Ainda assim, os dados disponíveis são insuficientes para avaliar o risco real das terapias não anti-TNF- $\alpha$  e TB ativa; observações adicionais são necessárias, incluindo os novos inibidores de JAK mais seletivos (ex., upadacitinibe), antes de conclusões definitivas.

Nosso estudo também demonstrou que a forma de apresentação extrapulmonar da TB ocorreu com maior frequência do que a pulmonar nos pacientes com DII. Metade dos casos foi de TB disseminada e 34,2% desenvolveram formas pulmonares isoladas. Diante do expressivo número de casos de TB disseminada, observamos taxas elevadas de internação hospitalar (68,4%) e necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva (18,4%), além de um caso de óbito (Tabela 5).

Semelhante aos nossos achados, Carpio *et al.* descreveram, em estudo multicêntrico espanhol, 50 casos de TB ativa em pacientes com DII tratados com anti-TNFs, sendo que 60% desenvolveram formas disseminadas ou extrapulmonares e 42 (84%) necessitaram de internação hospitalar. Entre os internados, dois pacientes precisaram de cuidados em unidade de terapia intensiva e um deles evoluiu com óbito <sup>(49)</sup>.

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória implicada na patogênese das DII, assim como exerce um papel fundamental na defesa contra o *Mycobacterium tuberculosis*, sobretudo no que concerne à formação e contenção do granuloma, impedindo que o indivíduo desenvolva TB ativa. Conseqüentemente, o bloqueio do TNF- $\alpha$  pode induzir um desequilíbrio na estrutura do granuloma e favorecer a disseminação do bacilo pelo organismo <sup>(75)</sup>.

Na população em geral, a maioria dos casos de TB apresenta envolvimento pulmonar isolado; no entanto, as formas extrapulmonares e disseminadas são mais comuns em imunossuprimidos <sup>(27,32,62)</sup>. Portanto, os pacientes com DII devem ser monitorados minuciosamente, pois muitos desenvolvem sintomas atípicos na ausência dos sintomas respiratórios clássicos e têm potencial para evoluir com formas mais graves e desfechos desfavoráveis.

Alguns estudos descreveram um curto espaço de tempo entre o início da terapia anti-TNF e o desenvolvimento de TB ativa <sup>(46,76)</sup>, o que sugere reativação da ILTB. No presente estudo, o diagnóstico de TB ocorreu em mediana de 32 meses após a primeira dose de anti-TNF (IQR 7–84). Na maioria dos casos (61,3%), após mais de dois anos de uso de anti-TNF, o que sugere uma nova infecção.

Um estudo de coorte do Registro Brasileiro de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas descreveu cinco casos de TB ativa, sendo que o tempo médio de exposição aos anti-TNFs até a ocorrência de TB foi de 27 meses <sup>(77)</sup>. Outros autores descreveram dados semelhantes, com valores variando de 14,5 <sup>(58)</sup> a 23 <sup>(51)</sup> meses de terapia anti-TNF antes do diagnóstico de TB sugerindo, também, uma nova infecção. Este dado é apoiado por recente revisão sistemática e metanálise que demonstrou que o risco de TB em pacientes com DII em uso de agentes anti-TNF depende da prevalência local da tuberculose <sup>(78)</sup>. Portanto, pacientes que vivem em áreas endêmicas podem ter exposição recorrente ao *Mycobacterium tuberculosis* e, conseqüentemente, se infectar (“*de novo*”) após longo período de terapia anti-TNF.

Embora alguns estudos sugiram que nova triagem para ILTB seja necessária para pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas (IMID) sob terapia biológica <sup>(39,79–81)</sup>, ainda faltam dados de países com incidência intermediária a alta de TB. Isso é particularmente importante na América Latina, onde se observa aumento progressivo da prevalência de DII, em concomitância ao aumento do uso de biológicos nos últimos 20 anos <sup>(5)</sup>. Um estudo prospectivo, em área de prevalência intermediária para TB, realizado com o intuito de monitorar TB durante terapia com anti-TNF em pacientes com IMID, demonstrou que a conversão para ILTB ocorreu em 18,9% dos casos (n=17/90) <sup>(81)</sup>.

O risco de desenvolver TB deve ser considerado durante qualquer período de acompanhamento, especialmente em pacientes expostos à terapia anti-TNF. Além disso, a melhor estratégia para triagem de ILTB deve sempre ser avaliada individualmente. Em condições especiais (morar, viajar ou trabalhar em áreas endêmicas de TB), as diretrizes da ECCO recomendam a triagem anual de TB enquanto o paciente persistir em tratamento com imunossuppressores (ex., tiopurinas, anti-TNF) <sup>(18)</sup>. Recentemente, nota informativa do Ministério da Saúde do Brasil recomendou a triagem anual para ILTB enquanto o paciente estiver em tratamento com imunobiológico e/ou imunossupressor <sup>(35)</sup>.

A terapia com anti-TNF e/ou imunossuppressores foi suspensa em todos os pacientes imediatamente após o diagnóstico de TB, porém, em dois pacientes o anti-TNF foi reintroduzido durante o tratamento antituberculose em virtude da gravidade da DII e em comum acordo com a equipe de infectologia. Apesar da ausência de boas evidências científicas sobre o melhor momento para iniciar drogas imunossupressoras após o início do tratamento da TB, o recomendável é reintroduzir os biológicos ou pequenas moléculas somente após o término do tratamento da micobactéria <sup>(18)</sup>. Todavia, em casos excepcionais de doença muito grave, a terapia imunossupressora pode ser reiniciada após pelo menos dois meses de tratamento antituberculose <sup>(18)</sup>. Os pacientes devem ser acompanhados em conjunto com equipe de infectologia e monitorados de forma minuciosa.

Em nosso estudo, 20 pacientes (52,6%) receberam terapia anti-TNF após o tratamento da TB. Apenas um paciente desenvolveu novamente TB ativa após longo período (10 anos) da primoinfecção, sugerindo infecção “*de novo*”. Em um estudo observacional retrospectivo multicêntrico conduzido pelo GETECCU, o anti-TNF foi

reiniciado após uma mediana de 13 meses em 17 pacientes (34%) e não houve casos de reativação de TB <sup>(49)</sup>. Em outro estudo descritivo da coorte GETAID, 44 pacientes com DII em terapia anti-TNF desenvolveram TB ativa, sendo que os biológicos foram reiniciados em 27 pacientes, após um período mediano de 11,2 meses, sem qualquer recorrência da infecção <sup>(58)</sup>. Portanto, nossos dados corroboram que o tratamento anti-TNF parece ser seguro mesmo após infecção prévia por TB e em áreas endêmicas.

Existem algumas limitações em relação aos resultados deste estudo. Primeiramente, o desenho do estudo retrospectivo pode resultar em perda de pacientes, falta de dados e algum viés de seleção. Em segundo lugar, não incluímos etnia, educação, status socioeconômico, procedência e profissão na análise, covariáveis que poderiam impactar os resultados.

Outra limitação do nosso estudo é a ausência de informação sobre contato prévio dos pacientes com o bacilo da TB. Além disso, alguns pacientes não realizaram TT ou IGRA devido à indisponibilidade do teste e/ou falta de adesão à leitura do teste. A ausência desses dados pode levar a uma interpretação equivocada, por exemplo, se alguns casos de TB ativa são uma nova infecção ou reativação de ILTB.

A indisponibilidade de biológicos com mecanismos de ação não anti-TNF ou de pequenas moléculas no SUS, no período do estudo, impediu a avaliação do risco de TB com essas terapias.

No nosso estudo caso-controle, realizamos emparelhamento dos pacientes em relação ao subtipo de DII, conseqüentemente não foi realizada análise comparativa ao risco de TB ativa entre pacientes com DC e RCU. Entretanto, observamos um número inferior de pacientes com RCU que desenvolveu TB ativa quando comparado ao de DC. Como possíveis justificativas, devemos considerar que a aprovação de terapias

avançadas no SUS, para pacientes com RCU moderada a grave, ocorreu apenas a partir de 2020. Além disso, a maior parte dos pacientes com RCU pode apresentar um curso mais brando da doença (leve a moderado), sem necessidade de terapias avançadas para o controle dos sintomas e da inflamação subjacente<sup>(63,82)</sup>. Portanto, esses dados podem limitar uma avaliação fundamentada do risco de TB ativa nos pacientes com RCU.

Outrossim, um desenho prospectivo forneceria melhores informações sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de TB ativa. Apesar dessas limitações, a análise abrangente descrita em modelo criterioso de estudo caso-controle, realça os principais desafios que médicos de países endêmicos para TB, como o Brasil, podem enfrentar durante o tratamento das DII. Os resultados apresentados certamente impactarão os cuidados e protocolos de acompanhamento dos pacientes em centros de referência para DII.

Finalmente, nosso estudo traz à tona algumas questões que merecem ser mais bem discutidas e estudadas em pacientes sob risco de TB em países endêmicos, como no caso do Brasil:

- 1) Na tentativa de melhorar o diagnóstico da ILTB, além de repetir anualmente o TT ou IGRA em pacientes imunossuprimidos, a realização de ambos poderia gerar maior acurácia, já que os dois exames carecem de sensibilidade.
- 2) O tratamento sistemático da ILTB para os pacientes com maior risco para desenvolver TB ativa, como em áreas endêmicas e naqueles que irão iniciar terapia com anti-TNF, poderia ser benéfico. Não obstante, estudo realizado em região endêmica, revelou que a quimioprofilaxia indiscriminada não se

associou a menor risco de TB ativa quando comparada à estratégia de quimioprofilaxia direcionada <sup>(83)</sup>.

- 3) O risco de TB ativa poderia influenciar o sequenciamento terapêutico em pacientes com DII moderada a grave. Assim, drogas consideradas mais seguras, com mecanismos de ação não anti-TNF (ex. vedolizumabe, ustekinumabe) poderiam ser utilizadas, inicialmente, em pacientes sob maior risco de desenvolver TB, desde que adequadas às características e ao perfil da DII de base. Entretanto, tornam-se necessários estudos que avaliem a segurança das terapias avançadas não anti-TNF em países endêmicos para a TB, como o Brasil.

## **6 Conclusões**

---

---

## 6 CONCLUSÕES

- 1) A TB continua sendo um problema de saúde significativo em pacientes com DII, especialmente em áreas endêmicas. A utilização da terapia anti-TNF e a idade ao diagnóstico da DII ( $\geq 17$  anos) foram identificados como fatores de risco para TB ativa.
- 2) A maioria dos casos ocorre após tratamento prolongado com terapia anti-TNF, sugerindo uma nova infecção e destacando a importância do monitoramento rigoroso dos pacientes.
- 3) A forma de apresentação disseminada/extrapulmonar da TB ocorreu com maior frequência do que a pulmonar isolada. Diante da gravidade da infecção nos pacientes com DII, observamos que a maioria necessitou internação hospitalar e, aproximadamente 20%, cuidados em unidade de terapia intensiva.
- 4) A reintrodução de drogas anti-TNF após o tratamento antituberculose parece segura mesmo em áreas endêmicas.



## 7 ANEXOS

### Anexo A

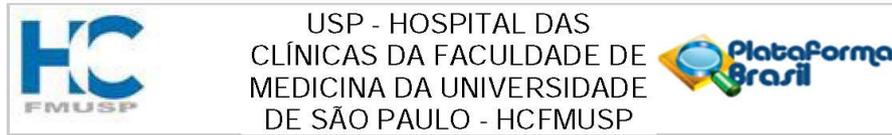
**Tabela 7 –** Características relacionadas ao tratamento da DII de pacientes no grupo controle (N = 114)

Variáveis	Descrição
<b>Terapia para DII, n (%)</b>	
Aminossalicilatos	14 (12,3)
Azatioprina	18 (15,8)
Metotrexato	1 (0,9)
Infliximabe	7 (6,1)
Adalimumabe	6 (5,3)
Certolizumabe	2 (1,8)
Azatioprina + infliximabe	41 (36)
Azatioprina + adalimumabe	21 (18,4)
Metotrexate + infliximabe	2 (1,8)
Sem terapia específica	2 (1,8)
<b>Terapia com anti-TNF, n (%)</b>	
Não	35 (30,7)
Monoterapia	15 (13,2)
Comboterapia	64 (56,1)
<b>Tempo de exposição à imunossupressão, n (%)</b>	
<6 meses	2 (2)
6 a 24 meses	11 (11,2)
>24 meses	85 (86,7)
<b>Tempo de exposição ao anti-TNF, n (%)</b>	
<6 meses	2 (2,5)
6 a 24 meses	11 (13,9)
>24 meses	66 (83,5)
<b>Tempo de exposição ao biológico (em meses)</b>	
Mediana (IQR)	69 (1; 240)

**Tabela 8 -** Características dos principais estudos publicados sobre TB ativa e DII, incluindo o presente estudo (conclusão)

Autor	Ano	Região	Nº pacientes acompanhados	Tipo de estudo	Nº pacientes com TB ativa	Observações e limitações
Jáuregui <i>et al.</i> <sup>(46)</sup>	2013	Espanha	423	Descritivo, centro único	07	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Incidência de TB ativa de 1,65% em aprox. 12 anos.
Byun <i>et al.</i> <sup>(51)</sup>	2015	Coreia	525	Descritivo, centro único	06	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Razão de risco ajustada de TB em pacientes em terapia anti-TNF: 11,7.
Cury <i>et al.</i> <sup>(53)</sup>	2015	Brasil	77	Descritivo, centro único	03	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de adalimumabe. Incidência de TB: 4% em 1 ano.
Riestra <i>et al.</i> <sup>(48)</sup>	2016	Espanha	4.818	Caso-controle, multicêntrico	32	Principais fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose: terapia anti-TNF e hospitalização nos últimos 6 meses.
Abitbol <i>et al.</i> <sup>(58)</sup>	2016	França	Base de dados do grupo GETAID	Descritivo, multicêntrico	44	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Desfechos avaliados: hospitalização, morte, segurança da reintrodução do anti-TNF.
Carpio <i>et al.</i> <sup>(49)</sup>	2016	Espanha	Base de dados do grupo GETECCU	Descritivo, multicêntrico	50	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de anti-TNFs. Desfechos avaliados: hospitalização, morte, segurança da reintrodução do anti-TNF.
Agarwal <i>et al.</i> <sup>(57)</sup>	2018	Índia	69	Descritivo, centro único	08	Incluídos pacientes com DII apenas em uso de Infliximabe.
Barros <i>et al.</i> <sup>(54)</sup>	2019	Brasil	669	Descritivo, centro único	14	Incluídos apenas pacientes que desenvolveram TB ativa em uso de anti-TNF apesar do rastreio para ILTB negativo.
Fortes <i>et al.</i> <sup>(52)</sup>	2020	Brasil	301	Descritivo, centro único	08	Anti-TNF combinado à azatioprina aumentou o risco relativo de TB 17,8 vezes mais do que o tratamento convencional.
Azevedo <i>et al.</i> <sup>(84)</sup>	2023	Brasil	1760	Caso-controle, centro único	38	Idade ao diagnóstico da DII ( $\geq$ 17 anos) e exposição à terapia anti-TNF foram significativamente associadas ao risco de desenvolver de TB ativa.

## Anexo B - Aprovação CAPPESQ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** TUBERCULOSE ATIVA EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO BRASIL: FATORES DE RISCO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

**Pesquisador:** Adérson Omar Mourão Cintra Damião

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 52091321.6.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.024.223

#### Apresentação do Projeto:

TUBERCULOSE ATIVA EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA NO BRASIL: FATORES DE RISCO E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

#### Objetivo da Pesquisa:

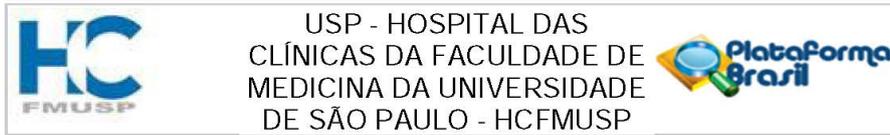
Objetivo Primário:

Identificar fatores de risco para o desenvolvimento de tuberculose ativa em pacientes com doença inflamatória intestinal acompanhados nos ambulatórios da Divisão de Gastroenterologia Clínica e Hepatologia, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 2010 e 2021.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características clínicas de pacientes com DII que desenvolveram TB ativa.
- Caracterizar a apresentação clínica da TB ativa em pacientes com DII.
- Avaliar a relação entre o perfil fenotípico da DII, duração da doença, estilo de vida e TB ativa.
- Descrever a evolução clínica da DII durante o tratamento da TB.
- Identificar a associação da TB ativa com as terapias utilizadas pelos pacientes no momento do

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.024.223

diagnóstico da infecção e o tempo decorrido entre o início do tratamento da DII e o diagnóstico de TB. • Avaliar o percentual de pacientes que desenvolveram TB ativa e que apresentavam ILTB nos exames de triagem iniciais. • Avaliar o risco de recorrência da TB em pacientes que necessitaram reintrodução da terapia anti-TNF após o tratamento da infecção.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Como não haverá intervenção e tratar-se de um estudo retrospectivo por meio de revisão de prontuário, não haverá riscos aos pacientes.

Benefícios:

Os resultados têm potencial de ampliar o conhecimento e reduzir custos aos serviços de saúde, principalmente o pautado em medidas preventivas nessa população de DII sob risco de TB.

Contribuição para a incorporação de medidas preventivas para TB em pacientes portadores de DII.

Há uma escassez de trabalhos no Brasil e na América Latina sobre as características da TB ativa nas DII.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo relevante e bem fundamentado, sem ressalvas de ordem ética ou riscos consideráveis ao participante da pesquisa.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termo apresentados são adequados.

Status e Aprovado – não foram observados óbices éticos.

**Recomendações:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Upload de Documentos

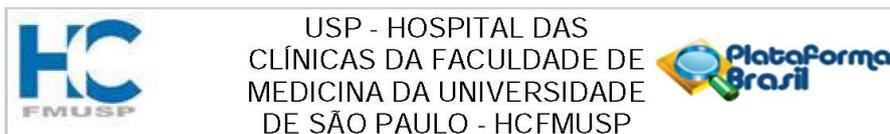
Declaração de Pesquisadores Termo\_compromisso\_Matheus.pdf

Orçamento Declaracao\_orcamento.pdf

Orçamento Declaracao\_orcamento.docx

Projeto Detalhado / Brochura Investigador Projeto.docx

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.024.223

Cronograma Cronograma.docx  
 Folha de Rosto FR\_assindo.pdf  
 TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência  
 Dispensa\_Termo\_de\_Consentimento\_Livre\_Esclarecido.pdf  
 TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência  
 Dispensa\_Termo\_de\_Consentimento\_Livre\_Esclarecido.docx  
 Declaração de Pesquisadores Registro\_eletronico.pdf  
 Finalizar  
 Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim  
 Prazo: Até a publicação dos resultados

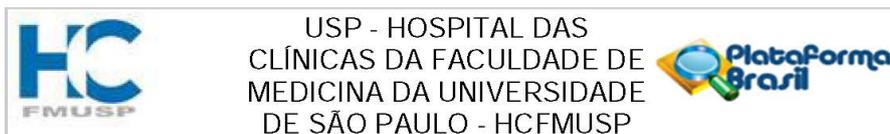
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1804562.pdf	23/09/2021 11:58:36		Aceito
Folha de Rosto	FR_assindo.pdf	23/09/2021 11:57:32	Adérson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_Termo_de_Consentimento_Livre_Esclarecido.pdf	09/08/2021 08:13:32	Adérson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito
TCLE / Termos de	Dispensa_Termo_de_Consentimento_	09/08/2021	Adérson Omar	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 5.024.223

Assentimento / Justificativa de Ausência	Livre_Esclarecido.docx	08:13:24	Mourão Cintra Damião	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_Matheus.pdf	09/08/2021 08:13:11	Aderson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Registro_eletronico.pdf	09/08/2021 08:13:04	Aderson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamento.pdf	09/08/2021 08:12:51	Aderson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamento.docx	09/08/2021 08:12:44	Aderson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	09/08/2021 08:12:19	Aderson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	09/08/2021 08:11:53	Aderson Omar Mourão Cintra Damião	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 07 de Outubro de 2021

Assinado por:  
ALFREDO JOSE MANSUR  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina  
FICHA DO ALUNO

5168 - 12479601/2 - Matheus Freitas Cardoso de Azevedo

Email: matheus.azevedo@hc.fm.usp.br  
Data de Nascimento: 22/05/1982  
Cédula de Identidade: RG - 08939162 42 - BA  
Local de Nascimento: Estado da Bahia  
Nacionalidade: Brasileira  
Graduação: Médico - Universidade Federal da Bahia - Bahia - Brasil - 2007

Curso: Doutorado Direto  
Programa: Ciências em Gastroenterologia  
Data de Matrícula: 17/02/2022  
Início da Contagem de Prazo: 17/02/2022  
Data Limite para o Depósito: 17/02/2026  
Orientador: Prof(a), Dr(a), Aderson Omar Mourão Cintra Damião - 17/02/2022 até o presente. Email: aderson\_damiao@uol.com.br  
Proficiência em Línguas: Inglês, 17/02/2022  
Prazo Máximo para Inscrição no Exame de Qualificação: 21/02/2024  
Data de Aprovação no Exame de Qualificação:  
Data do Depósito do Trabalho:  
Título do Trabalho:  
Data Máxima para Aprovação da Banca:  
Data de Aprovação da Banca:  
Data Máxima para Defesa:  
Data da Defesa:  
Resultado da Defesa:  
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 17/02/2022

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 7493 em vigor a partir de 29/03/2018).  
Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2022  
Impresso em: 19/01/2023 19:58:44

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Medicina  
FICHA DO ALUNO

5168 - 12479601/2 - Matheus Freitas Cardoso de Azevedo

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
MGT5736-6/5	Medicina Baseada em Evidências: Fundamentos Científicos e Aplicabilidade na Investigação Científica (1)	29/03/2021	11/04/2021	60	4	100	A	N	Concluída
MGT5770-2/4	Análise Crítica e Acompanhamento dos Projetos de Pesquisa (1)	07/04/2021	29/05/2021	60	4	100	A	N	Concluída
MGT5773-3/1	Desenvolvimento de Ideias, Marcas e Patentes em Medicina (1)	12/04/2021	25/04/2021	60	4	100	A	N	Concluída
MGT5771-2/4	Redação de Trabalho Científico em Gastroenterologia: da Ideia à Publicação (1)	23/08/2021	05/09/2021	60	4	100	A	N	Concluída
MGT5775-1/2	Métodos de Avaliação de Qualidade de Vida Relacionada a Patologias e Cirurgias do Aparelho Digestivo e Coloproctologia (1)	18/10/2021	31/10/2021	60	4	100	A	N	Concluída
MGT5721-8/1	Avaliação, Terapia Nutricional e Abordagens Ômicas em Cirurgia do Aparelho Digestivo	24/10/2022	20/11/2022	60	4	100	A	N	Concluída

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito de tese	
Disciplinas:	12	24	24
Estágios:			
Total:	12	24	24

Créditos Atribuídos à Tese: 176

Observações:  
1) Disciplina(s) cursada(s) isoladamente e aceita(s) pelo(a) orientador(a) do(a) candidato(a)

Conceito a partir de 02/01/1997:  
A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.  
Um (1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2022  
Impresso em: 19/01/2023 19:58:44

## Anexo C - Artigo publicado

Freitas Cardoso de Azevedo M, Barros LL, Fernandes Justus F, Oba J, Soares Garcia K, de Almeida Martins C, de Sousa Carlos A, Arruda Leite AZ, Miranda Sipahi A, Queiroz NSF, Omar Mourão Cintra Damião A. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case–control study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023 Jul 4;16:17562848231179871



THERAPEUTIC ADVANCES in  
*Gastroenterology*

Original Research

# Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case–control study

Matheus Freitas Cardoso de Azevedo , Luísa Leite Barros, Filipe Fernandes Justus, Jane Oba, Karoline Soares Garcia, Camilla de Almeida Martins , Alexandre de Sousa Carlos, André Zonetti Arruda Leite , Aytan Miranda Sipahi, Natália Sousa Freitas Queiroz , and Adérson Omar Mourão Cintra Damião

### Abstract

**Background/Aims:** Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) drugs have been the mainstay therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease (IBD) over the past 25 years. Nevertheless, these drugs are associated with serious opportunistic infections like tuberculosis (TB). Brazil is ranked among the 30 countries with the highest incidence of TB in the world. This study aimed at identifying risk factors for the development of active TB and describing clinical characteristics and outcomes in IBD patients followed at a tertiary referral center in Brazil.

**Methods:** We conducted a retrospective, case–control study between January 2010 and December 2021. Active TB cases in IBD patients were randomly matched 1:3 to controls (IBD patients with no previous history of active TB) according to gender, age, and type of IBD.

**Design:** This was a retrospective, case–control study.

**Results:** A total of 38 (2.2%) cases of TB were identified from 1760 patients under regular follow-up at our outpatient clinics. Of the 152 patients included in the analysis (cases and controls), 96 (63.2%) were male, and 124 (81.6%) had Crohn's disease. Median age at TB diagnosis was 39.5 [interquartile range (IQR) 30.8–56.3]. Half of the active TB cases were disseminated (50%). Overall, 36 patients with TB (94.7%) were being treated with immunosuppressive medications. Of those, 31 (86.1%) were under anti-TNF drugs. Diagnosis of TB occurred at a median of 32 months after the first dose of anti-TNF (IQR 7–84). In multivariate analysis, IBD diagnosis older than 17 years and anti-TNF therapy were significantly associated with the development of TB ( $p < 0.05$ ). After the TB treatment, 20 (52.7%) patients received anti-TNF therapy, and only one developed 'de novo' TB 10 years after the first infection.

**Conclusions:** TB remains a significant health problem in IBD patients from endemic regions, especially those treated with anti-TNFs. In addition, age at IBD diagnosis (>17 years old) was also a risk factor for active TB. Most cases occur after long-term therapy, suggesting a new infection. The reintroduction of anti-TNFs agents after the anti-TB treatment seems safe. These data highlight the importance of TB screening and monitoring in IBD patients living in endemic areas.

**Keywords:** Anti-TNF, Inflammatory bowel diseases, Tuberculosis

Received: 26 February 2023; revised manuscript accepted: 17 May 2023.

### Introduction

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract, characterized by periods of relapse and remission and risk of progression over time.<sup>1</sup>

Despite the evolution of the therapeutic arsenal available for treating inflammatory bowel disease (IBD) in recent years, anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents have been the mainstay therapy for moderate to severe IBD over the past

*Ther Adv Gastroenterol*

2023, Vol. 16: 1–13

DOI: 10.1177/

17562848231179871

© The Author(s), 2023.

Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-  
permissions

Correspondence to:  
**Matheus Freitas Cardoso  
de Azevedo**  
Department of  
Gastroenterology,  
University of São Paulo  
School of Medicine, Av. Dr.  
Eneas de Carvalho Aguiar,  
255, São Paulo, SP 05400-  
000, Brazil  
matheus.azevedo@hc.fm.  
usp.br

**Luísa Leite Barros**  
**Filipe Fernandes Justus**  
**Jane Oba**  
**Karoline Soares Garcia**  
**Camilla de Almeida  
Martins**  
**Alexandre de Sousa  
Carlos**  
**André Zonetti Arruda  
Leite**  
**Aytan Miranda Sipahi**  
**Adérson Omar Mourão  
Cintra Damião**  
Department of  
Gastroenterology,  
University of São Paulo  
School of Medicine, São  
Paulo, Brazil

**Natália Sousa Freitas  
Queiroz**  
Health Sciences Graduate  
Program, Pontifícia  
Universidade Católica do  
Paraná (PUCPR), Curitiba,  
Brazil  
IBD Center, Santa Cruz  
Hospital, Curitiba, Brazil

journals.sagepub.com/home/tag



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the Sage and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage/>).

1

25 years.<sup>2</sup> Anti-TNF drugs have shifted the therapeutic paradigm from symptomatic control to deep remission and disease clearance. Moreover, anti-TNF drugs have reduced surgery, hospitalization rates, and disability, improving patients' health-related quality of life.<sup>2,3</sup>

Nevertheless, concerns about the safety of anti-TNF therapy remain in clinical practice. Anti-TNFs are associated with an increased risk of malignancies and serious opportunistic infections, especially tuberculosis (TB).<sup>4</sup> TNF $\alpha$  is critical in regulating inflammatory signals in the granuloma formation following primary exposure to *Mycobacterium tuberculosis*. Its inhibition impairs the host defense mechanisms, increasing the risk of active TB.<sup>5</sup> Indeed, previous studies have demonstrated that anti-TNF-treated patients exhibit an increased risk of TB reactivation compared with the general population.<sup>6-8</sup> Furthermore, in a systematic review, combining anti-TNF agents with either methotrexate or azathioprine resulted in a 13-fold increased risk of TB reactivation compared with anti-TNF monotherapy.<sup>9</sup>

Ideally, before any immunosuppression, guidelines have widely recommended screening IBD patients for latent tuberculosis infection (LTBI) with a combination of chest X-ray, tuberculin skin test (TST), and/or interferon-gamma release assay (IGRA), as well as patient clinical data and epidemiological factors.<sup>10</sup> Moreover, recent data have shown that stringent LTBI screening and chemoprophylaxis could significantly decrease the risk of TB reactivation in endemic countries.<sup>11</sup>

TB is a global public health problem characterized by high morbidity and mortality worldwide and was the leading cause of death from a single infectious agent until the coronavirus pandemic.<sup>12</sup> Brazil is among the 30 countries with the highest incidence of TB globally, and in 2021, the incidence rate was 32 cases/100,000 inhabitants.<sup>13</sup> In addition, the prevalence of IBD continues to increase worldwide, particularly in newly industrialized countries such as Brazil.<sup>14,15</sup> However, the incidence and characteristics of TB among IBD patients remain poorly known in our population.

This study aimed at identifying risk factors for the development of active TB following IBD diagnosis

and describing clinical characteristics and outcomes of active TB in IBD patients followed at a tertiary referral center in Brazil.

## Methods

### Study population

We performed a retrospective, case-control study at the Department of Gastroenterology, Clinics Hospital of the University of São Paulo, School of Medicine, a referral center for treating IBD in Latin America, between January 2010 and December 2021. This timeframe was established due to the incorporation of electronic medical charts in our hospital in 2010.

### Definitions of case and control groups

The case group (active TB) comprised patients who developed active TB following IBD diagnosis. Active TB was defined as typical respiratory or extrapulmonary signs and symptoms associated with consistent radiological, bacteriological, and microbiological findings along with bacterial confirmation (smear and/or rapid molecular test and/or culture) according to the Manual of Recommendations for the Control of Tuberculosis in Brazil by the Ministry of Health.<sup>16</sup>

The control group consisted of patients with IBD who were followed up at the same outpatient clinics but had no previous history of active TB.

Patients in the case group (IBD and active TB) were randomly matched in a 1:3 ratio with controls according to gender, age, and type of IBD.

For the purpose of this study, medical records of IBD patients were screened for the keywords 'active TB' and 'Tuberculosis.' In addition, each medical record identified was reviewed thoroughly to ensure the diagnosis of IBD and TB was accurate, and other inclusion and exclusion criteria were met.

### Inclusion criteria:

- Diagnosis of IBD (CD, UC, or unclassified colitis) according to the criteria established by the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO).<sup>1</sup>
- Regular follow-up, for at least three consultations or 6 months, in the clinical

gastroenterology outpatient clinics at the Clinics Hospital of the Medical School of the University of São Paulo.

- Diagnosis of active TB (cases) according to the second updated edition of the Manual of Recommendations for the Control of Tuberculosis in Brazil by the Ministry of Health during outpatient follow-up between January 2010 and December 2021.<sup>16</sup>

Exclusion criteria:

- Patients under the age of 18.
- Patients without a confirmed diagnosis of IBD.

Information on demographic variables (sex, age), smoking, relevant comorbidities, type of IBD (CD or UC), history of TB before IBD diagnosis, clinical aspects of IBD (time of diagnosis, Montreal classification,<sup>17</sup> surgery, and ongoing treatment) and TB characteristics (time between the introduction of immunosuppressive therapy and TB diagnosis, latent TB, clinical features, and treatment) were obtained from electronic medical records. Follow-up variables were outcomes of TB (need for hospitalization, intensive care unit admission, and death), the clinical course of IBD during TB treatment, and the safety of restarting anti-TNF after the TB diagnosis.

LTBI was defined by clinical history, image exams (chest X-ray or computed tomography), and immunological assays, such as TST or IGRA.<sup>18</sup> A positive TST is defined by an induration diameter  $\geq 5$  mm.<sup>16</sup> The national health program in Brazil did not provide IGRA for patients with IBD during the study period. Therefore, our institution had only TST available. According to local standard recommendations, patients were screened for active and ILTB with TST and image exams immediately before introducing anti-TNF therapy.

All study data were collected by reviewing preexisting records, and no information from any patient was revealed. Thus, the study protocol was exempted from the participants' need for informed consent. This study was conducted with the approval of the Clinical Research Ethics Committee of Clinics Hospital.

#### Statistical analysis

Quantitative variables were described using mean and standard deviation, medians with IQRs, and qualitative variables using absolute and relative frequencies. The standard features of all patients were described according to the development of TB using absolute and relative frequencies, and the association was verified using Chi-square tests or exact tests (Fisher's exact test or likelihood ratio test).

Univariate logistic regression analysis assessed the association between patient characteristics and IBD treatment with active TB development. The odds ratios were estimated with 95% confidence intervals using simple logistic regression for all unadjusted analyses. In addition, variables with a descriptive level lower than 0.20 ( $p < 0.20$ ) were selected in the unadjusted analysis to be included in the joint model using multiple logistic regression.

The software IBM-SPSS, Armonk, NY: IBM Corp. for Windows version 22.0 was used to carry out the analyses, and the software Microsoft Excel 2013 was used to tabulate the data. The tests were performed with a significance level of 5%.

## Results

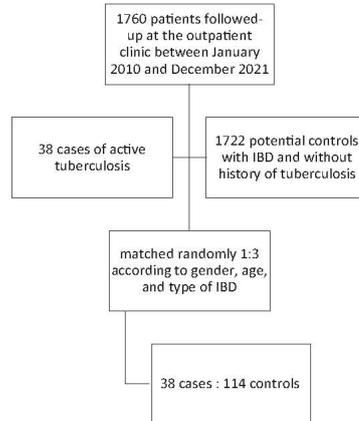
#### Demographic and clinical characteristics of IBD patients

A total of 38 (2.2%) cases of active TB were identified out of 1760 patients on a regular follow-up at our outpatient clinics between January 2010 and December 2021 (Figure 1). TB cases were randomly matched 1:3 to controls according to gender, age, and type of IBD. Of the 152 patients included in the analysis (cases and controls), 96 (63.2%) were male, and 124 (81.6%) had CD.

The demographics and clinical characteristics of the study subjects (cases and controls) are listed in Table 1.

#### Clinical characteristics of TB

Among 38 patients diagnosed with active TB, the median age at TB diagnosis was 39.5 (IQR 30.8–56.3). Half of the cases of active TB were disseminated (50%), 13 patients (34.2%) developed isolated pulmonary disease, and six (15.8%)



**Figure 1.** Flow chart of patients with inflammatory bowel disease included in the study.

had other extrapulmonary forms (five cases of pleural TB and one case of meningoencephalitis). The median time period between IBD diagnosis and active TB was 78 months (IQR 13.8–156) (Table 2).

Overall, 36 patients (94.7%) were treated with immunosuppressive medications. Of them, 31 (86.1%) were under anti-TNF drugs, 9 (29%) in monotherapy, and 22 (71%) in combination with either thiopurines or methotrexate. Diagnosis of TB occurred at a median of 32 months after the first dose of anti-TNF (IQR 7–84). In 28 cases (77.8%), TB developed after more than 2 years of treatment with immunosuppressive medications, and in 19 cases (61.3%), after more than 2 years of anti-TNF drugs. Only seven patients (22.6%) developed active TB in the first 6 months of anti-TNF therapy (Table 2).

Among the 38 cases of patients with active TB, 71% did not modify their treatment during the 6 months preceding the development of TB. However, 11 (28.9%) patients required corticosteroids in the 6 months before the development of TB, of which nine (23.7%) maintained the corticosteroid until the diagnosis of active TB (Table 2). No patient underwent de-escalation of anti-TNF drugs or oral immunosuppressants within 6 months.

TST was available to 95 patients, and 13 were diagnosed and treated for LTBI with isoniazid for 6–9 months; three were in the case group and 10 in the control group. Most patients (65.8%) who developed active TB had non-reactive TST before biological treatment; in 10 patients, that information was not available.

All patients with TB received anti-TB treatment following the recommendations of the Brazilian Ministry of Health. Regarding the treatment time, 15/37 (40.5%) patients were treated for 6 months, 18/37 (48.6%) for 9–12 months, and 4/37 (10.8%) for more than 12 months due to severe disseminated disease (Table 2). One patient died in the first month of TB treatment.

Eight patients in the 38 with active TB (21.1%) developed TB treatment-related adverse effects; five were hepatotoxicity, two were skin reactions, and one developed angioedema (Table 2). Nine patients received an alternative scheme for the treatment of TB, two of which were chosen by the infectious diseases team and seven due to an adverse effect of anti-TB therapy.

#### Outcomes

Anti-TNF and immunosuppressive therapy were stopped in all patients immediately after TB diagnosis. Almost half of the patients 18/38 (47.3%) had active IBD at the time of TB diagnosis, according to inflammatory biomarkers, endoscopic, radiological exams, and/or physician's global assessment.

Most patients needed hospital admission 26/38 (68.4%), seven patients (18.4%) needed intensive care admission, and a 26-year-old man with ileocolonic CD, using infliximab and methotrexate, died after disseminated TB, including the central nervous system (Table 2). Most patients (81%) were hospitalized for active TB, and the minority (19%) were admitted for IBD flare.

#### The course of IBD after TB treatment and anti-TNF retreatment

After TB treatment, 20/38 (52.6%) patients received anti-TNF therapy, and five had not previously been exposed to biologics. In two patients, anti-TNF was reintroduced during anti-tuberculosis treatment owing to IBD severity and after multidisciplinary discussions with the infectious

**Table 1.** Baseline clinical and demographic characteristics of case and control group from an IBD referral center in Brazil.

Variables	Groups	
	Case (TB) N (%)	Control N (%)
Gender		
Male	24 (63.2)	72 (63.2)
Female	14 (36.8)	42 (36.8)
Type of IBD		
Crohn's disease	31 (81.6)	93 (81.6)
Ulcerative colitis	7 (18.4)	21 (18.4)
Age at IBD diagnosis (years)		
<17	2 (5.3)	26 (22.8)
17–40	28 (73.7)	72 (63.2)
>40	8 (21.1)	16 (14)
Location of UC		
Left-sided	0 (0)	2 (9.5)
Pancolitis	7 (100)	19 (90.5)
Location of CD		
Ileal	13 (41.9)	25 (26.9)
Colonic	5 (16.1)	23 (24.7)
Ileocolonic	12 (38.7)	37 (39.8)
Upper GI	1 (3.2)	8 (8.6)
CD behavior		
Inflammatory	9 (29)	43 (46.2)
Stricturing	13 (41.9)	29 (31.2)
Penetrating	9 (29)	21 (22.6)
Perianal CD		
No	22 (71)	59 (63.4)
Yes	9 (29)	34 (36.6)
Previous IBD surgery (except perianal)		
No	23 (60.5)	69 (61.1)
Yes	15 (39.5)	44 (38.9)

*(Continued)***Table 1.** (Continued)

Variables	Groups	
	Case (TB) N (%)	Control N (%)
LTBI		
No	25 (89.3)	57 (85.1)
Yes	3 (10.7)	10 (14.9)
Serious comorbidities <sup>a</sup>		
No	26 (68.4)	90 (79.6)
Yes	12 (31.6)	23 (20.4)

<sup>a</sup>Cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, active oncological disease, diabetes mellitus with target organ damage, chronic cardiovascular disease, chronic renal failure.  
CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; LTBI, latent tuberculosis infection; TB, tuberculosis; UC, ulcerative colitis.

diseases team; in one patient after 3 months and another after 5 months of starting TB treatment (Table 2).

The median interval between TB diagnosis and anti-TNF initiation was 8 months, and patients were followed for a median of 31 months (range 2–132). Only one patient developed 'de novo' tuberculosis 10 years after the first infection and after 48 months of treatment with infliximab and azathioprine (Table 2).

#### Risk factors for TB

In the univariate analysis, age at IBD diagnosis was the sole factor significantly associated with the development of TB ( $p < 0.05$ ) (Table 3). LTBI, disease location or behavior, perianal CD, anti-TNF therapy, smoking, serious comorbidities, previous intestinal surgery, and time of immunosuppression were not risk factors for active TB between cases and controls.

In the multivariate analysis, both age at IBD diagnosis and anti-TNF therapy were significantly associated with the development of TB ( $p < 0.05$ ). The chance of active TB in patients diagnosed at age 17 or older was 6–7 times higher than in patients younger than 17 years old. Patients with

**Table 2.** Demographic, clinical, and IBD treatment-related characteristics of active tuberculosis patients from a referral center in Brazil (N=38).

Variables	Description
Age at TB diagnosis (years)	<b>(N=38)</b>
Median (IQR)	39.5 (30.8; 56.3)
Time between IBD diagnosis and TB diagnosis (months)	<b>(N=38)</b>
Median (IQR)	78 (13.8; 156)
Time of exposition to anti-TNF before TB diagnosis (months)	<b>(N=31)</b>
Median (IQR)	32 (7; 84)
Location of TB, n (%)	<b>(N=38)</b>
Pulmonary	13 (34.2)
Disseminated	19 (50)
Other sites	6 (15.8)
Corticosteroids use at TB diagnosis, n (%)	<b>(N=38)</b>
No	29 (76.3)
Yes	9 (23.7)
IBD therapy at TB diagnosis, n (%)	<b>(N=38)</b>
Azathioprine + infliximab	11 (28.9)
Azathioprine + adalimumab	9 (23.7)
Infliximab	6 (15.8)
Adalimumab	3 (7.9)
Methotrexate	2 (5.3)
Tacrolimus	2 (5.3)
Methotrexate + infliximab	1 (2.6)
Methotrexate + adalimumab	1 (2.6)
Azathioprine	1 (2.6)
Aminosalicylates	1 (2.6)
No treatment	1 (2.6)
Therapy with anti-TNF at TB diagnosis, n (%)	<b>(N=38)</b>
No	7 (18.4)
Monotherapy	9 (23.7)
Combotherapy	22 (57.9)
Time between start of immunosuppression <sup>a</sup> and TB diagnosis, n (%)	<b>(N=36)</b>
<6 months	2 (5.6)
6–24 months	6 (16.7)
>24 months	28 (77.8)

(Continued)

**Table 2.** (Continued)

Variables	Description
Time between start of anti-TNF therapy and TB diagnosis, n (%)	<b>(N=31)</b>
<6 months	7 (22.6)
6–24 months	5 (16.1)
>24 months	19 (61.3)
Anti-TNF introduction after TB treatment, n (%)	<b>(N=38)</b>
No	18 (47.4)
Reintroduction	15 (39.5)
Introduction	5 (13.2)
Time between completion of TB treatment and introduction or reintroduction of anti-TNF therapy (months)	<b>(N=20)</b>
Median (IQR)	8 (0; 60)
Time of exposure or re-exposure to anti-TNF therapy after TB (months)	<b>(N=20)</b>
Median (IQR)	31 (2; 132)
TB recurrence after completion of TB treatment, n (%)	<b>(N=38)</b>
No	37 (97.3)
Yes	1 (2.6)
Adverse drug reaction related to TB treatment, n (%)	<b>(N=38)</b>
No	30 (78.9)
Yes	8 (21.1)
Duration of TB treatment, n (%)	<b>(N=37)</b>
6 months	15 (40.5)
9 months	7 (18.9)
9–12 months	11 (29.7)
>12 months	4 (10.8)
Hospitalization, n (%)	<b>(N=38)</b>
No	12 (31.6)
Yes	26 (68.4)
ICU admission, n (%)	<b>(N=38)</b>
No	31 (81.6)
Yes	7 (18.4)

<sup>a</sup>Immunosuppressant drug or anti-tumor necrosis factor. IBD: inflammatory bowel disease; ICU: intensive unit care; IQR: interquartile range; TB: tuberculosis; TNF: tumor necrosis factor. Number of patients evaluated in each variable is provided in Bold.

M Freitas Cardoso de Azevedo, LL Barros *et al.***Table 3.** Univariate and multivariate analysis of factors associated with the development of active tuberculosis in IBD patients from a referral center in Brazil.

Variables	Groups		Univariate		Multivariate	
	Case (TB)	Control	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
Age at IBD diagnosis (years)				<b>0.047</b>		
< 17	2 (5.3)	26 (22.8)	1.00		1.00	
17–40	28 (73.7)	72 (63.2)	5.06 (1.13–22.73)		6.79 (1.36–33.87)	<b>0.020</b>
> 40	8 (21.1)	16 (14)	6.50 (1.22–34.53)		6.54 (1.08–39.60)	<b>0.041</b>
Previous or current smoking				0.418		
No	29 (76.3)	93 (82.3)	1.00			
Yes	9 (23.7)	20 (17.7)	1.44 (0.59–3.52)			
Serious comorbidities				0.156		
No	26 (68.4)	90 (79.6)	1.00		1.00	
Yes	12 (31.6)	23 (20.4)	1.81 (0.79–4.11)		1.90 (0.74–4.89)	0.181
Previous surgery				0.953		
No	23 (60.5)	69 (61.1)	1.00			
Yes	15 (39.5)	44 (38.9)	1.02 (0.48–2.17)			
IMS monotherapy (AZA or MTX)				0.183		
No	35 (92.1)	95 (83.3)	1.00			
Yes	3 (7.9)	19 (16.7)	0.43 (0.12–1.54)			
Anti-TNF therapy				0.168		
No	7 (18.4)	35 (30.7)	1.00			
Monotherapy	9 (23.7)	15 (13.2)	3.00 (0.94–9.55)			
Combotherapy	22 (57.9)	64 (56.1)	1.72 (0.67–4.42)			
Anti-TNF therapy				0.143		
No	7 (18.4)	35 (30.7)	1.00		1.00	
Yes	31 (81.6)	79 (69.3)	1.96 (0.79–4.88)		3.36 (1.17–9.63)	<b>0.024</b>
Duration of immunosuppression				0.407		
< 6 months	2 (5.6)	2 (2)	1.00			
6–24 months	6 (16.7)	11 (11.2)	0.55 (0.06–4.91)			
> 24 months	28 (77.8)	85 (86.7)	0.33 (0.04–2.45)			

*(Continued)*

Table 3. (Continued)

Variables	Groups		Univariate		Multivariate	
	Case (TB)	Control	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i>
LTBI				0.749		
No	25 (89.3)	57 (85.1)	1.00			
Yes	3 (10.7)	10 (14.9)	0.68 (0.17–2.70)			
UC location				>0.999		
Left colitis	0 (0)	2 (9.5)	1.00			
Pancolitis	7 (100)	19 (90.5)	&			
CD location				0.317		
Ileal	13 (41.9)	25 (26.9)	1.00			
Colonic	5 (16.1)	23 (24.7)	0.42 (0.13–1.36)			
Ileocolonic	12 (38.7)	37 (39.8)	0.62 (0.25–1.59)			
Upper GI involvement	1 (3.2)	8 (8.6)	0.24 (0.03–2.14)			
CD behavior				0.242		
Inflammatory	9 (29)	43 (46.2)	1.00			
Structuring	13 (41.9)	29 (31.2)	2.14 (0.81–5.66)			
Penetrating	9 (29)	21 (22.6)	2.05 (0.71–5.92)			
Perianal CD				0.446		
No	22 (71)	59 (63.4)	1.00			
Yes	9 (29)	34 (36.6)	0.71 (0.29–1.72)			

AZA, azathioprine; CD, Crohn's disease; IBD, inflammatory bowel disease; IMS, immunosuppressor; LTBI, latent tuberculosis infection; MTX, methotrexate; TNF, tumor necrosis factor; UC, ulcerative colitis, &, Not possible to estimate.  
Significance for Bold  $p < 0.05$ .

anti-TNF therapy had a 3.36 times higher chance of TB than those not treated with anti-TNF (Table 3).

### Discussion

This study reports the characteristics, outcomes, and risk factors of active TB in IBD patients followed at a referral center in Brazil. To our knowledge, this study has the highest number of active TB cases being followed up at a single center. Based on the results, 38 (2.2%) patients developed active TB. These rates correspond to more

than five-fold the cumulative incidence of TB in Brazil during the study period, justifying the importance of expanding the knowledge of TB in IBD patients.<sup>13,16</sup> In contrast, two Spanish series<sup>19,20</sup> showed lower rates than the ones we described in our study, probably due to the lower incidence of TB in Spain compared to Brazil.<sup>21</sup> Nevertheless, our results align with a recently published Brazilian study.<sup>22</sup>

In our population, age at IBD diagnosis (>17 years old) was identified as a risk factor for active TB. This finding should be attributable to

occupational risk because of workplace exposure. Added to this, the everyday lifestyle in this period (stress, hectic schedules, irregular diet, crowded places) can also be an aggravating factor for the higher incidence of the disease.<sup>23</sup> Another possible explanation is a methodological shortcoming, given that the A2 of the Montreal classification (age at diagnosis between 17 and 40) corresponds to the mean age related to the diagnosis of IBD in most Brazilian populations.<sup>24–27</sup>

In the present study, 36/38 (94.7%) IBD patients who developed active TB were under immunosuppressive medications. Of those, 31/36 (86.1%) were under anti-TNF drugs, 9/31 (29%) in monotherapy, and 22/31 (71%) in combination with either thiopurines or methotrexate.

Studies assessing the risk of active TB in Brazil and Latin America in IBD patients are scarce. Fortes *et al.*,<sup>22</sup> with a different methodology, recently performed a study in north-eastern Brazil and described 8 (2.6%) cases of active TB in 301 IBD patients. Azathioprine, anti-TNF, and a combination of these drugs were associated with a higher risk of active TB. After adjusting for sex, age, type of IBD, and LTBI, anti-TNF combined with azathioprine was associated with a relative risk of 17.8 compared with conventional treatment.<sup>22</sup>

We reported a 3.36-fold increased risk of TB in patients with IBD on anti-TNF therapy compared with patients without anti-TNF. However, the risk was lower than in other studies<sup>9,22,28</sup> probably due to the high proportion of patients using anti-TNF in monotherapy or combination in the control group (approximately 70%). Furthermore, this data can be justified because the study was conducted in a highly specialized Brazilian IBD referral center, where patients present a predominantly severe disease profile.

A few studies of active TB among IBD patients treated with non-TNF- $\alpha$  inhibitor biologics or small molecules have been reported. For example, in a retrospective South Korean study, a country with an intermediate TB burden, followed 238 IBD patients treated with vedolizumab or ustekinumab for a median of 18.7 months.<sup>29</sup> Active TB did not develop in any patient, suggesting that the risk of TB appears to be low with these drugs.<sup>29</sup> In addition, clinical trials and post-marketing data in patients with IBD receiving

vedolizumab or ustekinumab showed a low rate of serious opportunistic infection, including TB.<sup>30,31</sup> On the other hand, Janus kinase (JAK) inhibitors may increase the risk of TB infection. A multicenter study with rheumatological patients, including 5671 tofacitinib-treated patients and 12,664 patient-years, described TB as the most common opportunistic infection, with more severe and extrapulmonary disease.<sup>32</sup> Still, the available data are insufficient to assess the real risk of non-TNF- $\alpha$  inhibitor therapy and active TB; further observation is required before making any definite conclusions.

Our study also demonstrated that extrapulmonary TB occurs more frequently than pulmonary. Half of the cases were disseminated, and 34.2% developed isolated pulmonary forms. Given the significant number of disseminated TB cases, we observed high hospitalization rates (68.4%) and need for intensive care admission (18.4%), in addition to a case of death. Similar to our findings, Carpio *et al.*<sup>7</sup> reported in a Spanish multicenter study 50 cases of active TB in IBD patients treated with anti-TNFs, with 60% developing disseminated or extrapulmonary forms, and 42 (84%) requiring hospitalization, two patients needed intensive care unit admission, and one of them died. TNF blockade can induce an imbalance in the structure of the granuloma and favor the dissemination of the bacillus throughout the body.<sup>5</sup> In the general population, most TB cases are pulmonary; however, extrapulmonary and disseminated forms are more common in immunosuppressed persons.<sup>16,23,33</sup> Therefore, IBD patients must be closely monitored since many develop atypical symptoms in the absence of classic respiratory TB symptoms and have the potential to evolve into more severe forms of disease and poor outcomes.

Several studies report a short time between the start of anti-TNF therapy and the development of active TB,<sup>19,34</sup> which suggests the reactivation of LTBI. In the present study, TB diagnosis occurred at a median of 32 months after the first dose of anti-TNF (IQR 7–84). In most cases (61.3%), after more than 2 years of anti-TNF drugs, which suggests a new infection. Accordingly, a cohort study from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases described five cases of TB, and the mean drug exposure time until the occurrence of TB was 27 months for the anti-TNF group.<sup>35</sup> Other

authors described similar data, with figures varying from 14.5<sup>36</sup> to 23<sup>28</sup> months of anti-TNF therapy before the diagnosis of TB, also suggesting a new infection. This explanation is supported by a recent systematic review and meta-analysis showing that the risk of TB in IBD patients on anti-TNF agents depends on the local disease burden.<sup>37</sup> Therefore, patients living in endemic areas may have recurrent exposure to *M. tuberculosis* and can become infected after a long period of anti-TNF therapy.

Although some studies showed that re-screening for LTBI might be necessary for patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMID) on biological therapy,<sup>38-41</sup> data from countries with intermediate to high incidences of TB are still lacking. This is particularly important in Latin America, which is also experiencing a rising prevalence of IBD accompanied by increased use of biologics in the last 20 years.<sup>14</sup> Under special conditions (e.g. live, travel, or work in endemic TB areas), ECCO guidelines consider annual TB screening while continuing immunosuppressive therapy in IBD patients.<sup>10</sup> However, the efficacy of repeating tests for LTBI is still to be established. A prospective study to monitor TB during anti-TNF therapy in patients with IBD and IMID showed that conversion of LTBI is common (17/90–18.9%) during biologic treatment in an area with intermediate TB prevalence.<sup>39</sup> Hence, the risk of developing TB should be considered during any follow-up period, especially in patients exposed to anti-TNF therapy. Moreover, the best strategy for LTBI screening should always be considered individually. An informative note from the Ministry of Health of Brazil recently recommended annual screening for LTBI while the patient uses an immunobiological and/or immunosuppressant.<sup>42</sup>

Anti-TNF and immunosuppressive therapy were stopped in all patients immediately after TB diagnosis, but in two patients, anti-TNF was reintroduced during anti-tuberculosis treatment owing to IBD severity. Despite the absence of prospective or controlled data regarding the best time to start immunosuppressive drugs after initiating TB treatment, biologics or small molecules therapy should ideally be reintroduced only after the completion of treatment.<sup>10</sup> Nevertheless, in exceptional cases with more severe disease activity, IBD therapy should be restarted after at

least 2 months of anti-tuberculosis treatment.<sup>10</sup> Patients should be evaluated by the infectious diseases specialist and closely monitored clinically.

In our study, 20 patients (52.6%) received anti-TNF therapy after TB treatment. TB re-occurred in just one patient after long-term follow-up, suggesting 'de novo' infection rather than reactivation. In a multicenter retrospective, observational study conducted by GETECCU, anti-TNF was restarted after a median of 13 months in 17 patients (34%), and there were no cases of TB reactivation.<sup>7</sup> In a descriptive study on the GETAID cohort, 44 patients with IBD on anti-TNF therapy developed active TB, and biologics were restarted in 27 patients, after a median period of 11.2 months, without any recurrence of the infection.<sup>36</sup> Thus, our data corroborate anti-TNF treatment is safe even after previous TB infection and in endemic areas.

There are some limitations concerning the results of this study. Firstly, the retrospective study design may result in patient loss, missing data, and some selection bias. Secondly, we did not include ethnicity, education, and socioeconomic status in the analysis, co-variables that could substantially impact the results. In addition, some patients did not undergo TST or IGRA due to the unavailability of the test and/or lack of adherence to the test reading. The absence of these data can lead to a misinterpretation of whether some cases of active TB are a new infection or reactivation of LTBI. Another limitation is the absence of reports on patients' contact with TB. Additionally, a prospective design would provide better data on risk factors for developing active TB. Despite these limitations, this comprehensive analysis describing characteristics, risk factors, and outcomes of active TB in IBD patients sheds light on crucial challenges physicians from developing countries, like Brazil, may confront during IBD care.

In conclusion, TB remains a significant health problem in IBD patients, especially in high-prevalent areas and in patients on anti-TNF therapy. Age at IBD diagnosis (>17 years old) was also identified as a risk factor for active TB. Most cases occur after long-term anti-TNF treatment, suggesting a new infection and highlighting the importance of close monitoring. Reintroduction of anti-TNF drugs after anti-tuberculosis

treatment seems safe. A personalized approach to choosing and monitoring therapy in IBD patients is essential and should consider individual characteristics and local epidemiological factors.

### Declarations

#### *Ethics approval and consent to participate*

This study was conducted with the approval of the Clinical Research Ethics Committee of Clinics Hospital (Protocol number 5.024.223). There was no need for informed consent.

#### *Consent for publication*

Not applicable.

#### *Author contributions*

**Matheus Freitas Cardoso de Azevedo:** Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Project administration; Supervision; Validation; Visualization; Writing – original draft; Writing – review & editing.

**Luísa Leite Barros:** Conceptualization; Formal analysis; Writing – original draft; Writing – review & editing.

**Filipe Fernandes Justus:** Conceptualization; Writing – original draft.

**Jane Oba, Karoline Soares Garcia:** Methodology; Writing – review & editing.

**Camilla de Almeida Martins:** Investigation; Writing – review & editing.

**Alexandre de Sousa Carlos:** Investigation; Writing – original draft.

**André Zonetti Arruda Leite:** Conceptualization; Investigation; Writing – review & editing.

**Aytan Miranda Sipahi:** Methodology; Writing – review & editing.

**Natália Sousa Freitas Queiroz:** Conceptualization; Methodology; Writing – review & editing.

**Adérson Omar Mourão Cintra Damião:** Conceptualization; Formal analysis; Methodology; Supervision; Validation; Visualization; Writing – review & editing.

#### *Acknowledgements*

None.

#### *Funding*

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

#### *Competing interests*

MFCA reports receiving consulting fees from Janssen and Takeda; lecture fees from Janssen, Takeda, Pfizer, and Abbvie; and travel grant support from Takeda, Janssen, and Abbvie. LLB reports receiving lecture fees from Janssen, Takeda, and UCB and travel grant support from Takeda and Janssen. ASC reports receiving lecture fees from Janssen, Takeda, and Abbvie and travel grant support from Takeda, Janssen, and Abbvie. NSFQ reports receiving consulting payments from Janssen, lecture fees from Janssen, Takeda, UCB, and Abbvie, and travel grant support from Takeda, Janssen, and Abbvie. AOMCD reports receiving lecture fees from Janssen, Takeda, and Abbvie and travel grant support from Takeda. JO, FFJ, KSG, CAM, AZAL, and AMS have no conflict of interest to declare. No other potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

#### *Availability of data and materials*

All data analyzed during this study are included in this published article. Further enquiries can be directed to the corresponding author.

#### **ORCID iDs**

Matheus Freitas Cardoso de Azevedo  <https://orcid.org/0000-0001-5487-9418>

Camilla de Almeida Martins  <https://orcid.org/0000-0002-9854-3067>

André Zonetti Arruda Leite  <https://orcid.org/0000-0002-6494-8234>

Natália Sousa Freitas Queiroz  <https://orcid.org/0000-0003-2857-0825>

#### **References**

1. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, *et al.* ECCO-ESGAR guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 144–164.
2. D'Haens GR and van Deventer S. 25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease:

- lessons from the past and a look to the future. *Gut* 2021; 70: 1396–1405.
3. Lima CCG, Queiroz NSF, Sobrado CW, *et al.* Critical analysis of anti-TNF use in the era of new biological agents in inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 323–332.
  4. Queiroz NSF and Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol* 2020; 36: 257–264.
  5. Fallahi-Sichani M, El-Kebir M, Marino S, *et al.* Multiscale computational modeling reveals a critical role for TNF- $\alpha$  receptor 1 dynamics in tuberculosis granuloma formation. *J Immunol* 2011; 186: 3472–3483.
  6. Dobler CC. Biologic agents and tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016; 4: 1–12.
  7. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, *et al.* Tuberculosis in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory bowel disease patients after the implementation of preventive measures: compliance with recommendations and safety of Retreatment. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1186–1193.
  8. Singh JA, Wells GA, Christensen R, *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011: CD008794.
  9. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, *et al.* Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med* 2014; 46: 547–554.
  10. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, *et al.* ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 879–913.
  11. Kumar P, Vuyyuru SK, Kante B, *et al.* Stringent screening strategy significantly reduces reactivation rates of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF therapy in tuberculosis endemic region. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55: 1431–1440.
  12. Global Tuberculosis report 2022 [Internet]. 2022. <http://apps.who.int/bookorders>
  13. Epidemiológico B. Tuberculose. 2022. <http://antigo.aids.gov.br/pt-br/pub/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-2022>
  14. Kotze PG, Underwood FE, Damiano AOMC, *et al.* Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 304–312.
  15. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, *et al.* Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: a large population-based study. *Lancet Reg Health - Americas* 2022; 13: 100298.
  16. Brasil. Manual de para o Controle de Tuberculose [Internet]. Ministério da Saúde. 2019. 364 p. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsatuberculose/manual-de-recomendacoes-e-controle-da-tuberculose-no-brasil-2a-ed.pdf/view>
  17. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, *et al.* The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749–753.
  18. Fehily SR, Al-Ani AH, Abdelmalak J, *et al.* Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression—risks, screening, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56: 6–27.
  19. Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I, *et al.* Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 208–212.
  20. Mañosa M, Domènech E and Cabré E. Current incidence of active tuberculosis in IBD patients treated with anti-TNF agents: still room for improvement. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e499–e500.
  21. WHO. WHO | Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2020.
  22. Fortes FML, Sorte NB, Mariano VD, *et al.* Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. *World J Gastroenterol* 2020; 26: 6993–7004.
  23. Macêdo Júnior AMD, Pontes Neta MDL, Duarte ARA, *et al.* Perfil epidemiológico da tuberculose no Brasil, com base nos dados provenientes do DataSUS nos anos de 2021. *Res, Soc Develop* 2022; 11: e22311628999.
  24. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, *et al.* Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1197–1206.
  25. dos Santos Torres U, Olsen Rodrigues J, Silva Garcia Junqueira M, *et al.* The Montreal classification for Crohn's disease: clinical

- application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol* 2010; 47: 279–284.
26. Lima Martins A, Volpato RA and Zago-Gomes MDP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 87.
  27. Fucilini LMP, Genaro LM, Sousa E, *et al.* Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. *Arq Gastroenterol* 2021; 58: 483–490.
  28. Byun JM, Lee CK, Rhee SY, *et al.* The risk of tuberculosis in Korean patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 173–179.
  29. Choi MG, Ye BD, Yang SK, *et al.* The risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab or ustekinumab in Korea. *J Korean Med Sci* 2022; 37: e107.
  30. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, *et al.* Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and post-marketing setting. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2431–2441.
  31. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, *et al.* Comparison of rates of active tuberculosis infection in the Phase 2 and 3 clinical trial programs for Anti-IL12/23 and Anti-TNFS. *Gastroenterology* 2017; 152: S596.
  32. Winthrop KL, Park SH, Gul A, *et al.* Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1133–1138.
  33. Pai M, Behr MA, Dowdy D, *et al.* Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16076.
  34. Oseph Eane JK, Haron Ershon SG, Harm PD, *et al.* The New England Journal of Medicine TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB, A TUMOR NECROSIS FACTOR  $\alpha$ -NEUTRALIZING AGENT ABSTRACT [Internet]. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104.
  35. Yonekura CL, Oliveira RDR, Titton DC, *et al.* Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in rheumatic diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol (Engl Ed)* 2017; 57: 477–483.
  36. Abitbol Y, Laharie D, Cosnes J, *et al.* Negative screening does not rule out the risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease undergoing anti-TNF treatment: a Descriptive study on the GETAID cohort. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1179–1185.
  37. Kedia S, Mouli VP, Kamat N, *et al.* Risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on infliximab or adalimumab is dependent on the local disease burden of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 340–349.
  38. Papay P, Primas C, Eser A, *et al.* Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- $\alpha$  inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 858–865.
  39. Lee CK, Wong SHV, Lui G, *et al.* A prospective study to monitor for tuberculosis during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease and immune-mediated inflammatory diseases. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 954–962.
  40. Taxonera C, Ponferrada Á, Riestra S, *et al.* Serial tuberculin skin tests improve the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 1270–1279.
  41. Kim KH, Lee SW, Chung WT, *et al.* Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents. *Korean J Lab Med* 2011; 31: 271–278.
  42. NOTA INFORMATIVA Nº 4/2023-CGDR/DCCI/SVS/MS. <https://www.gov.br/aid/pt-br/centrais-de-contudo/notas-informativas/2023/nota-informativa-no-4.pdf>

## **8 Referências**

---

---

## 8 REFERÊNCIAS

1. De Azevedo MFC, De Sousa Carlos A, Milani LR, Oba J, Cintra Damião AOM. Doença inflamatória intestinal. *Rev Bras Med.* 2014;71:46-58.
2. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, Calabrese E, Baumgart DC, Bettenworth D, Borralho Nunes P, Burisch J, Castiglione F, Eliakim R, Ellul P, González-Lama Y, Gordon H, Halligan S, Katsanos K, Kopylov U, Kotze PG, Krustinš E, Laghi A, Limdi JK, Rieder F, Rimola J, Taylor SA, Tolan D, van Rheenen P, Verstockt B, Stoker J; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] and the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [ESGAR]. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144–64.
3. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):22.
4. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, Bernstein CN, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Hibi T. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):74.
5. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, Iade B, Bosques-Padilla F, Teixeira FV, Juliao-Banos F, Simian D, Ghosh S, Panaccione R, Ng SC, Kaplan GG. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(2):304-12.
6. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(1):56-66.

7. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, Panaccione R, Coward SB, Ng SC, Kaplan GG, Kotze PG. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2022;13:100298.
8. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, Panaccione R. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis.* 2014;8(9):927-35.
9. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F; on behalf of the Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Treatment algorithms for Crohn's disease. *Digestion.* 2020;101(Suppl 1):43-57.
10. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413.
11. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, D'Haens G, Dotan I, Dubinsky M, Feagan B, Fiorino G, Geary R, Krishnareddy S, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Marteau P, Munkholm P, Murdoch TB, Ordás I, Panaccione R, Riddell RH, Ruel J, Rubin DT, Samaan M, Siegel CA, Silverberg MS, Stoker J, Schreiber S, Travis S, Van Assche G, Danese S, Panes J, Bouguen G, O'Donnell S, Pariente B, Winer S, Hanauer S, Colombel JF Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1324-38.
12. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD):

Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–83.

13. Damião AOMC, de Azevedo MFC, Carlos AS, Wada MY, Silva TVM, Feitosa FC. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(9):1142-57.

14. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.

15. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(4):257–64.

16. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1324-35.e2.

17. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Eehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68.

18. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, Albuquerque A, Allocca M, Esteve M, Farraye FA, Gordon H, Karmiris K, Kopylov U,

---

Kirchgesner J, MacMahon E, Magro F, Maaser C, de Ridder L, Taxonera C, Toruner M, Tremblay L, Scharl M, Viget N, Zabana Y, Vavricka S. ECCO Guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Jun 22;15(6):879-913.

19. Beaugerie L, Kirchgesner J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(3):370-9.

20. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholff W, Londhe A, Sandborn WJ. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREATTM Registry. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1409-22.

21. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(2):337-346.e10.

22. Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of biologic therapy in older patients with immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1736-43.e4.

23. D'Haens GR, Van Deventer S. 25 years of anti-TNF treatment for inflammatory bowel disease: Lessons from the past and a look to the future. *Gut*. 2021 Jul;70(7):1396-1405.

24. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(12):1835-42.

25. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, Loftus EV Jr, Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.

26. Dommasch ED, Kim SC, Lee MP, Gagne JJ. Risk of serious infection in patients receiving systemic medications for the treatment of psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2019;155(10):1142-52.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 363 p.
28. World Health Organization WHO. Global Tuberculosis Programme. Global Tuberculosis Report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.
29. World Health Organization WHO. Global Tuberculosis Programme. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Tuberculose, março 2023.
31. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2019. 201 p.
32. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, Ginsberg A, Swaminathan S, Spigelman M, Getahun H, Menzies D, Raviglione M. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1):16076.
33. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2127-35.
34. Park D Il, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, Banerjee R, Hilmi IN, Jeon YT, Han DS, Kim HJ, Ran Z, Wu K, Qian J, Hu PJ, Matsuoka K, Andoh A, Suzuki Y, Sugano K, Watanabe M, Hibi T, Puri AS, Yang SK. Asian organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: Risk assessment. *Intest Res.* 2018;16(1):4-16.

35. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota Informativa N° 4/2023-CGDR/DCCI/SVS/MS. Investigação e tratamento da infecção latente pelo *M. tuberculosis* em pessoas com indicação/uso de medicamentos imunobiológicos, imunossupressores ou em situação de pré-transplante de órgãos. Brasília - DF; 18 de janeiro de 2023.
36. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC de, Andrade AR, Queiroz NSF, Chebli JMF, Chebli LA, Argollo MC, Sasaki LY, Parra RS, Quaresma AB, Vieira A, Damião AOMC, Moraes ACDS, Flores C, Zaltman C, Vilela EG, Morsolletto EM, Gonçalves Filho FA, Penna FGCE, Santana GO, Zobot GP, Parente JML, Costa MHM, Zerôncio MA, Machado MB, Cassol OS, Kotze PG, Fróes RSB, Miszputen SJ, Ambrogini Junior O, Saad-Hossne R, Coy CSR. Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn's Disease in adults: A consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol.* 2023;59(suppl 1):20-50.
37. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, Queiroz NSF, Azevedo MFC, Vieira A, Costa MHM, Fróes RSB, Penna FGCE, Quaresma AB, Damião AOMC, Moraes ACDS, Santos CHMD, Flores C, Zaltman C, Vilela EG, Morsolletto E, Gonçalves Filho FA, Santana GO, Zobot GP, Parente JML, Sasaki LY, Zerôncio MA, Machado MB, Cassol OS, Kotze PG, Parra RS, Miszputen SJ, Coy CSR, Ambrogini Junior O, Chebli JMF, Saad-Hossne R. Second Brazilian Consensus on the Management of Ulcerative Colitis in Adults: A Consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol.* 2023;59(suppl 1):51-84.
38. Riestra S, Taxonera C, Zabana Y, Carpio D, Beltrán B, Mañosa M, Gutiérrez A, Barreiro-de Acosta M. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(1):51-66.

39. Taxonera C, Ponferrada Á, Riestra S, Bermejo F, Saro C, Martín-Arranz MD, Cabriada JL, Barreiro-de Acosta M, de Castro ML, López-Serrano P, Barrio J, Suarez C, Iglesias E, Argüelles-Arias F, Ferrer I, Marín-Jiménez I, Hernández-Camba A, Bastida G, Van Domselaar M, Martínez-Montiel P, Olivares D, Rivero M, Fernandez-Salazar L, Nantes Ó, Merino O, Alba C, Gisbert JP; CONVERT study group from GETECCU. Serial tuberculin skin tests improve the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(11):1270-9.
40. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, Bergamini BM, D'Amico R, Marchegiano P, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):631-5.
41. Kumar P, Vuyyuru SK, Kante B, Sahu P, Goyal S, Madhu D, Jain S, Ranjan MK, Mundhra S, Golla R, Singh M, Virmani S, Gupta A, Yadav N, Kalaivani M, Sharma R, Das P, Makharia G, Kedia S, Ahuja V. Stringent screening strategy significantly reduces reactivation rates of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF therapy in tuberculosis endemic region. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(11):1431-40.
42. 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):1261-5.
43. Navarra SV, Tang B, Lu L, Lin HY, Mok CC, Asavatanabodee P, Suwannalai P, Hussein H, Rahman MU. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy: Substantially higher number of patients at risk in Asia. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(3):291-8.
44. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M; BIOBADASER Group. Effectiveness

of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1766-72.

45. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(9):1070-5.

46. Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I, Gallego M, Feu F, Ricart E, Panés J. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis.* 2013;7(3):208-12.

47. Mañosa M, Domènech E, Cabré E. Current incidence of active tuberculosis in IBD patients treated with anti-TNF agents: Still room for improvement. *J Crohns Colitis.* 2013 Nov;7(10):e499–500.

48. Riestra S, de Francisco R, Arias-Guillén M, Saro C, García-Alvarado M, Duque JM, Palacios JJ, Muñoz F, Blanco L, Castaño O, Pérez-Martínez I, Martínez-Cambor P, Pérez Hernández D, Suárez A. Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Sep;108(9):541-9.

49. Carpio D, Jauregui-Amezaga A, de Francisco R, de Castro L, Barreiro-de Acosta M, Mendoza JL, Mañosa M, Ollero V, Castro B, González-Conde B, Hervías D, Sierra Ausin M, Sancho Del Val L, Botella-Mateu B, Martínez-Cadilla J, Calvo M, Chaparro M, Ginard D, Guerra I, Maroto N, Calvet X, Fernández-Salgado E, Gordillo J, Rojas Ferial M; GETECCU. tuberculosis in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory bowel disease patients after the implementation of preventive measures: compliance with recommendations and safety of retreatment. *J Crohns Colitis.* 2016 Oct;10(10):1186-93.

50. Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, Pilão A, Rodrigues-Pinto E, Bernardes J, Bernardo A, Magina S, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmiento A. Tuberculosis in anti-TNF- $\alpha$  treated patients remains a problem in countries with an

intermediate incidence: Analysis of 25 patients matched with a control population. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):e486-92.

51. Byun JM, Lee CK, Rhee SY, Kim HJ, Kim JW, Shim JJ, Jang JY. The risk of tuberculosis in Korean patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers. *J Korean Med Sci*. 2015;30(2):173-9.

52. Fortes FML, Sorte NB, Mariano VD, Andrade LD, Oliveira FA, Santos MC, Dos Santos CIN, Passos CA, Pacheco MP, Surlo VC, de Almeida NP, Fontes JA, Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. *World J Gastroenterol*. 2020;26(44):6993-7004.

53. Cury DB, Moss AC, de Oliveira RA. Sa1140 Rate of de novo TB infection in an IBD population treated with adalimumab in Brazil. *Gastroenterology*. 2015;148(4):S-238.

54. Barros L, Braga C, Gomes TN, Ambrogini O. Su1854 – Profile of patients with inflammatory bowel disease who developed active tuberculosis despite negative screening prior to the introduction of anti-TNF therapy. *Gastroenterology*. 2019 May;156(6):S-636.

55. Lopes DMA, Pinheiro VGF, Monteiro HSA. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: A four-year experience in an endemic area. *J Bras Pneumol*. 2019;45(6):e20180225.

56. Debeuckelaere C, De Munter P, Van Bleyenbergh P, De Wever W, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):550-7.

57. Agarwal A, Kedia S, Jain S, Gupta V, Bopanna S, Yadav DP, Goyal S, Mouli VP, Dhingra R, Makharia G, Ahuja V. High risk of tuberculosis during infliximab

therapy despite tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients in India. *Intest Res.* 2018;16(4):588-98.

58. Abitbol Y, Laharie D, Cosnes J, Allez M, Nancey S, Amiot A, Aubourg A, Fumery M, Altwegg R, Michetti P, Chanteloup E, Seksik P, Baudry C, Flamant M, Bouguen G, Stefanescu C, Bourrier A, Bommelaer G, Dib N, Bigard MA, Viennot S, Hébuterne X, Gornet JM, Marteau P, Bouhnik Y, Abitbol V, Nahon S; GETAID. Negative screening does not rule out the risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease undergoing anti-TNF treatment: a descriptive study on the GETAID Cohort. *J Crohns Colitis.* 2016;10(10):1179-85.

59. Choi SJ, Kim MS, Kim ES, Lee J, Lee JM, Choi HS, Keum B, Jeon YT, Lee HS, Chun HJ, Kim CD. Higher risk of tuberculosis in combination therapy for inflammatory bowel disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(44):e22897.

60. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. Colombel. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.

61. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Número Especial. Tuberculose - 2022. Março de 2022.

62. Macêdo Júnior AM, Pontes Neta ML, Duarte ARA, Soares TFR, Medeiros LNB, Alcoforado DSG, Fonseca MC, Macedo BM, Nicoletti GP, Marcos GC. Perfil epidemiológico da tuberculose no Brasil, com base nos dados provenientes do DataSUS nos anos de 2021. *Research, Society and Development.* 2022;11(6):e22311628999.

63. Gomes TNF, de Azevedo FS, Argollo M, Miszputen SJ, Ambrogini Jr. O. Clinical and demographic profile of inflammatory bowel disease patients in a reference center of São Paulo, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021;14:91-102.

- 
64. Torres US, Rodrigues JO, Junqueira MS, Uezato S, Netinho JG. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):279-84.
65. Parente JML, Coy CSR, Campelo V, Parente MPPD, Costa LA, da Silva RM, Stephan C, Zeitune JM. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2015;21(4):1197-206.
66. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):87.
67. Fucilini LMP, Genaro LM, E Sousa DC, Coy CSR, Leal RF, Ayrizono M de LS. Epidemiological profile and clinical characteristics of inflammatory bowel diseases in a Brazilian referral center. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(4):483-90.
68. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Robinson AM, Zhou Q, Lewis JD. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in patients treated with adalimumab. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1806-15.
69. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Laganà B, Gatta L, Migliore A, Armuzzi A, Hassan C, Bruzzese V. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: A systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014;46(7):547-54.
70. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):69-81.e3.

71. Choi MG, Ye BD, Yang SK, Shim TS, Jo KW, Park SH. The risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab or ustekinumab in Korea. *J Korean Med Sci.* 2022;37(14):e107.
72. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, Wu DC. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and post-marketing setting. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(11):2431-41.
73. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z, Guo CY, Gasink C. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 clinical trial programs for anti-IL12/23 and anti-TNFS. *Gastroenterology.* 2017;152(5):S596.
74. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, Kwok K, Lukic T, Mortensen E, Ponce de Leon D, Riese R, Valdez H. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1133-8.
75. Fallahi-Sichani M, El-Kebir M, Marino S, Kirschner DE, Linderman JJ. Multiscale computational modeling reveals a critical role for TNF- $\alpha$  receptor 1 dynamics in tuberculosis granuloma formation. *J Immunol.* 2011;186(6):3472-83.
76. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001 Oct 11;345(15):1098-104.
77. Yonekura CL, Oliveira RDR, Titton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, Duarte Â, Silveira IG, Carvalho HMDS, Moraes JCB, Abreu MM, Valim V, Bianchi W, Brenol CV, Pereira IA, Costa I, Macieira JC, Miranda JRS, Guedes-Barbosa LS, Bertolo MB, Sauma MFLDC, Silva MBG, Freire M, Scheinberg MA, Toledo RA, Oliveira SKF, Fernandes V, Pinheiro MM, Castro G, Vieira WP, Baaklini CE, Ruffino-Netto A, Pinheiro GDRC, Laurindo IMM, Louzada-Junior P. 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 Biobada Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(Suppl 2):477-83.

78. Kedia S, Mouli VP, Kamat N, Sankar J, Ananthkrishnan A, Makharia G, Ahuja V. Risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on infliximab or adalimumab is dependent on the local disease burden of tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(3):340–9.

79. Papay P, Primas C, Eser A, Novacek G, Winkler S, Frantal S, Angelberger S, Mikulits A, Dejaco C, Kazemi-Shirazi L, Vogelsang H, Reinisch W. Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- $\alpha$  inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(9):858-65.

80. Kim KH, Lee SW, Chung WT, Kim BG, Woo KS, Han JY, Kim JM. Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immunosuppressive agents. *Korean J Lab Med.* 2011;31(4):271-8.

81. Lee CK, Wong SHV, Lui G, Tang W, Tam LS, Ip M, Hung E, Chen M, Wu JC, Ng SC. A prospective study to monitor for tuberculosis during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease and immune-mediated inflammatory diseases. *J Crohns Colitis.* 2018;12(8):954-62.

82. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;16(3):343-356.e3.

83. Ye L, Chapman TP, Wen Z, Lin L, Qiu Y, Liu Z, Ran Z, Qian J, Wu K, Gao X, Hu P, Chen M, Travis SPL, Cao Q; Chinese IBD Elite Union. Targeted versus universal tuberculosis chemoprophylaxis in 1968 patients with inflammatory bowel disease receiving anti-TNF therapy in a tuberculosis endemic region. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Feb 1;53(3):390-9.

84. Freitas Cardoso de Azevedo M, Barros LL, Justus FF, Oba J, Garcia KS, Martins CA, Carlos AS, Leite AZA, Sipahi AM, Queiroz NSF, Damião AOMC. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case-control study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Jul 4;16:17562848231179871.