UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Louise Fellet Barbosa

Avaliação de tuberculose infecção em pacientes com artrites inflamatórias crônicas: dados do Registro PANLAR de Doenças Reumáticas (PANRED)

Juiz de Fora
2025

Louise Fellet Barbosa

Avaliação de tuberculose infecção em pacientes com artrites inflamatórias crônicas: dados do Registro PANLAR de Doenças Reumáticas (PANRED)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Angelina de Souza

Coorientadores: Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira

Prof. Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati

Juiz de Fora
2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração
automática da Biblioteca Universitária da UFJF,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Barbosa, Louise Fellet .
Avaliação de tuberculose infecção em pacientes com artrites inflamatórias crônicas: dados do Registro PANLAR de Doenças Reumáticas (PANRED) / Louise Fellet Barbosa. -- 2025.
103 p.

Orientadora: Viviane Angelina De Souza
Coorientadoras: Gilda Aparecida Ferreira, Fernando Antonio Basile Colugnati
Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2025.

1. Tuberculose infecção. 2. Tuberculose doença. 3. Artrites inflamatórias crônicas. 4. Medicamentos modificadores do curso da doença. I. De Souza, Viviane Angelina , orient. II. Ferreira, Gilda Aparecida , coorient. III. Colugnati, Fernando Antonio Basile, coorient. IV. Título.

Louise Fellet Barbosa

Avaliação de tuberculose infecção em pacientes com artrites inflamatórias crônicas: dados do Registro PANLAR de Doenças Reumáticas (PANRED)

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 27 de maio de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Viviane Angelina de Souza - Orientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira - Coorientadora
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati - Coorientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro
Universidade Federal de São Paulo

Juiz de Fora, 19/05/2025.

Documento assinado eletronicamente por **Viviane Angelina de Souza**, **Professor(a)**, em 27/05/2025, às 12:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Natalia Maria da Silva Fernandes**, **Professor(a)**, em 27/06/2025, às 07:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Fernando Antonio Basile Colugnati**, **Professor(a)**, em 30/06/2025, às 09:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Gilda Aparecida Ferreira**, **Usuário Externo**, em 01/07/2025, às 12:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Marcelo de Medeiros Pinheiro**, **Usuário Externo**, em 02/07/2025, às 22:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2403972** e o código CRC **D5890234**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA

Termo de Declaração de Autenticidade de Autoria

Declaro, sob as penas da lei e para os devidos fins, junto à Universidade Federal de Juiz de Fora, que meu Trabalho de Dissertação é original, de minha única e exclusiva autoria e não se trata de cópia integral ou parcial de textos e trabalhos de autoria de outrem, seja em formato de papel, eletrônico, digital, audiovisual ou qualquer outro meio.

Declaro ainda ter total conhecimento e compreensão do que é considerado plágio, não apenas a cópia integral do trabalho, mas também parte dele, inclusive de artigos e/ou parágrafos, sem citação do autor ou de sua fonte. Declaro por fim, ter total conhecimento e compreensão das punições decorrentes da prática de plágio, através das sanções civis previstas na lei do direito autoral[1] e criminais previstas no Código Penal[2], além das cominações administrativas e acadêmicas que poderão resultar em reprovação na Dissertação.

Juiz de Fora, 22 de abril de 2025.

ICP Brasil
Documento assinado digitalmente
LOUISE FELLET BARBOSA
Data: 07/07/2025 09:30:06-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

_____

Louise Fellet Barbosa

[1] LEI Nº 9.610, DE 19 DE FEVEREIRO DE 1998. Altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências.

[2] Art. 184. Violar direitos de autor e os que lhe são conexos: Pena - detenção, de 3 (três) meses a 1 (um) ano ou multa.

Dedico este trabalho ao meu maior inspirador e hoje meu mentor espiritual, meu avô Dr. Aloysio Fellet, reumatologista, exemplo de médico, ser humano generoso e de sabedoria ímpar. Guardo em mim sua memória, compartilhamentos científicos e todo aprendizado. Obrigada por tudo, onde estiver.

AGRADECIMENTOS

Oh Senhor Deus, não foi fácil, mas valeu o desafio! Eu Te agradeço por estar sempre ao meu lado, amparando e possibilitando mais uma vitória alcançada neste momento em que meu coração se encontra carregado de emoção.

A minha orientadora, Profa. Dra. Viviane Angelina de Souza, pela oportunidade de aprender a cada dia na reumatologia e por ser minha inspiração para seguir essa trajetória dedicada ao estudo e à pesquisa.

À Profa. Dra. Gilda Aparecida Ferreira, pelo auxílio e intercâmbio entre os centros envolvidos na pesquisa, com a extração dos dados do REDCap e por todos os incentivos.

Ao Prof. Dr. Fernando Antonio Basile Colugnati pelas orientações relacionadas às análises estatísticas.

Aos membros da banca examinadora pela disponibilidade, contribuição e aprimoramento do trabalho.

Aos coordenadores de cada centro de reumatologia da América Latina pela participação e colaboração com os dados.

Aos meus pais, Luiz Fernando e Sylvia, que são a minha vida, meus verdadeiros alicerces, por terem me mostrado, desde a infância, a importância dos estudos e, hoje, sustentarem com palavras de incentivo e ombros acolhedores a minha luta em busca dos meus objetivos e dos respectivos desafios.

Ao meu amor, Antonio, marido, amigo e companheiro de jornada, por partilhar as minhas angústias e os desafios do dia a dia, me apoiando em todas as decisões, sendo essencial a cada instante.

Aos meus irmãos, Raphael e Luiz Gustavo, pela cumplicidade de nossas vidas e por serem meus grandes incentivadores em tudo que faço.

Aos meus amigos de jornada de pós-graduação, Bruno, Flávia, Cristiane e Thaís pela parceria e apoio em todos os momentos.

A todos os preceptores e alunos que contribuíram para o estudo, em especial a acadêmica Laura Neto Coutinho pelo excelente trabalho na iniciação científica.

A todos os pacientes que, diante das suas enfermidades, dores e sofrimento, gentilmente consentiram em participar da pesquisa e que me proporcionaram um novo aprendizado a cada atendimento.

RESUMO

A tuberculose doença (TBD) é um problema de saúde pública global e sua forma latente, ou tuberculose infecção (TBI), afeta cerca de um quarto da população mundial. A TBI é um estado não patológico, onde formas viáveis de *Mycobacterium* tuberculosis existem no hospedeiro, mas são contidas pela resposta imunológica. Pacientes com doenças reumáticas imunomediadas têm risco de reativação da TBI, especialmente em uso dos inibidores de fator de necrose tumoral (TNF). Há diferentes perfis de segurança relacionados à TBI entre os diversos medicamentos modificadores do curso da doença reumática (MMCDs), incluindo os sintéticos alvo específicos (MMCDae), sintéticos convencionais (MMCDcs) e biológicos (MMCDb). O objetivo do presente estudo foi avaliar o diagnóstico e tratamento da TBI no início da terapia imunossupressora e durante os 12 meses de acompanhamento em pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) utilizando os diversos tipos de MMCDs, além da realização dos métodos de rastreio para TBI e a ocorrência de TBD. Este foi um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico, de vida real, que incluiu pacientes classificados como artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica e espondiloartrite axial do Registro da Liga Pan-Americana de Associações de Reumatologia (PANLAR) de Doenças Reumáticas (PANRED). Foram analisados dados de TBI de 590 pacientes, acompanhados por 12 meses após o início do MMCD, provenientes de centros de reumatologia do Brasil, Argentina, Uruguai, Peru e Paraguai. Estatísticas descritivas foram realizadas para sintetizar as características dos pacientes. Entre os participantes, 460 (78%) eram mulheres, com média de idade de 52,4±12,9 anos, 279 (47,9%) eram mestiços, 496 (84,1%) tinham AR, 321 (54,4%) estavam em uso de glicocorticoides (GCs), 262 (44,4%) de MMCDb (principalmente inibidores de TNF), 169 (28,6%) de MMCDae e 159 (26,9%) de MMCDcs, respectivamente. O rastreio para TBI foi realizado em 430 (72,9%) indivíduos na inclusão e 59 pacientes (13,7%) foram diagnosticados com TBI na inclusão. Os métodos de triagem realizados foram: teste tuberculínico em 389 (90,5%); ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) em 60 (13,9%); imagem (radiografia ou tomografia computadorizada de tórax) em 211 (49,1%); e histórico de contato recente com TBD pulmonar ou laríngea em 205 (47,7%) pacientes. Após 12 meses, 99 (23%) pacientes repetiram a triagem, com 5 (5,0%) novos casos de TBI.

Dois pacientes (0,34%) desenvolveram TBD: um em uso de tocilizumabe e GCs (5 mg/dia); e outro em uso de rituximabe, além de MMCDcs. O rastreio e o tratamento da TBI foram realizados na maioria dos pacientes com AIC ao iniciarem a terapia imunossupressora. No entanto, uma parcela significativa dos indivíduos permaneceu sem triagem, evidenciando a necessidade de maior atenção por parte dos reumatologistas assistentes nesse contexto com intuito de reduzir o risco de TBD e sua morbimortalidade associada.

Palavras-chave: tuberculose infecção; tuberculose doença; artrites inflamatórias crônicas; medicamentos modificadores do curso da doença.

ABSTRACT

Tuberculosis disease (TBD) is a global public health issue, and its latent form, or tuberculosis infection (TBI), affects approximately one-quarter of the world's population. TBI is a non-pathological state in which viable forms of Mycobacterium tuberculosis exist within the host but are contained by the immune response. Patients with immune-mediated rheumatic diseases are at risk of TBI reactivation, especially when using tumor necrosis factor (TNF) inhibitors. Different safety profiles related to TBI exist among the various disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), and biological DMARDs (bDMARDs). The objective of the present study was to evaluate the diagnosis and treatment of TBI at the initiation of immunosuppressive therapy and during 12 months of follow-up in patients with chronic inflammatory arthritis (CIA) using different types of DMARDs, as well as the screening methods for TBI and the occurrence of TBD. This was an observational, prospective, multicenter, real-world study that included patients classified as having rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis, and axial spondyloarthritis from the Pan-American League of Rheumatology Associations (PANLAR) Registry of Rheumatic Diseases (PANRED). TBI data from 590 patients were analyzed, with a 12-month follow-up after starting DMARD therapy, from rheumatology centers in Brazil, Argentina, Uruguay, Peru, and Paraguay. Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics. Among the participants, 460 (78%) were women, with a mean age of 52.4±12.9 years; 279 (47.9%) were mestizos, 496 (84.1%) had RA, 321 (54.4%) were using glucocorticoids (GCs), 262 (44.4%) were on bDMARDs (mainly TNF inhibitors), 169 (28.6%) on tsDMARDs and 159 (26.9%) on csDMARDs, respectively. TBI screening was performed in 430 (72.9%) individuals at baseline. Fifty-nine patients (13.7%) were diagnosed with TBI at baseline. The screening methods used were: tuberculin skin test in 389 (90.5%); interferon-gamma release assay (IGRA) in 60 (13.9%); imaging (X-ray or chest computed tomography) in 211 (49.1%); and history of recent contact with TBD pulmonary or laryngeal in 205 (47.7%) patients. After 12 months, 99 (23%) patients underwent repeat screening, with 5 (5.0%) new cases of TBI. Two patients (0.34%) developed TBD: one using tocilizumab and GCs (5 mg/day) and another using rituximab in addition to

csDMARDs. Screening and treatment of TBI were performed in most patients with CIA at the start of immunosuppressive therapy. However, a significant portion of individuals remained unscreened, highlighting the need for greater attention from attending rheumatologists in this context, with the aim of reducing the risk of TBD and its associated morbidity and mortality.

Keywords: tuberculosis infection; tuberculosis disease; chronic inflammatory arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção e inclusão dos pacientes.....51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínico-demográficas dos pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) que usaram pelo menos 12 meses do medicamento modificador do curso de doença (MMCD) comparando aqueles que realizaram e não realizaram o rastreio para tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão.....53
Tabela 2 – Análise comparativa das características clínico-demográficas dos pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) com e sem diagnóstico de tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão.....56
Tabela 3 – Descrição dos métodos de rastreio para tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão e no seguimento.....58
Tabela 4 – Medicamentos utilizados pelos pacientes que trataram e não trataram a tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão.....59
Tabela 5 – Casos de tuberculose doença (TBD) nos pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) em tratamento com medicamentos modificadores do curso de doença (MMCDs) após seguimento de 12 meses.....60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1HP	1 mês de rifapentina associada a isoniazida
3HP	3 meses de rifapentina associada a isoniazida
3RH	3 meses de rifampicina e isoniazida
4R	4 meses de rifampicina
6H	6 meses de isoniazida
9H	9 meses de isoniazida
ABA	Abatacepte
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ADA	Adalimumabe
AIC	Artrites inflamatórias crônicas
AIJ	Artrite idiopática juvenil
AINEs	Antiinflamatórios não esteroidais
AMPc	AMP cíclico
ANA	Anakinra
ANCA	Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
ANI	Anifrolumabe
APCs	Células apresentadoras de antígenos
APR	Apremilaste
APs	Artrite psoriásica
AR	Artrite reumatoide
ASAS	*Assessment of SpondyloArthritis International Society*
ASDAS	*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BAFF	Fator de ativação de células B
BARI	Baricitinibe
BASDAI	*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
bDMARDs	*Biological* DMARDs
BEL	Belimumabe
BiobadaBrasil	Registro Brasileiro de Terapias Biológicas em Doenças

	Reumáticas
BK	Bacilo de Koch
BKZ	Bimequizumabe
BRD	Brodalumabe
CAN	Canaquinumabe
CASPAR	*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEP HU-UFJF	Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
CEPI	Comitê de Ética de Protocolos de Investigação
CIA	*Chronic inflammatory arthritis*
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CQ	Cloroquina
csDMARDs	*Conventional synthetic* DMARDs
CZP	Certolizumabe Pegol
DAPSA	*Disease Activity in Psoriatic Arthritis*
DAS 28	*Disease Activity Score* em 28 articulações
DII	Doença inflamatória intestinal
DMARDs	*Disease-modifying antirheumatic drugs*
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPI	Doença pulmonar intersticial
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRIMs	Doenças reumáticas imunomediadas
DSA	Doença de Still do adulto
ELISPOT	Ensaio imunoenzimático simplificado
EpA	Espondiloartrites
EpAax	Espondiloartrite axial
ETN	Etanercepte
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	Aliança Europeia de Associações de Reumatologia

FIL	Filgotinibe
GCs	Glicocorticoides
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
GOL	Golimumabe
GUL	Guselcumabe
GUS	Guselcumabe
hab.	Habitantes
HC-FMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
HCQ	Hidroxicloroquina
HC-UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HGU	Hospital Geral Universitário de Cuiabá
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA-B27	Antígeno leucocitário humano B27
HUEM	Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba
HU-UERJ	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HU-UFJF	Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora
IAMSPE	Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
IFNs	Interferons
IFN-γ	Interferon-gama
IFX	Infliximabe
IGRA	Ensaio de liberação de interferon-gama
IGRA	*Interferon-Gamma Release Assay*
iJAK	Inibidor de janus quinase
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível

IPS	Hospital Central *del Instituto de Previsión Social*
iTNF	Inibidor de fator de necrose tumoral
IXE	Ixequizumabe
JAK	Janus quinase
LEF	Leflunomida
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LLM	Lectina ligante de manose
MIP-2	Proteína inflamatória de macrófagos-2
MMCD	Medicamento modificador do curso da doença
MMCDae	Medicamento modificador do curso de doença alvo específico
MMCDb	Medicamento modificador do curso de doença biológico
MMCDcs	Medicamento modificador do curso de doença convencional sintético
MMCDs	Medicamentos modificadores do curso de doença
MS	Ministério da Saúde
MT	*Mycobacterium tuberculosis*
MTX	Metotrexato
NO	Óxido nítrico
OBI	Obinutuzumabe
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PANLAR	Liga Pan-Americana de Associações de Reumatologia
PANLAR	*Pan-American League of Rheumatology Associations*
PANRED	Registro PANLAR de Doenças Reumáticas
PCR	Proteína C reativa
PDE4	Fosfodiesterase 4
PGE2	Prostaglandina E2
PNCT	Programas Nacionais de Controle da Tuberculose
PPD	Derivado proteico purificado
QFT	QuantiFERON-TB Gold

RA	*Rheumatoid arthritis*
RC	Razão de chances
REDCap	*Research Electronic Data Capture*
RTX	Rituximabe
RZB	Risanquizumabe
SAR	Sarilumabe
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SCBH	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
SEC	Secuquinumabe
SIDA	Síndrome da imunodeficiência aquirida
SSZ	Sulfassalazina
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBD	Tuberculose doença
TBI	Tuberculose infecção
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCZ	Tocilizumabe
Th	T *helper*
Th2	T *helper* 2
TIL	Tildraquizumabe
TLR2	*Receptor Toll-like* 2
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF	*Tumor necrosis factor*
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TOF	Tofacitinibe
TPT	Tratamento preventivo da tuberculose
TRM-TB	Teste rápido molecular – tuberculose
tsDMARDs	*Targeted synthetic* DMARDs
T-SPOT TB	Ensaio imunoenzimático simplificado tuberculose

TT	Teste tuberculínico
UF	Unidades da Federação
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UPA	Upadacitinibe
UST	Ustequinumabe
VHS	Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....13
1.1 DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS.....13
1.2 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA.....14
1.3 PAPEL DAS CITOCINAS NA RESPOSTA IMUNE CONTRA O *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*.....18
1.4 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE DOENÇA.....20
1.5 DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE DOENÇA: ESTÁGIOS DA DOENÇA.....21
1.6 TUBERCULOSE INFECÇÃO.....24
1.7 TESTES DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE INFECÇÃO…27
1.8 RECOMENDAÇÕES.....32
1.9 ARTRITES INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS E TUBERCULOSE DOENÇA.....34
1.10 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DE DOENÇA E TUBERCULOSE DOENÇA.....36
1.11 TRATAMENTO PREVENTIVO DE TUBERCULOSE.....42
2 OBJETIVOS.....45
2.1 OBJETIVO GERAL.....45
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....45
3 METODOLOGIA.....46
3.1 QUESTÕES ÉTICAS.....46
3.2 DESENHO DO ESTUDO.....46
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....48
3.4 MÉTODOS.....49
3.5 DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE INFECÇÃO E TUBERCULOSE DOENÇA 49
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....49
4 RESULTADOS.....51
5 DISCUSSÃO.....61
6 CONCLUSÃO.....75
REFERÊNCIAS.....76
ANEXO A – PARECER DO CEPI DO HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES87

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP.....88
ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HU-UFJF.....97

1 INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS

As doenças reumáticas imunomediadas (DRIMs) englobam patologias associadas a desregulação da ativação imunológica, com o envolvimento da imunidade inata e da adaptativa, resultando em ativação de inflamassomas, descontrole de citocinas e produção de autoanticorpos (Marzaioli *et al*., 2022; Xu *et al*., 2024). Alguns exemplos são as artrites inflamatórias crônicas (AIC), como a artrite reumatoide (AR), a artrite psoriásica (APs) e as espondiloartrites (EpA), que podem causar danos nas cartilagens, ênteses e nos ossos, de acordo com cada fisiopatologia, com consequente incapacidade física e impacto na qualidade de vida (Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016).

A AR é uma das doenças inflamatórias crônicas mais prevalentes, correspondendo a uma incidência de 0,5% a 1,0%, envolve principalmente as articulações, com alvo na membrana sinovial, além de manifestações extra-articulares, como nódulos reumatoides, acometimento pulmonar, vasculite e comorbidades sistêmicas associadas. A sua patogênese envolve fatores genéticos e ambientais, dentre eles o tabagismo e a doença periodontal. O ambiente inflamatório no compartimento sinovial é regulado por uma rede de citocinas e quimiocinas, dentre elas o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL) 6, o fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos, que são essenciais para o processo (Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016).

O termo espondiloartrites (EpA) abrange um grupo de doenças que compartilham características clínicas e genéticas semelhantes, inclui a espondiloartrite axial (EpAax) radiográfica e não radiográfica, APs, artrite enteropática associada a doença inflamatória intestinal (DII), artrite reativa e a EpA indiferenciada, com uma prevalência de 1,5% a 2% (Ciang *et al*., 2020; Raychaudhuri; Deodhar, 2014). Essas características compreendem o envolvimento do esqueleto axial (articulações sacroilíacas e coluna vertebral), artrite periférica, entesite, dactilite, uveíte anterior aguda, psoríase ou DII e a presença do antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27). Dependendo das manifestações clínicas predominantes, a EpA pode ser classificada como EpAax, caracterizada por

envolvimento predominante da coluna vertebral e/ou articulações sacroilíacas ou como EpA periférica (artrite periférica, entesite e/ou dactilite). A EpAax pode ser dividida em dois grupos: EpAax radiográfica, que é definida pela presença de alterações estruturais nas radiografias das articulações sacroilíacas; e a EpAax não radiográfica, que é definida pela presença de inflamação na sacroilíaca detectada por ressonância magnética (Raychaudhuri; Deodhar, 2014).

A APs é uma doença inflamatória, sistêmica, complexa, que compõe o grupo das EpA, com a prevalência na população geral variando de 0,1% a 1%. Acomete indivíduos de meia idade, com uma diversidade de manifestações clínicas, compreendendo vários domínios (pele, articulações periféricas, enteses e coluna), fato que leva ao desafio diagnóstico, prognóstico e terapêutico (Azuaga; Ramírez; Cañete, 2023; Ritchlin *et al*., 2024). Cerca de 30% dos pacientes com psoríase podem desenvolver APs, principalmente aqueles com quadro cutâneo grave, com acometimento de unhas e couro cabeludo. A patogênese é incerta, mas sabe-se que a predisposição genética, aliada a fatores ambientais, como infecções, disbiose da microbiota, obesidade, tabagismo ou estresse biomecânico nas enteses, podem ativar o sistema imune inato e deflagar a doença (Azuaga; Ramírez; Cañete, 2023).

É fundamental estabelecer medidas para o diagnóstico e tratamento precoces das AIC. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, a partir do melhor conhecimento da fisiopatologia dessas doenças, permitiu o controle da inflamação, prevenindo os danos teciduais e a destruição das articulações de modo irreversível (Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016).

1.2 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA

Os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) visam o controle da inflamação e, por definição, reduzem a progressão do dano estrutural, mudando a evolução natural das AIC ao controlar os sintomas e retardar as lesões articulares graves (Goletti *et al*., 2018). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) reduzem a dor e a rigidez, melhorando a função física, mas não interferem no dano articular, e, portanto, não são considerados MMCDs. Os glicocorticoides (GCs) proporcionam efeitos sintomáticos, porém estão associados a efeitos colaterais graves a longo prazo, como infecções, osteoporose, síndrome de *cushing*, catarata,

elevação dos níveis pressóricos e glicêmicos (Kragstrup *et al*., 2024; Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016).

O tratamento das AIC, inicialmente, envolvia o uso de GCs e MMCDs sintéticos convencionais, como: metotrexato (MTX), sulfassalazina (SSZ), leflunomida (LEF), hidroxicloroquina (HCQ) e cloroquina (CQ), porém muitos pacientes ainda se mantinham sintomáticos com atividade da doença. O desenvolvimento de terapias-alvo e imunobiológicos, também conhecidas como terapias avançadas nos últimos anos, revolucionou o tratamento das AIC, incluindo as pequenas moléculas e os anticorpos monoclonais e proteínas de fusão (biológicos) (Jha *et al*., 2025).

Existem duas classes principais de MMCDs: sintéticos e biológicos. Os MMCDs sintéticos são divididos em sintéticos convencionais (MMCDcs) e sintéticos alvo específicos (MMCDae), que são os inibidores das *janus quinases* (iJAK) e o apremilaste (APR) (Kragstrup *et al*., 2024; Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016). Os iJAK incluem o tofacitinibe (TOF) (inibidor de JAK3/JAK1), baricitinibe (BARI) (inibidor de JAK1/JAK2), upadacitinibe (UPA) (inibidor de JAK1) e filgotinibe (FIL) (inibidor de JAK1), este último não disponível no Brasil. O alvo destes medicamentos é na inibição da via *janus quinase* (JAK)/fatores de transcrição e ativadores de sinal (STAT), que tem papel importante na patogênese de muitas doenças imunomediadas, possibilitando a transdução de sinal de citocinas e moléculas (Fragoulis; Mcinnes; Siebert, 2019).

As JAKs podem ser divididas em JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2, que são capazes de autofosforilação ou fosforilação de moléculas adjacentes (transfosforilação), incluindo os STATs. A via JAK/STAT é uma via que participa do efeito de muitas moléculas diferentes, incluindo ILs, interferons (IFNs), fatores estimuladores de colônias, fatores de crescimento e hormônios, que agem por meio de receptores do tipo I e tipo II. Os receptores do tipo I são usados por várias ILs, fatores estimuladores de colônias e hormônios, enquanto os receptores do tipo II são usados por IFNs e citocinas relacionadas à IL-10 (IL-19, IL-20, IL-22 e IL-26). A proteína efetora se liga ao seu receptor na membrana celular, permitindo a ativação e autofosforilação da JAK. A JAK fosforila também as moléculas de STATs, que são dimerizados e translocam do citosol para o núcleo, regulando assim a expressão gênica (Fragoulis; Mcinnes; Siebert, 2019).

A família JAK tem apenas os quatro membros citados anteriormente. No entanto, diferentes citocinas podem agir sobre a mesma JAK, o que possibilita que, ao inibir uma única molécula, mais de uma via seja bloqueada, explicando tanto a eficácia resultante quanto os efeitos adversos relacionados ao tratamento com os iJAK (Fragoulis; Mcinnes; Siebert, 2019).

Os iJAK de primeira geração têm atividade contra três ou mais membros da família JAK, fato que não confere alta especificidade. Os iJAK mais recentes, são mais seletivos contra JAKs específicos, reduzindo a ocorrência dos eventos adversos. Estão indicados no tratamento da AR, DII, psoríase, APs, EpAax, dermatite atópica, alopecia areata e vitiligo (Fragoulis; Mcinnes; Siebert, 2019; Kragstrup *et al*., 2024).

O APR, também considerado um MMCDae, inibe a fosfodiesterase 4 (PDE4), promovendo um aumento da concentração intracelular de AMP cíclico (AMPc). Esse medicamento não está disponível no Brasil e suas indicações são psoríase e APs (Kragstrup *et al*., 2024).

Os MMCDb são geralmente produzidos em linhas celulares vivas, podem ser anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão (Min *et al*., 2022). São direcionados contra citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-12/23, específicos de IL-23, IL-17, IL-1, IL-1β, bloqueio da coestimulação de células T, depleção de células B, além dos inibidores do receptor da IL-6 e do receptor do IFN tipo I (Kragstrup *et al*., 2024; Tang *et al*., 2023).

Existem cinco diferentes iTNF, que são: infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CZP), etanercepte (ETN) e golimumabe (GOL). Suas indicações são: AR, DII, psoríase, APs, EpA, artrite idiopática juvenil (AIJ) e uveíte não infecciosa (Kragstrup *et al*., 2024).

Atualmente, temos o inibidor de IL-12/23 e os inibidores específicos de IL-23. O inibidor de IL-12/23 é o ustequinumabe (UST), sendo indicado para DII, psoríase e APs. Em relação aos inibidores específicos de IL-23, são o guselcumabe (GUS), risanquizumabe (RZB) e tildraquizumabe (TIL). O GUS indicado para psoríase e APs, O RZB para psoríase, APs e DII e o TIL apenas para psoríase (Kragstrup *et al*., 2024).

A categoria de inibidores de IL-17 pode ser dividida em inibidores de IL-17A, inibidores de IL-17A/F e inibidores do receptor de IL-17. Entre os inibidores de IL-

17A estão o secuquinumabe (SEC) e o ixequizumabe (IXE). O único inibidor de IL-17A/F é bimequizumabe (BKZ) e o único inibidor do receptor de IL-17 é o brodalumabe (BRD). Essa categoria está indicada para EpA, psoríase e APs. O BRD com indicação aprovada apenas para psoríase (Kragstrup *et al*., 2024).

O anakinra (ANA) e o canaquinumabe (CAN) são os inibidores de IL-1. O ANA especificamente é um antagonista do receptor de IL-1 e o CAN é um anticorpo monoclonal humano que inibe seletivamente a IL-1β. Estão indicados para síndromes febris, AIJ sistêmica e doença de Still do adulto (DSA) (Kragstrup *et al*., 2024).

O único inibidor da coestimulação de células T que se liga e bloqueia o CD80/86 é o abatacepte (ABA), um análogo do antígeno 4 associado a células T citotóxicas. Ele é indicado para o tratamento da AR, AIJ e APs (Kragstrup *et al*., 2024; Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016).

Os MMCDb com alvo direcionado às células B, são o rituximabe (RTX), o belimumabe (BEL) e o obinutuzumabe (OBI). O RTX é um anticorpo monoclonal tipo I que se liga ao CD20, uma molécula de superfície da célula B, resultando na sua depleção, com indicação na AR e vasculites anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) associadas. O BEL é um inibidor do fator de ativação de células B (BAFF), uma citocina que ativa a célula B, e está aprovado para o tratamento do lúpus eritematoso sistêmico (LES), incluindo a nefrite lúpica (Kragstrup *et al*., 2024; Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016). O OBI é um anticorpo monoclonal humanizado tipo II e também tem como alvo o antígeno CD20. Indicado para o tratamento da leucemia linfocítica crônica e lifoma folicular. E estudos em andamento com resultados preliminares com o OBI para nefrite lúpica (Furie *et al*., 2025).

Os anticorpos monoclonais que inibem o receptor de IL-6 são tocilizumabe (TCZ) e sarilumabe (SAR). O TCZ é indicado para o tratamento da arterite de células gigantes, AIJ sistêmica, AR, além do tratamento para o acometimento pulmonar da esclerose sistêmica. O SAR indicado para AR (Kragstrup *et al*., 2024; Smolen; Aletaha; Mcinnes, 2016).

O anifrolumabe (ANI) é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor do IFN tipo I. Aprovado para o tratamento do LES moderado a grave, em pacientes sob a terapia padrão (Tang *et al*., 2023).

Recomendações internacionais orientam a estratégia de escalonamento no tratamento das AIC, como no caso da AR, visando a remissão ou baixa atividade da doença (*treat-to-target*). A adição de MMCDb ou MMCDae aos MMCDcs é sugerida se o objetivo não for alcançado apenas com MMCDcs (Fraenkel *et al*., 2021; Smolen *et al*., 2020).

Existem diferentes perfis de segurança entre os diversos tipos de MMCDs, especialmente os agentes biológicos, como os iTNF, que já foi demonstrado o aumento do risco do desenvolvimento da tuberculose doença (TBD), novo termo para tuberculose ativa, cerca de 2 a 30 vezes (Anton *et al*., 2019; Evangelatos *et al*., 2020; Rotar *et al*., 2020; Trajman *et al*., 2025). Keane *et al*. (2001) descreveram o aumento da ocorrência da TBD em usuários de IFX. Os autores observaram que, nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência de TBD era de 6,2 casos por 100.000 habitantes (hab.) antes da introdução dos iTNF e, posteriormente, aumentou para 24,4 casos por 100.000 hab. (Keane *et al*., 2001).

1.3 PAPEL DAS CITOCINAS NA RESPOSTA IMUNE CONTRA O *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Os fatores ambientais, do hospedeiro e a variação genética do *Mycobacterium tuberculosis* (MT) interferem nos fenótipos clínicos da TBD. A resposta imune protetora contra as micobactérias depende diretamente da interação entre as células hospedeiras e células T CD4+. O MT dissemina para os linfonodos, nestes locais, as células T específicas do antígeno multiplicam e deslocam para os pulmões infectados, onde, juntamente com os outros leucócitos, formam os granulomas (Cantini *et al*., 2017).

Inicialmente, após a infecção por MT ocorre o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). A primeira resposta pelo sistema imunológico, a infecção granulomatosa ocorre pelos macrófagos, elevando os níveis de IL-12, IL-18 e IL-23 e à ativação da resposta T *helper* 1 (Th1), principal fonte de IFN-γ. Além disso, através da participação do TNF-α, os macrófagos e as células dendríticas secretam as quimiocinas (Zafari *et al*., 2021).

Vários tipos de células Th (Th1, Th2, Th17 e células T reguladoras) estão presentes na infecção por MT. As células Th1 são essenciais no controle da

infecção, produzindo citocinas como IFN-γ, IL-12 e TNF-α. O IFN-γ, produzido pelas células T CD4, ativa os macrófagos e seus mecanismos microbicidas, como a ativação da via de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), acidificação de fagossomos e autofagia, exercendo papel crucial na defesa contra o MT. As células apresentadoras de antígenos (APCs) produzem IL-12 e TNF-α (Cantini *et al*., 2017).

A resposta imune ao bacilo envolve também o influxo de neutrófilos e a indução de danos pulmonares. A regulação cruzada entre as células Th1 e Th17 é essencial para proteção contra o MT e a redução dos danos inflamatórios. O IFN-γ limita a produção de IL-17 pelas células T CD4+, diminuindo a sobrevivência e acúmulo de neutrófilos nos pulmões, com consequente redução da inflamação. Além do IFN-γ, IL-12 e IL-17, o TNF-α, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), IL-1 e IL-6 também são fundamentais no controle do crescimento do MT (Cantini *et al*., 2017). A manutenção do granuloma é regulada pelo TNF, IFN-γ, IL-12 e uma das moléculas STAT4 (Jha *et al*., 2025).

Especificamente o TNF-α é essencial para manutenção da integridade do granuloma, e atua junto com o IFN-γ para estimular a produção de óxido nítrico (NO) e quimiocinas que atraem células imunológicas ao local da infecção. A IL-1β também é essencial para a defesa contra o MT, reduzindo sua replicação e ativando a resposta imunológica inata. Além disso, a IL-1β induz a produção de prostaglandina E2 (PGE2), que modula negativamente a resposta ao IFN tipo I e regula a secreção de outras citocinas importantes, como IL-12 e TNF-α, essenciais para a eliminação do MT (Cantini *et al*., 2017).

A IL-6 tem funções pró e anti-inflamatórias, além de auxiliar na diferenciação das células Th17 e Th22, essenciais para a resposta antimicrobiana. É uma citocina produzida precocemente na infecção por micobactérias e participa na diferenciação de macrófagos e células T citotóxicas. Casos de TBD grave foram observados em camundongos sem IL-6. A proteção imunológica contra o MT depende de múltiplos componentes, incluindo a regulação das células Th1 e Th17 e a produção de TNF-α, IL-12, IL-1 e IL-6, que desempenham papéis importantes no controle da doença (Cantini *et al*., 2017).

Os indivíduos com mutações no eixo IL-12/IFN-γ podem apresentar infecções disseminadas pelo MT ou micobactérias não tuberculosas. As células Th17, que produzem IL-17A/F e IL-22, têm importância na imunidade mucosa, e estão

associadas à proteção em modelos animais de TBD. Embora a IL-17 tenha efeito protetor contra cepas hipervirulentas do MT, a resposta Th17 pode se tornar patogênica após exposições repetidas, resultando em produção elevada de IL-17 e proteína inflamatória de macrófagos-2 (MIP-2) (Cantini *et al*., 2017).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE DOENÇA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2024), estima-se que 10,8 milhões de pessoas desenvolveram TBD no ano de 2023 em todo o mundo, um pequeno aumento em relação aos 10,7 milhões de casos observados em 2022, embora ainda muito superior aos 10,4 milhões, em 2021, e 10,1 milhões, em 2020, com o acometimento predominantemente de homens (55%), 33% mulheres e 12% crianças e adolescentes. Esse incremento nos números reflete as interrupções no diagnóstico e tratamento dos indivíduos com TBD durante a pandemia por SARS-CoV-2 (WHO, 2024).

Em 2023, a taxa de incidência global estimada de TBD foi de 134 novos casos/100.000 hab., um aumento muito pequeno (0,2%) em relação a 2022. Mais da metade do total global de casos de TBD estavam em cinco países: Índia (26%); Indonésia (10%); China (6,8%); Filipinas (6,8%); e Paquistão (6,3%) (WHO, 2024). As diferenças entre os países em termos de desenvolvimento social e econômico e fatores relacionados à saúde, como transtornos do uso de álcool, diabetes, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), tabagismo e desnutrição, que aumentam o risco de desenvolver a doença, contribuem para essa distribuição desigual (Bai; Ameyaw, 2024).

O número global de mortes causadas pela TBD caiu em 2023, reforçando a redução alcançada em 2022, após 2 anos de aumentos durante os piores anos da pandemia pelo SARS-CoV-2: 2020 e 2021. A TBD causou cerca de 1,25 milhão de mortes em 2023, incluindo 1,09 milhão entre pessoas HIV-negativas e 161.000 entre pessoas vivendo com HIV. A TBD provavelmente voltou a ser a principal causa de morte no mundo por um único agente infeccioso (substituindo o SARS-CoV-2), apesar dessa queda no número global de mortes (WHO, 2024).

Em torno de 3% da carga global de TBD encontra-se na América Latina e o Brasil está entre os 30 países com alta carga para TBD considerados prioritários

pela OMS para o controle da doença no mundo (Brasil, 2019, 2024). No ano de 2023, 80.012 casos novos de TBD foram diagnosticados no país, 69,2% em homens, com uma incidência de 37 casos/100.000 hab., mostrando redução em relação aos dois anos anteriores. Nesse mesmo ano de 2023, as unidades da federação (UF) que apresentaram coeficientes de incidência de TBD superiores em comparação ao restante do país, foram Roraima (85,7 casos/100.000 hab.), Amazonas (81,6 casos/100.000 hab.) e Rio de Janeiro (70,7 casos/100.000 hab.) (Brasil, 2024).

Até o momento da publicação do Boletim Epidemiológico de 2024, os dados sobre os óbitos no Brasil não estavam disponíveis. Em 2022, o coeficiente de mortalidade por TBD foi de 2,72 óbitos/100.000 hab. no país. Os estados com maiores números de óbitos foram o Amazonas (5,1 óbitos/100.000 hab.), Rio de Janeiro (4,7 óbitos/100.000 hab.), Mato Grosso do Sul (3,9 óbitos/100.000 hab.) e Pará (3,9 óbitos/100.000 hab.) (Brasil, 2024).

Entre os pacientes com DRIMs que foram expostos a terapia com iTNF, um fator de risco importante para o desenvolvimento de TBD ou reativação de TBI, a incidência global foi de 962 casos/100.000 pacientes expostos. A incidência foi maior na América do Sul (1.175 casos/100.000 pacientes expostos) e na Ásia (1.347 casos/100.000 pacientes expostos), quando comparados a América do Norte (434 casos/100.000 pacientes expostos) e a Europa (628 casos/100.000 pacientes expostos) (Sartori; Andrade; Chakr, 2020).

1.5 DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE DOENÇA: ESTÁGIOS DA DOENÇA

A TBD pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que compõem o complexo MT: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*. A espécie mais relevante em questão de saúde pública é o MT, também denominado bacilo de Koch (BK). Esse bacilo é aeróbio, álcool-ácido resistente (BAAR), com parede celular rica em lipídios, o que reduz a permeabilidade e confere menor efetividade dos antibióticos e maior sobrevida dentro dos macrófagos (Brasil, 2019; Trajman *et al*., 2025).

O MT é transmitido por via respiratória, através da inalação de aerossóis produzidos pela tosse, fala ou espirro de um indivíduo com TBD pulmonar ou laríngea. Os pacientes com baciloscopia positiva (exame bacteriológico de escarro positivo) podem infectar em média cerca de dez a quinze pessoas em um ano. A infectividade é menor naqueles com baciloscopia do escarro negativa, independente da positividade do teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) ou cultura no escarro. A TBD extrapulmonar exclusiva e a cultura do escarro negativa não conferem infectividade e a transmissão reduz principalmente após 15 dias do início do tratamento (Brasil, 2019).

O paradigma convencional de TBD e tuberculose infecção (TBI), nova nomenclatura para a infecção latente pelo MT, é insuficiente para fins de pesquisa, para tentativa de eliminar a micobactéria e desconsidera a complexidade do espectro dinâmico da infecção. Um novo modelo, com um conceito emergente, foi descrito categorizando a TB em diversos estágios (latente, incipiente, subclínica e doença ativa), a partir da sua progressão biológica e fisiopatológica, mesmo que esses estágios não sejam diagnosticados pelos métodos atuais vigentes. Eles são definidos com base na presença de micobactérias viáveis, alterações radiológicas e sintomas clínicos indicativos de TBD (Coussens *et al*., 2024; Jha *et al*., 2025; Trajman *et al*., 2025).

A TBI é definida como a presença do MT no organismo sem evidência clínica, radiológica ou microbiológica de TBD. A TB incipiente é a presença do bacilo viável, sem evidências clínicas ou radiológicas detectáveis de TBD. A TB subclínica é a presença de micobactérias viáveis com anormalidades radiológicas, mas sem sintomas clínicos evidentes ou com sintomas mínimos. A TBD é a evidência microbiológica e radiológica associada a sintomas clínicos compatíveis com doença ativa (Coussens *et al*., 2024; Jha *et al*., 2025).

Indivíduos com TBI e TB subclínica possuem risco de reativação da infecção em situações de imunossupressão, como o caso do uso dos MMCDs para controle dos sintomas e da progressão das DRIMs (Jha *et al*., 2025; WHO, 2018). A aplicabilidade clínica da TB incipiente é limitada, devido à baixa sensibilidade dos testes atuais para detectar evidências microbiológicas de TBD e a ausência de um consenso claro. O consenso de Delphi sugere agrupar a TB incipiente na categoria de TB subclínica, facilitando a avaliação diagnóstica. Este consenso também afirma

que todos os estágios de infecção ou doença devem envolver a presença de MT viável e uma resposta imune do hospedeiro (Coussens *et al*., 2024; Jha *et al*., 2025).

A TBD pode apresentar uma diversidade de manifestações clínicas. Entre os sintomas clássicos estão a tosse seca ou produtiva persistente por mais de três semanas, febre vespertina, emagrecimento e sudorese noturna. A TBD pulmonar pode ser primária, pós-primária (ou secundária) ou miliar. A primária ocorre logo após o primeiro contato com o bacilo e predomina na faixa etária infantil. A pós-primária ou secundária é mais comum em adolescentes e adultos jovens. A TBD miliar é uma forma grave, corresponde a uma alteração radiológica específica que pode ocorrer tanto na forma primária quanto na secundária e acomete principalmente pacientes imunossuprimidos. As manifestações de TBD extrapulmonar dependem do órgão acometido, sendo o acometimento pleural o mais comum em pessoas não infectadas pelo HIV (Brasil, 2019).

A investigação bacteriológica é fundamental para questões de diagnóstico e controle de tratamento da TBD. A técnica mais utilizada é a pesquisa do BAAR pelo método de Ziehl-Nielsen. A baciloscopia do escarro permite uma detecção de 60% a 80% dos casos de TBD pulmonar em adultos, devendo ser realizada em duas amostras. Na suspeita de TBD extrapulmonar a realização de baciloscopia de outros materiais biológicos pode ser feita. O diagnóstico de certeza bacteriológica é obtido apenas com a cultura (padrão ouro) e/ou testes moleculares (Brasil, 2019).

O TRM-TB detecta o DNA dos bacilos do complexo MT e é utilizado para rastreio de cepas resistentes à rifampicina. A sensibilidade do TRM-TB no escarro de pacientes adultos é em torno de 90%, maior que a baciloscopia. Ele pode ser feito em amostras não pulmonares, como líquor, lavado broncoalveolar e linfonodos, porém com sensibilidade menor, e um teste negativo não exclui a possibilidade de TBD (Brasil, 2019).

O método de elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TBD é a cultura para micobactéria, podendo aumentar em 30% o diagnóstico em casos pulmonares com baciloscopia negativa (Brasil, 2019). Pode ser realizada também a avaliação histopatológica de tecidos pulmonares ou extrapulmonares obtidos por biópsia com a identificação de granuloma com necrose de caseificação ou a identificação de bacilos no fragmento. Nos pacientes imunossuprimidos a

identificação do granuloma não é comum, mas pode-se estabelecer a baciloscopia positiva do tecido (Brasil, 2019).

A radiografia de tórax é o método de imagem de escolha na avaliação inicial e no seguimento dos pacientes com diagnóstico de TBD pulmonar com o objetivo de excluir outra doença associada, avaliar a extensão do acometimento e a evolução radiológica durante o tratamento. As alterações radiológicas que podem ser encontradas na TBD são: cavidades, nódulos, consolidações, massas, processo intersticial (miliar), derrame pleural e alargamento de mediastino. As alterações sequelares também podem ser observadas, como as bandas, retrações parenquimatosas e calcificações. O exame radiológico deve ser solicitado junto aos exames laboratoriais (baciloscopias, cultura e/ou TRM-TB) (Brasil, 2019).

Outro exame de imagem que pode ser utilizado é a tomografia computadorizada (TC) do tórax, por ser um exame mais sensível, está indicado quando a radiografia de tórax inicial é normal e para diagnóstico diferencial com outras patologias, principalmente nos pacientes imunossuprimidos. As alterações sugestivas de TBD evidenciadas na TC são: cavidades com paredes espessas; nódulos centrolobulares de distribuição segmentar; nódulos centrolobulares confluentes; consolidações; espessamento de paredes brônquicas; aspecto de “árvore em brotamento”; massas; e bronquiectasias. Os sinais sugestivos de sequela de TBD são: bandas, nódulos calcificados, cavidades com paredes finas, bronquiectasias de tração e espessamento pleural (Brasil, 2019).

1.6 TUBERCULOSE INFECÇÃO

A OMS define a TBI como uma resposta imune persistente ao MT sem características clínicas de TBD (WHO, 2018). A definição mais recente da TBI envolve um estado de não doença, onde o MT está viável no hospedeiro, porém contido pela resposta imunológica. O indivíduo não apresenta sinais e sintomas compatíveis com TBD, não possui patologia macroscópica e não é considerada uma condição contagiosa (Coussens *et al*., 2024).

Os indivíduos saudáveis após a exposição ao MT, apresentam uma taxa de 30% de infecção, dependendo do grau de exposição, infectividade do caso índice e fatores imunológicos do indivíduo (Anton *et al*., 2019). A infecção pelo MT é limitada

pela formação de granulomas tuberculosos, que consiste em macrófagos e linfócitos agindo de forma protetora para o hospedeiro. O granuloma funciona como um reservatório de micobactérias que sobrevivem no interior dele por longos períodos (Evangelatos *et al*., 2020; Getahun *et al*., 2015a).

Foi demonstrado que o MT pode persistir em adipócitos, células epiteliais e células endoteliais, possibilitando a reativação da TBI extrapulmonar, questionando recentemente o conceito de que os granulomas ajudam a isolar as células infectadas pelo MT da disseminação sistêmica (Jha *et al*., 2025). Aproximadamente 1,7 bilhão de indivíduos têm TBI, acometendo quase um quarto da população mundial (Houben; Dodd, 2016). O risco de TBI envolve diversos fatores, como as características intrínsecas do indivíduo, da doença, do nível de imunossupressão e do contexto epidemiológico (Cantini *et al*., 2015; Goletti *et al*., 2018).

A prevalência de TBI em pacientes com DRIMs varia conforme o tipo de DRIM, o uso de MMCDs levando a imunossupressão, a carga local de TBD, os métodos diagnósticos e as características demográficas dos pacientes (Garziera *et al*., 2017; Oulkadi *et al*., 2021). Alguns estudos na literatura avaliaram a prevalência de TBI em pacientes com DRIMs, usando o teste tuberculínico (TT), com resultados muito variáveis devido a heterogeneidade da seleção dos pacientes e do uso concomitantes de medicamentos, especialmente de GCs (Anton *et al*., 2019).

Shimabuco *et al*. (2020) observaram maior frequência de TBI e positividade do TT em pacientes com EpAax radiográfica em uso de iTNF em áreas endêmicas para TBD, demostrando que os aspectos clínicos e epidemiológicos influenciam o risco de TBI. Entre os pacientes com APs, o histórico de exposição prévia a TBD pulmonar ou laríngea foi a condição mais importante para o diagnóstico de TBI (Shimabuco *et al*., 2020).

Em uma população espanhola de pacientes com DRIMs, a prevalência geral de TBI estimada antes do início da terapia com iTNF foi de 31,7% (intervalo de confiança – IC – de 95%: 29,74-33,66). Essa estimativa considerou como métodos de triagem o TT e/ou o ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) (Osorio-Chávez *et al*., 2024).

Em uma pesquisa multicêntrica conduzida no Marrocos, observou-se uma taxa elevada de TBI (21,6%) em pacientes com AR e EpAax. A prevalência foi maior

entre os pacientes com EpAax (24,8%) em comparação àqueles com AR (15,9%) (Oulkadi *et al*., 2021).

Callado *et al*. (2011) identificaram, em estudo realizado no Brasil, uma prevalência global de TBI de 13% em pacientes com AIC, sendo 4% naqueles com AR, 26% na EpAax radiográfica e 23% na APs. Destaca-se a limitação da utilização do TT nos pacientes com AR, devido a possível anergia pelo estado de imunossupressão, além do uso de GCs que não foi relatado no estudo (Callado *et al*., 2011).

Outra investigação também conduzida no Brasil, avaliou pacientes com AIC (89 com AR, 49 com EpAax radiográfica e 31 com APs), que realizaram o TT antes de iniciar o iTNF. O estudo evidenciou uma prevalência de TBI de 29,5%, apesar de 46,6% deles estarem em uso de prednisona na dose média de 12,2±8,4 mg/dia (Garziera *et al*., 2017). Já Agarwal *et al*. (2014), na Índia, relataram uma prevalência de TBI de 20,4%, com frequência menor nos pacientes em uso recente de GCs (Agarwal *et al*., 2014).

Em um estudo realizado no Vietnã, país com alta endemicidade para TBD, foi descrita uma prevalência de TBI de 20% em pacientes com AR. Houve progressão para TBD em 1,7% dos participantes avaliados (Hai *et al*., 2024).

Os dois primeiros anos após a infecção representam o período de maior risco para o desenvolvimento da TBD (WHO, 2024; Brasil, 2019; Coussens *et al*., 2024). Em torno de 5% a 10% das pessoas com TBI evoluem para TBD. A progressão a partir de TBI não tratada corresponde a 80% dos casos de TBD nos EUA, o que permite enfatizar a eficácia do tratamento da TBI na prevenção da progressão para TBD, principalmente em grupos de alto risco, como no caso de pacientes em terapia imunossupressora (Anton *et al*., 2019; Fortún; Navas, 2022; Getahun *et al*., 2015a).

As indicações para rastreio de TBI, segundo o MS são: adultos e crianças com contato nos últimos dois anos com TBD pulmonar ou laríngea; pacientes vivendo com HIV com linfócitos TCD4+ ≥350 cel/mm3; indivíduos que iniciarão o uso de iTNF ou GCs (na dose ≥15 mg/dia de prednisona por um período superior a trinta dias); pessoas com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de sequela de TBD; indivíduos no período pré-transplante, que irão fazer terapia imunossupressora; pessoas com silicose; neoplasia de cabeça e pescoço; linfomas e outras neoplasias hematológicas; neoplasias em terapia imunossupressora;

dialíticos; diabetes *mellitus*; baixo peso (<85% do peso ideal); tabagistas (≥1 maço por dia); calcificação isolada na radiografia de tórax; profissionais de saúde; pessoas que vivem ou trabalham no sistema prisional ou em instituições de longa permanência (Brasil, 2019).

O rastreio e o tratamento da TBI antes de iniciar os MMCDs para o controle das DRIMs, são medidas que reduzem o risco de desenvolvimento de TBD. No acompanhamento destes pacientes, a avaliação de exposição a riscos de TBD é fundamental para a triagem e a prevenção, além do monitoramento da adesão ao tratamento da TBI. Essas medidas são essenciais para reduzir a morbimortalidade associada a TBD (Coussens *et al*., 2024; Jha *et al*., 2025; Shimabuco *et al*., 2020; Turetz; Ma, 2016).

1.7 TESTES DE RASTREIO E DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE INFECÇÃO

Atualmente, não existe um teste padrão ouro usado para confirmar o estado de infecção pelo MT. Os testes moleculares detectam o DNA ou antígeno do MT, confirmando a presença de antígenos bacterianos, mas não a viabilidade do MT (Coussens *et al*., 2024). Os testes vigentes, como TT, também conhecido como teste de Mantoux ou teste de Mendel-Mantoux e os testes IGRAs, representam a imunorreatividade do hospedeiro, inferindo infecção recente ou anterior (Anton *et al*., 2019; Turetz; Ma, 2016; Zafari *et al*., 2021).

Após a infecção pelo MT, em torno de 2 a 10 semanas, os linfócitos T tornam-se responsivos ao bacilo e, ao injetar o antígeno tuberculínico, ocorre uma reação de hipersensibilidade tardia. No Brasil, a tuberculina aplicada é o derivado proteico purificado (PPD) RT23, via intradérmica, na parte anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 ml. A leitura é feita de 48 a 72 horas após a aplicação, mensurando o diâmetro transversal da área endurecida em milímetros e eliminando a região do eritema circundante. Diversas preparações de PPD são utilizadas, com diferentes quantidades administradas, variando conforme o país. É indicado o tratamento para TBI, no caso de pacientes com DRIMs e candidatos a imunossupressão, caso a leitura seja maior ou igual a 5 mm (Anton *et al*., 2019; Lewinsohn *et al*., 2017; Brasil, 2019).

O TT inclui uma mistura de proteínas precipitadas da cultura de micobactérias, sendo menos específico para MT em comparação com o IGRA (WHO, 2018). Este, por sua vez, é dirigido a peptídeos mais específicos, que não estão presentes na vacina bacilo Calmette-Guérin (BCG) nem na maioria das outras micobactérias não tuberculosas (WHO, 2018).

As pessoas infectadas por micobactérias não tuberculosas ou vacinadas com BCG nos dois anos anteriores ao início da terapia imunossupressora podem apresentar TT falso positivo, sendo preferível o IGRA para a triagem de TBI. Se a BCG foi administrada mais de dois anos antes do início do tratamento imunossupressor, um resultado positivo no TT ou IGRA deve ser interpretado como diagnóstico de TBI (Souza *et al*., 2025). Em países endêmicos, a positividade do TT reflete mais provavelmente uma alta prevalência de TBI do que um resultado da vacinação com BCG, uma vez que sua especificidade corresponde a 82% (IC 95%: 81-83) (Anton *et al*., 2019; Brasil, 2019; Turetz; Ma, 2016).

A sensibilidade do TT é de 61% (IC 95%: 58-64), podendo ser afetada por diversas condições associadas a resultados falso-negativos. Entre elas, destacam-se: tuberculina mal conservada; leitor inexperiente; TBD grave ou disseminada; outras doenças infecciosas agudas (virais, bacterianas ou fúngicas); imunossupressão avançada (como na síndrome da imunodeficiência adquirida – SIDA, uso de GCs, outros imunossupressores e quimioterápicos); vacinação com vírus vivos em período inferior a 15 dias; neoplasias de cabeça e pescoço; doenças linfoproliferativas; desnutrição; diabetes *mellitus*; insuficiência renal; outras condições metabólicas; gravidez; crianças com menos de 3 meses de vida; idosos (>65 anos) e febre durante a realização do TT (Souza *et al*., 2025; Brasil, 2019; Turetz; Ma, 2016).

Pacientes imunossuprimidos que recebem doses equivalentes de GCs superiores a 15 mg/dia ou utilizam outros agentes imunossupressores podem apresentar resultados falso-negativos no TT. Além disso, a própria doença reumatológica, como a AR, pode contribuir para essa limitação, uma vez que há redução na quantidade e na função das células T reguladoras (CD4+ e CD25+), o que impossibilita uma resposta adequada ao teste. Sabe-se que o número de células T CD4+ está diretamente relacionado à magnitude da resposta ao TT (Anton et al., 2019; Brasil, 2019). De acordo com Garziera *et al*. (2017), pacientes

brasileiros com AR tiveram menores reações ao TT em comparação aos pacientes com EpAax radiográfica.

O efeito *booster* relacionado ao TT, acontece quando um segundo TT é realizado de uma a três semanas após o primeiro, com resultado maior ou igual a 10 mm ou um aumento de pelo menos 6 mm em relação ao resultado anterior. Esse fato indica cautela ao interpretar o TT repetido dentro de três semanas, para não confundir o efeito *booster* com a conversão tuberculínica, e indicado equivocadamente o tratamento para TBI. Somado a esse efeito *booster*, outra desvantagem do TT é a perda de resposta do linfócito T de memória ao longo do tempo, diminuindo a capacidade de reação ao TT em pessoas infectadas pelo MT, gerando um resultado falso-negativo (Anton *et al*., 2019).

O TT não é utilizado como método diagnóstico de TBD pulmonar ou extrapulmonar no adulto. Está indicado para rastreio de TBI em adultos e crianças. Pacientes com TT ≥5 mm não devem repetir o teste, mesmo se nova exposição ao MT (Brasil, 2019).

Os ensaios de liberação do interferon-gama, também denominados IGRA, detectam a produção de IFN-γ por linfócitos T ativados no sangue, em resposta a antígenos do MT. Existem dois kits disponíveis: o QuantiFERON-TB *Gold* (QFT), baseado no método ELISA e validado para uso no Brasil; e o T-SPOT TB, baseado no ensaio imunoenzimático simplificado (ELISPOT). O QFT quantifica os níveis de IFN-γ liberado pelas células T de memória após estímulo com antígenos específicos do MT, sendo considerado positivo quando o valor de IFN-γ (em UI/mL) excede o limite superior do teste. Já o T-SPOT TB quantifica o número de células T efetoras específicas produtoras de IFN-γ após exposição ao MT, sendo considerado positivo quando esse número supera o controle negativo (Anton *et al*., 2019; Brasil, 2019; Turetz; Ma, 2016).

O IGRA tem alta especificidade (90%) diagnóstica para TBI, não sofre interferência da vacinação prévia com BCG ou de infecções prévias por micobactérias não tuberculosas. Outras vantagens são: não estão sujeitos a erros de leitura; não provocam efeito *booster*; não necessitam de uma segunda visita para leitura do resultado, porém apresentam custo mais elevado em comparação ao TT; e sua sensibilidade pode ser reduzida em pessoas imunossuprimidas e em crianças.

Desde 2020, o IGRA está incorporado no rol de exames para imunossuprimidos do Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2019, 2020; Turetz; Ma, 2016).

Em uma revisão sistemática e meta-análise realizada por Zhou *et al*. (2020), foi demonstrado que os IGRAs são superiores ao TT no diagnóstico da TBI, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Além disso, os IGRAs apresentaram um risco relativo mais alto de progressão da TBI para TBD em indivíduos não tratados (9,35 – IC 95%: 6,48-13,49 – com IGRA, contra 4,24 – IC 95%: 6,48-13,49 – com TT) (Zhou *et al*., 2020). Entretanto, de acordo com Haas e Belknap (2019), não existem evidências de que um teste seja superior ao outro quando comparados na mesma população.

As indicações do IGRA são semelhantes ao TT, não sendo recomendado para crianças menores de dois anos de idade (Brasil, 2019). É importante destacar que o TT e os IGRAs não diferenciam a TBI da TBD (Anton *et al*., 2019; Turetz; Ma, 2016; Zafari *et al*., 2021).

Resultados indeterminados do IGRA podem ocorrer em até 40% dos pacientes submetidos ao teste inicial, sendo mais frequentes em pacientes imunossuprimidos, devido a uma redução significativa no número de células T, essenciais para a liberação dos níveis adequados de IFN-γ, no entanto, menos de 50% desses pacientes com resultados indeterminados são retestados (Bartalesi *et al*., 2009; Jeong *et al*., 2018; Sharninghausen *et al*., 2018).

Recomenda-se, no caso de resultado indeterminado no teste IGRA, que o teste seja repetido o mais rapidamente possível. Se o resultado permanecer inconclusivo, deve-se considerar o início do tratamento preventivo para tuberculose (TPT) (Souza *et al*., 2025).

Tanto o IGRA quanto o TT podem apresentar resultados falso-negativos devido à anergia relacionada à imunossupressão, especialmente em indivíduos com AR e APs em uso de MMCDs. Assim, um teste de triagem negativo para TBI não exclui completamente a possibilidade de TBD após a exposição a MMCDs ao longo do tempo (Bartalesi *et al*., 2009; Jeong *et al*., 2018).

Vários estudos apontaram que os GCs e o MTX podem gerar resultados falso-negativos e respostas indeterminadas no TT e IGRA (Sundbaum *et al*., 2021). Ogata *et al*. (2010) demostraram que o TCZ não impediu a produção de IFN-γ induzida por dois diferentes antígenos do MT, ao contrário do ETN e do IFX, que

levaram à redução dos níveis de IFN-γ. A influência mínima do TCZ na produção de IFN-γ sugere que os pacientes tratados com este medicamento, podem não apresentar resultados falso-negativos no IGRA, ao contrário dos pacientes tratados com iTNF (Ogata *et al*., 2010).

A confiabilidade dos IGRAs nos pacientes em uso de iJAK é questionável, pois tendem a reduzir os níveis de IFNs, podendo impactar nos resultados dos testes (Scrivo *et al*., 2022). A repetição desses testes que confirmam a conversão de negativo para positivo sugerem infecção recente com risco elevado de doença. Após a eliminação do MT, o teste pode persistir positivo (Coussens *et al*., 2024).

A conversão dos testes imunodiagnósticos, após uso de MMCDb pode ocorrer, variando de 2% a 33%, motivo que pode estar relacionado as diferentes cargas de TBD entre as regiões (Evangelatos *et al*., 2020; Fragoulis *et al*., 2022; Hatzara *et al*., 2015). Magalhães *et al*. (2024) observaram uma alta taxa de conversão (22,3%) do TT em pacientes com AIC em uso de iTNF no Brasil, que pode ser explicada pela reexposição, melhora da resposta celular após tratamento com o imunobiológico e pela redução dos GCs.

Cuomo *et al*. (2017) mostraram em um estudo com 249 pacientes com AR, uma taxa de 13,6% de conversão em pelo menos um teste de triagem para TBI durante a terapia biológica, sendo 16,2% em uso de ABA, 15,9% com TCZ e 12,5% com iTNF. Cerda *et al*. (2019) também evidenciaram taxas de conversão baixas entre os pacientes em uso de TCZ, ABA e RTX e nenhum deles evoluiu com reativação da TBI.

Chen *et al*. (2013) não observaram conversão do IGRA nos pacientes em uso de RTX por 1 ano e nenhum deles desenvolveu TBD, corroborando com o fato deste medicamento não alterar os níveis de IFN-γ. No que se refere aos inibidores de IL-17A, Wu, Chiu e Tsai (2019) evidenciaram uma taxa de conversão de 1,3% do IGRA, e nenhum caso de reativação de TBI foi observado.

O uso de GCs, além dos agentes biológicos, podem causar as conversões e reversões nos testes IGRAs, fato que deve ser levado em conta, quando os testes forem repetidos. O significado clínico dessa mudança ainda é incerto (Anton *et al*., 2019).

Considerando as recomendações brasileiras recentes sobre o manejo da TBI, não é obrigatório nem recomendado realizar simultaneamente os testes TT e IGRA.

Além disso, o tratamento imunossupressor não deve ser adiado para realizar ambos os testes, isto é, se o primeiro teste for negativo, o outro pode ser considerado (Souza *et al*., 2025).

O diagnóstico de TBI deve ser considerado quando presente alguma destas condições: TT ≥ 5 mm ou IGRA positivo ou imagem de tórax (radiografia ou TC) com alteração sugestiva de acometimento pulmonar prévio por MT e/ou histórico de contato recente com TBD pulmonar ou laríngea, se não houver evidência clínica e/ou imagem de TBD (Souza *et al*., 2025; Rotar *et al*., 2020; Turetz; Ma, 2016). O histórico epidemiológico de exposição recente a pessoas com TBD pulmonar ou laríngea é definida como contato domiciliar ou comunitário próximo com casos conhecidos de TBD nos últimos 2 anos (Brasil, 2019).

O contato domiciliar é aquele que divide o mesmo ambiente fechado de convivência com o caso índice por uma ou mais noites ou períodos diurnos prolongados nos três meses anteriores ao início da terapia imunossupressora atual (Getahun *et al*., 2015a, 2015b; Reichler *et al*., 2020; Turetz; Ma, 2016). Já o contato comunitário próximo é um indivíduo que não está na mesma residência, mas compartilha um espaço fechado, como local de trabalho, escola, por períodos prolongados durante o dia com o caso índice, durante os três meses anteriores ao início do MMCD (Getahun *et al*., 2015a, 2015b; Reichler *et al*., 2020; Turetz; Ma, 2016).

1.8 RECOMENDAÇÕES

As recomendações de estratégias de triagem para TBI variam de acordo com as diretrizes nacionais e/ou internacionais e da carga de TBD das regiões (Fragoulis *et al*., 2023). A OMS recomenda que todos os indivíduos que iniciarão terapia com iTNF realizem o rastreio para TBI, utilizando TT ou IGRA e a radiografia de tórax. (WHO, 2018).

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA preconiza o rastreio de TBI em indivíduos que iniciarão iTNF ou GCs, com o TT ou IGRA, sendo preferível o IGRA em pessoas vacinadas com BCG e a realização da radiografia de tórax (United States, 2020). Os pacientes com alterações radiológicas como lesões fibrosas ou nodulares compatíveis com exposição prévia a TBD, após a exclusão da

TBD, são considerados de alta prioridade para o tratamento da TBI, além da positividade do IGRA ou do TT ≥5 mm. A investigação de TBD através da baciloscopia do escarro é recomendada em pacientes sintomáticos e com radiografia alterada (US, 2020).

A recomendação do Ministério da Saúde (MS) do Brasil é que pacientes que iniciarão terapia com iTNF ou com GCs em doses equivalentes a ≥15 mg/dia de prednisona por mais de 4 semanas sejam investigados para TBI, com TT ou IGRA, histórico epidemiológico de contato com TBD e realização da radiografia de tórax. Em caso de positividade do IGRA ou TT ≥5 mm ou houver histórico de contato prévio como TBD pulmonar ou laríngea ou radiografia de tórax com imagem compatível com contato anterior com MT, TPT está indicado, sendo necessário a exclusão de TBD (Brasil, 2019). A nota informativa da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do MS, publicada em 2024, recomenda o rastreio para TBI nos indivíduos em terapia imunossupressora, incluindo o uso de MMCDb (iTNF e não iTNF) e MMCDae (Brasil, 2024).

As diretrizes brasileiras para o manejo da TBI publicadas recentemente orientam que todas as pessoas com DRIMs que iniciarão terapia imunossupressora, independente da classe do medicamento, incluindo os GCs, devem investigar TBI, se não houver histórico recente de tratamento para TBD ou TBI, com TT ou IGRA. Sendo o IGRA preferível em caso de vacinação com BCG nos dois anos anteriores ao início do tratamento imunossupressor, exames de imagem de tórax (radiografia ou TC) e histórico epidemiológico de contato recente com TBD pulmonar ou laríngea (Souza *et al*., 2025).

O TPT é indicado quando o TT for ≥ 5 mm ou IGRA positivo ou houver histórico de exposição recente conhecida à TBD pulmonar ou laríngea, sem evidências clínicas e/ou radiológicas de TBD ou presença de sinais sugestivos de acometimento pulmonar prévio por MT em exames de imagem de tórax (radiografia ou TC) (Souza *et al*., 2025).

As recomendações da Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR) para a triagem de TBI incluem prioritariamente pacientes que iniciarão MMCDb ou MMCDae, dando preferência para a realização do IGRA em detrimento ao TT, além da realização da radiografia de tórax. Deve-se levar em consideração o rastreio em pacientes que possuem risco elevado de TBI antes de iniciar MMCDcs,

imunossupressores e/ou GCs na dose maior que 15 mg/dia por mais de 4 semanas (Fragoulis *et al*., 2023).

Os grupos de alto risco para TBD, de acordo com o EULAR incluem: pessoas convivendo com HIV; contactantes adultos com pessoa com TBD; pacientes em hemodiálise; com silicose; submetidos a transplante de órgãos; em terapia com iTNF; prisioneiros; profissionais da área de saúde; imigrantes de países com alta carga de TBD; idosos; usuários de drogas ilícitas e moradores de área livre (Fragoulis *et al*., 2023).

Segundo o EULAR, a realização dos dois testes imunodiagnósticos podem ser considerada nos casos de alta suspeição e/ou em países endêmicos. Entre os diferentes IGRAs (Quantiferon e Elispot) não se recomenda um sobre o outro. A escolha do tratamento da TBI deve ser guiada por diretrizes nacionais e/ou internacionais (Fragoulis *et al*., 2023).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) recomenda que todos os pacientes candidatos a imunossupressão com agentes biológicos, independente da presença de fatores de risco para TBI, sejam rastreados com TT ou IGRA, sendo preferível o IGRA nos casos de vacinação prévia com BCG. Diante da positividade de um dos testes, prosseguir com a realização da radiografia de tórax. E na presença de alterações radiográficas compatíveis com TBD, seguir a investigação com a baciloscopia do escarro (Singh *et al*., 2012).

Outras considerações do ACR referem-se a pacientes imunossuprimidos com AR que possuem fatores de risco para TBI e cujo rastreio inicial foi negativo. Nesses casos, deve-se considerar a repetição do TT ou do IGRA entre uma e três semanas após a triagem inicial. Para pacientes com AR em uso de agentes biológicos que estão expostos à TBD no ambiente de trabalho ou domiciliar, recomenda-se a realização de testes de rastreio anuais (Singh *et al*., 2012).

A OMS, o CDC, o ACR e o EULAR propõem a repetição anual dos testes durante a exposição por tempo prolongado ao iTNF ou imunossupressor (Fragoulis *et al*., 2023; WHO, 2018; United States, 2020; Singh *et al*., 2012). O MS brasileiro recomenda a repetição do teste um ano após o início do tratamento imunossupressor, caso os testes iniciais tenham sido negativos (Brasil, 2024). E as recomendações brasileiras atuais orientam caso o teste TT/IGRA pré-tratamento for negativo, repetir o teste anualmente até o terceiro ano de tratamento, especialmente

em pacientes em uso de iTNF. Se for necessário alterar a medicação, independentemente da classe, se houver triagem negativa prévia para TBI, TT/IGRA deve ser realizado também anualmente nos próximos 3 anos (Souza *et al*., 2025).

1.9 ARTRITES INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS E TUBERCULOSE DOENÇA

A presença de DRIMs por si só já está associada a um maior risco de TBD, variando de 2,0 a 8,9 em pacientes com AR não tratados com agentes biológicos. Um risco menor é observado em pacientes com APs e EpA, o que pode ser explicado por uma imunossupressão mais significativa nos pacientes com AR (Evangelatos *et al*., 2020; Goletti *et al*., 2018). As diferenças entre AR, APs e EpA são grandes quanto à idade, sexo, fenótipo inflamatório, uso de GCs e MMCDs e a ocorrência de comorbidades concomitantes, sendo necessário a avaliação de riscos de infecções especificamente em cada patologia (Vries *et al*., 2018).

As características intrínsecas não relacionadas a doença, como a idade, a exposição ocupacional e o uso de GCs e MMCDs nas diversas DRIMs, são fatores confundidores na avaliação de risco para TBD (Shimabuco *et al*., 2020). Os fatores relacionados ao hospedeiro como a idade avançada (≥65 anos), baixo índice de massa corpórea (IMC) (<18,5), doenças pulmonares intersticiais e neoplasias malignas foram significativamente associados à reativação de TBI (Goletti *et al*., 2018; Long *et al*., 2020).

A TBD e a AR compartilham vias do sistema imunológico, como as citocinas (IL-6, IL-12, IFN-γ e TNF-α), as células T CD4+, células T CD8+, células dendríticas e os macrófagos. Os mecanismos imunológicos relacionados a progressão da AR desempenham um papel fundamental na inibição da TBD. As vias da imunidade inata e a ativação de várias APCs estão envolvidas no surgimento da AR. Estudos recentes em modelos de camundongos evidenciaram que a infecção por MT pode induzir a progressão da AR, aumentando os níveis séricos de IL-6 e a expressão do receptor Toll-like 2 (TLR2) (Zafari *et al*., 2021).

Em um estudo de coorte na Suécia, cenário de baixa endemicidade para TBD, com 38.702 pacientes com EpA e APs, identificou que os indivíduos sem exposição aos biológicos não apresentaram um risco aumentado de TBD em

comparação a população geral. Após a terapia biológica, os riscos elevaram, mas o risco absoluto de TBD foi baixo (Vries *et al*., 2018).

Em contraste, um estudo de coorte retrospectiva realizado no Brasil, país endêmico para TBD, com dados de dois centros públicos de reumatologia, que incluiu 217 pacientes com AIC em uso de iTNF, observou que a incidência de TBD foi maior em pacientes com EpAax radiográfica (1.454 casos/100.000 pacientes-ano), em relação aos pacientes com AR (342 casos/100.000 pacientes-ano), provavelmente devido aos aspectos epidemiológicos, uma vez que os pacientes com EpAax radiográfica são frequentemente homens jovens e em idade produtiva, com maior exposição a TBD (Magalhães *et al*., 2024).

Sartori, Andrade e Chakr (2020) demonstraram uma incidência menor de TBD em pacientes com AR em uso de iTNF (921 casos/100.000 pacientes expostos), em relação aos pacientes com EpAax radiográfica (1.125 casos/100.000 pacientes expostos) e com APs (1.135 casos/100.000 pacientes expostos). Esses resultados corroboram com os achados de Rotar *et al*. (2020), que observaram um aumento da incidência de TBD em pacientes com APs e EpAax radiográfica em comparação com pacientes com AR.

Em Hong Kong, um estudo de coorte multicêntrico apresentou uma alta incidência de TBD em pacientes com EpA, independente do tratamento com MMCDs, quando comparada com a população em geral (Ciang *et al*., 2020). Foram identificados fatores de risco para TBD, como o uso de álcool, histórico anterior de TBD, doença pulmonar crônica, duração do tratamento com GCs superior a seis meses e tratamento com IFX (Ciang *et al*., 2020).

Outro aspecto relevante é a deficiência de lectina ligante de manose (LLM), que pode predispor pacientes com DRIMs a infecções, incluindo a TBD. A LLM é uma proteína que desempenha um papel fundamental na imunidade inata, interagindo com açúcares presentes na superfície de uma ampla variedade de microrganismos. Quando essa proteína se liga a esses microorganismos, ela ativa a via das lectinas do sistema complemento, resultando na destruição dos patógenos por meio da opsonização (marcação para fagocitose) e lise celular. Nisihara *et al*. (2018) encontraram uma associação significativa entre a deficiência de LLM e o maior risco de TBD. Estudos com um maior número de pacientes são necessários para confirmar esse dado (Nisihara *et al*., 2018).

1.10 MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DE DOENÇA E TUBERCULOSE DOENÇA

Os fatores que levam ao desequilíbrio do sistema imunológico, como o caso dos MMCDs, permitem que as micobactérias latentes dentro dos granulomas reativem, levando ao desenvolvimento da TBD. As citocinas essenciais envolvidas na formação desses granulomas são o TNF-α e o IFN-γ. O TNF-α está envolvido no aumento da fagocitose de micobactérias, no apoptose de macrófagos ineficazes e no recrutamento de células inflamatórias, enquanto o IFN-γ previne a disseminação da TBD (Evangelatos *et al*., 2020).

A neutralização do TNF-α leva a inibição da maturação fagossomal induzida pelo IFN-γ, desorganização dos granulomas e alteração da produção de citocinas pelas células T (Evangelatos *et al*., 2020). Outras citocinas também estão relacionadas a imunidade contra TBD, como o IFN-α/β, IL-1, IL-6, IL-12, IL-17 e IL-22 (Evangelatos *et al*., 2020).

O uso dos iTNF e GCs em pacientes com DRIMs está associado a uma maior frequência de reativação da TBI ou ao surgimento de novos casos de TBD. Esse risco é mais evidente em países endêmicos e durante as linhas iniciais de tratamento (Cantini *et al*., 2017; Lauper *et al*., 2024; Rotar *et al*., 2020).

Um estudo chinês com 1.788 pacientes com DRIMs, mostrou que o uso de GCs ≥15 mg/dia por mais de quatro semanas aumentou o risco de reativação da TBI (Long *et al*., 2020). Já um estudo de caso-controle em Taiwan demonstrou que o uso atual, recente, prévio, crônico ou em qualquer momento de GCs foi associado ao aumento do risco de desenvolvimento de TBD (Lai *et al*., 2015).

Os GCs comprometem a resposta imune adaptativa, com a inibição da proliferação de células T específicas para antígenos, aumento da taxa de apoptose e redução da secreção de IFN-γ pelas células T, além de promoverem um desvio da resposta Th1 para Th2, interferindo na contenção da infecção pelo MT. Também afetam a imunidade inata, reduzindo a produção de NO antimicrobiano, a autofagia em macrófagos e a maturação dos fagossomos micobacterianos, facilitando a sobrevivência das micobactérias (Wang *et al*., 2017).

Entre os MMCDcs usados no manejo da AR, APs e EpA, a LEF se destaca como o de maior risco, enquanto a SSZ e o MTX parecem apresentar risco baixo a moderado. Um estudo de caso-controle na Suécia com pacientes com AR sem o uso de MMCDb concomitante, demonstrou que o MTX não foi associado a um aumento do risco de TBD (Sundbaum *et al*., 2021). Embora nesse estudo, uma minoria dos pacientes usou a LEF, ela foi associada a um aumento do risco de TBD. Análises que compararam outros MMCDcs não revelaram diferenças significativas entre casos e controles (Sundbaum *et al*., 2021). Um estudo britânico revelou um risco mais elevado para reativação da TBI em pacientes usuários de LEF, em relação aos demais MMCDcs. Não foi evidenciado aumento do risco com HCQ e SSZ (Brassard *et al*., 2009).

Os dados do Registro Brasileiro de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas (BiobadaBrasil) demonstraram a incidência de TBD entre pacientes brasileiros com AR em uso de iTNF de 286/100.000 pacientes-ano, em comparação com 101/100.000 pacientes-ano entre pacientes com AR em uso de MMCDcs. Entre os iTNF, o ADA apresentou uma incidência de 443/100.000 pacientes-ano, o ETN 192/100.000 pacientes-ano e o IFX 182/100.000 pacientes-ano, com o tempo de exposição do medicamento até a ocorrência de TBD de 27,2±11,0 meses. Nenhum caso de TBD foi descrito no grupo de agentes biológicos não iTNF (ABA, RTX e TCZ). Foi demonstrado que a infecção foi adquirida durante o uso do medicamento e não por falha no rastreamento da TBI (Yonekura *et al*., 2017).

Uma grande coorte britânica que acompanhou pacientes com AR por um longo período, observou uma incidência de TBD de 85/100.000 pacientes-ano entre os indivíduos em uso de agentes biológicos (iTNF ou não iTNF) (Lauper *et al*., 2024). Nenhum caso foi observado nos pacientes em uso do TCZ. As incidências de TBD foram mais altas com ADA e IFX em comparação com ETN (Lauper *et al*., 2024).

O ETN, um receptor solúvel de TNF, apresenta um risco significativamente menor em comparação aos outros iTNF. Essa diferença decorre das distintas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre eles (Brassard *et al*., 2009; Evangelatos *et al*., 2020).

Na revisão sistemática realizada por Cantini *et al*. (2017) foi demonstrado a segurança dos agentes biológicos não iTNF (TCZ, RTX, ABA, UST e SEC). Os

pacientes com diagnóstico de AR expostos ao tratamento com RTX ou ABA, apresentaram baixo risco de TBD (Cantini *et al*., 2017).

A IL-6 possui papel protetor importante contra o MT, especialmente em situações de alta carga micobacteriana (Evangelatos *et al*., 2020). No entanto, ensaios clínicos robustos com o TCZ, um anticorpo monoclonal contra o receptor da IL-6, mostraram uma incidência muito baixa ou ausente de casos de TBD, mesmo com o uso concomitante de MMCDcs (Cantini *et al*., 2017; Cantini; Niccoli; Goletti, 2014; Evangelatos *et al*., 2020; Zafari *et al*., 2021).

O ABA, uma proteína de fusão que inibe a ativação de linfócitos T, apresentou baixa incidência de TBD nas evidências disponíveis. Apenas um caso de TBD foi relatado em 17 ensaios clínicos envolvendo pacientes com AR, AIJ e APs (Cantini *et al*., 2017). Em uma meta-análise de Souto *et al*. (2014), a incidência combinada foi de 60 casos por 100.000 pacientes-ano. Em oito ensaios clínicos com ABA, apenas oito casos de TBD foram registrados, ocorrendo entre um e três anos após o início do tratamento (Weinblatt *et al*., 2013).

O RTX, um agente anti-linfócito B, não inibe a ação das células T, fundamentais na defesa contra o MT. Vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados, não evidenciaram casos de TBD, mesmo na vigência de TBI, em pacientes em uso de RTX (Cantini *et al*., 2017; Cantini; Niccoli; Goletti, 2014; Evangelatos *et al*., 2020). Em meta-análise realizada por Souto *et al*. (2014), o RTX exibiu a menor incidência combinada (18/100.000 pacientes-ano) de TBD em comparação com outros biológicos.

A análise de 8 ensaios clínicos randomizados e 2 estudos de extensão, envolvendo 3.194 pacientes com AR e seguimento médio de 9,5 anos, identificou apenas 2 casos de TBD pulmonar. No entanto, os estudos não forneceram informações detalhadas sobre as características demográficas, clínicas, terapias concomitantes ou fatores de risco associados à TBD, limitando a interpretação dos achados (Van Vollenhoven *et al*., 2013).

Em Taiwan, país com alta incidência de TBD, um estudo retrospectivo com 763 pacientes com AR em uso de RTX identificou apenas dois casos de TBD, ambos em indivíduos com histórico de uso prévio de iTNF, ocorrendo após oito e dez anos de tratamento com RTX (Liao *et al*., 2016). De modo geral, os poucos casos relatados de TBD em usuários de RTX ocorreram principalmente em

pacientes de regiões endêmicas ou com exposição prévia a outros biológicos, como os iTNF (Cantini *et al*., 2017).

O UST, anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga à subunidade p40 comum às interleucinas IL-12 e IL-23, não apresentou nenhum caso de TBD em estudos de segurança e um estudo de vida real na APs (Cantini *et al*., 2017; Evangelatos *et al*., 2020; Tsai *et al*., 2012). Outros dados apontam que esse medicamento não aumentou o risco de novos casos de TBD ou reativação da TBI em pacientes com psoríase e APs (Cantini *et al*., 2017; Evangelatos *et al*., 2020; Tsai *et al*., 2012).

O GUS, também um anticorpo monoclonal, é direcionado contra a IL-23. Em estudos de fase II com indivíduos com APs e em ensaios clínicos de fase III com pessoas com psoríase, não foram evidenciados casos de TBD no seguimento de um ano (Evangelatos *et al*., 2020).

O RZB, também anti-IL-23, não apresentou casos de TBD em pacientes com APs e psoríase nos estudos publicados. O TIL, outro anticorpo monoclonal anti-IL-23, não tem dados específicos sobre TBD na literatura (Evangelatos *et al*., 2020).

A produção de IL-17 pelos neutrófilos aumenta a resposta imune contra infecções. Os inibidores de IL-17, como o SEC e o IXE alteram a resposta imune inata, podendo levar a infecções como a TBD (Cantini *et al*., 2017; Evangelatos *et al*., 2020). Os estudos clínicos não demonstraram aumento do risco de TBD nos pacientes com EpAax radiográfica, psoríase e APs tratados com esses medicamentos. São necessários mais estudos em pacientes de regiões com alta carga de TBD.

As terapias que atuam em células ou citocinas, pouco ou nada envolvidas na resposta imunológica contra a infecção por TBD, podem ser mais seguras que os iTNF em pacientes com AR, APs e EpAax radiográfica com TBI (Cantini *et al*., 2017). Além do perfil de segurança do MMCDb que se pretende iniciar nos pacientes com TBI, é fundamental a avaliar as características demográficas, a presença de comorbidades e a exposição prévia ou atual à agentes não biológicos (Cantini *et al*., 2015). Os tratamentos com medicamentos anti IL-23/IL-17 ou APR devem ser considerados nesse contexto (Evangelatos *et al*., 2020).

Os dados de segurança dos iJAK relacionados a TBD são limitados, pois a maioria deles foi recentemente aprovada. Na literatura, os estudos são em grande

parte com o TOF. Estudos de extensão a longo prazo e dados de vida real são necessários para caracterizar melhor o perfil de segurança dos iJAK de nova geração (Winthrop *et al*., 2016).

O bloqueio indireto das vias de IL-12 e IL-23, mediadas por JAK2/TYK2, reduz a produção de IFN-γ por células T, fundamental na defesa contra micobactérias. Mutações em genes relacionados a IL-12, TYK2 e STAT1 estão associadas à maior susceptibilidade às infecções micobacterianas (Evangelatos *et al*., 2020). Além disso, a ativação de JAK2 é essencial para a mielopoiese e produção de GM-CSF, ambos fundamentais no controle da TBD (Cantini *et al*., 2020). Diferenças na modulação dessas vias por TOF, BARI e UPA podem justificar as variações observadas no risco de TBD entre os iJAK.

O TOF inibe respostas imunes adaptativas e inatas, ambas essenciais para conter a infecção pelo MT, o que torna um potencial fator de risco para reativação da TBI (Winthrop *et al*., 2016). No entanto, estudos mostram que pacientes em uso de iJAK que receberam tratamento adequado para TBI não evoluíram para TBD (Fragoulis; Mcinnes; Siebert, 2019).

Estudos com TOF demonstraram uma incidência de TBD de 210/100.000 pacientes-ano, principalmente entre usuários de doses elevadas (10 mg 2x/dia), hoje não recomendadas. A maioria dos casos foi extrapulmonar e ocorreu após cerca de 64 semanas de uso. Nenhum dos pacientes com TBI tratados com isoniazida evoluiu para TBD (Winthrop *et al*., 2016). Em outro estudo na Índia Ocidental, quatro casos foram registrados entre 102 pacientes com AR tratados com TOF (Phatak *et al*., 2022).

Um estudo que analisou dados do uso de TOF na APs e na retocolite ulcerativa envolveu 1.157 pacientes, totalizando 1.612,8 pacientes-ano de exposição (Sandborn *et al*., 2019). Nesse estudo, não foram relatados casos de TBD.

Na revisão sistemática de Cantini *et al*. (2020), observou-se baixa frequência de TBD entre os pacientes expostos aos iJAK. Foram relatados 79 (0,28%) casos em 28.099 pacientes em uso de TOF, 10 (0,23%) casos entre 4.310 em uso de BARI e nenhum caso entre os 3.437 usuários de UPA e 1.326 de FIL. A maioria dos casos com TOF envolvia doses elevadas (10 mg 2x/dia) e ocorreu em países com risco intermediário ou alto de TBD, segundo a OMS. A ausência ou baixo número de casos com BARI, UPA e FIL pode refletir o número menor de pacientes, o tempo de

seguimento mais curto e a escassez de estudos de longa duração (Cantini *et al*., 2020).

Um estudo que incluiu oito ensaios clínicos randomizados e um estudo de extensão, envolvendo 3.492 pacientes com AR em uso de BARI, foram registrados 10 casos de TBD, com uma incidência de 150/100.000 pacientes-ano (Evangelatos *et al*., 2020; Smolen *et al*., 2019a). A média de exposição foi de 2,1 anos e a maioria dos casos ocorreu em regiões endêmicas (Evangelatos *et al*., 2020; Smolen *et al*., 2019a).

A incidência de TBD em pacientes com AR tratados com BARI foi de 230/100.000 pacientes-ano no leste da Ásia, região considerada endêmica para TBD (Chen *et al*., 2020). Por outro lado, em um estudo de extensão com seguimento de até 128 semanas, nenhum caso de TBD foi registrado (Keystone *et al*., 2018).

UPA e FIL, iJAK de segunda geração ainda possuem dados limitados quanto ao risco de TBD. No programa SELECT, composto por 12 ensaios clínicos com 3.209 pacientes com AR, 907 com APs e 182 com EpAax, foi identificado apenas um caso de reativação de TBI. Estudos de extensão a longo prazo registraram cinco novos casos de TBD e 174 reativações de TBI (Burmester *et al*., 2018; Fleischmann *et al*., 2019; Genovese *et al*., 2018; Picchianti-Diamanti *et al*., 2025; Smolen *et al*., 2019b). Dados de vida real sobre o UPA ainda são limitados.

O FIL não teve nenhum caso de TBD relatado em estudos de fase II e fase III publicados (Combe *et al*., 2021). O estudo DARWIN, envolvendo 739 pacientes com AR, evidenciou 91 casos de reativação de TBI, mas nenhum caso de TBD decorrente de nova infecção (Winthrop *et al*., 2022). Os estudos com APR não demostraram novos casos de TBD ou reativação de TBI (Evangelatos *et al*., 2020).

A reativação da TBI pode ser reduzida com a adoção de estratégias adequadas de rastreio. Além disso, é fundamental iniciar o TPT antes do começo da terapia imunossupressora, especialmente com os iTNF (Rotar *et al*., 2020).

1.11 TRATAMENTO PREVENTIVO DE TUBERCULOSE

Segundo a OMS, o TPT é uma das principais medidas de saúde para reduzir a evolução da TBI para TBD, diminuindo o risco em torno de 60% (WHO, 2024). As diretrizes brasileiras recentes para o manejo de TBI, recomenda o TPT quando

presente pelo menos uma das seguintes condições: TT ≥ 5 mm, IGRA positivo, sinais sugestivos de acometimento pulmonar prévio por MT em exames de imagem de tórax (radiografia ou TC) ou histórico de exposição recente à TBD pulmonar ou laríngea. Na ausência dos testes (TT/IGRA), indivíduos com histórico de tratamento prévio para TBI ou TBD não necessitam novo tratamento. Já aqueles sem tratamento anterior e com indicação de terapia imunossupressora devem receber TPT mesmo sem a realização de testes, independentemente da classe do medicamento, desde que haja decisão compartilhada (Souza *et al*., 2025). Nesses casos, é fundamental avaliar exames de imagem do tórax, o contexto epidemiológico e excluir TBD antes de iniciar o TPT (Souza *et al*., 2025).

De acordo com o MS (Brasil, 2019), o TPT é indicado para adultos e adolescentes (≥10 anos) com TT ≥ 5 mm ou IGRA positivo, nas seguintes situações: pessoas vivendo com HIV com CD4+ >350 céls/mm³ ou sem exame realizado; contactantes adultos e adolescentes, independentemente da vacinação prévia com BCG; alterações fibróticas nos exames de imagem que sugerem sequela de TBD; indivíduos que iniciarão iTNF ou GCs em dose equivalente >15 mg/dia por mais de trinta dias; e pacientes pré-transplante que iniciarão tratamento imunossupressor (Brasil, 2019, 2024).

Recomenda-se seguir as diretrizes nacionais do tratamento da TBI, devido as discrepâncias na carga de TBD e nas resistências aos medicamentos entre regiões e países (Fragoulis *et al*., 2023). Globalmente, o número de pessoas que receberam o TPT em 2022, aumentou para 3,8 milhões, comparado com 2,9 milhões em 2020 e 2021, superando os 3,6 milhões de 2019 (pré-pandemia por SARS-CoV-2) (WHO, 2023).

No ano de 2023, 40.802 pessoas iniciaram o TPT no Brasil, e quase metade dos casos (47,9%) foram contactantes com indivíduos com TBD (Brasil, 2024). Do total de esquemas terapêuticos iniciados, 20,1% foram realizados em pessoas vivendo com HIV e 19,1% em indivíduos em terapia imunossupressora (Brasil, 2024).

Em vários países, os esquemas curtos e à base de rifampicina estão sendo preferidos em detrimento a monoterapia com isoniazida no TPT e seguem as orientações dos Programas Nacionais de Controle da Tuberculose (PNCT). Os esquemas terapêuticos são (Mendes *et al*., 2023; Turetz; Ma, 2016): três meses de

doses semanais de rifapentina associada a isoniazida (3HP) ou 1 mês de doses diárias da mesma combinação (1HP); três meses de doses diárias de rifampicina e isoniazida (3RH); e quatro meses de doses diárias de rifampicina (4R).

No Brasil, desde 2018, estão disponíveis três esquemas de TPT: quatro meses de doses diárias de rifampicina (4R) e seis ou nove meses de isoniazida (6H ou 9H). O regime terapêutico com a isoniazida é preconizado para adultos e adolescentes (≥10 anos de idade) na dose de 5 a 10 mg/kg/dia, até a dose máxima de 300mg/dia, nas crianças com menos de 10 anos de idade, na dose de 10 mg/Kg/dia, também até o máximo de 300 mg/dia, por um período de seis ou nove meses (Brasil, 2019; Mendes *et al*., 2023). A escolha entre 6H e 9H depende da preferência dos profissionais de saúde e dos pacientes. O 6H é a monoterapia mais comumente utilizada. O mais relevante é o número doses e não somente o tempo de tratamento, sendo recomendado, no caso da isoniazida, 180 doses (seis meses) ou 270 doses (nove meses) e, no caso da rifampicina, 120 doses (quatro meses) (Brasil, 2019; Mendes *et al*., 2023).

É aconselhável o acompanhamento da função hepática em pacientes em uso de MTX ou LEF e em tratamento concomitante com a isoniazida, devido ao risco de hepatotoxicidade (Fragoulis *et al*., 2023). O tratamento 4R deve ser preferido nos casos de pacientes hepatopatas, indivíduos com mais de 50 anos de idade, crianças (<10 anos de idade), contactantes de monorresistentes a isoniazida e pessoas com intolerância a isoniazida, na dosagem para adultos e adolescentes (>10 anos de idade) de 10 mg/kg/dia até o máximo de 600 mg/dia, para crianças com menos de 10 anos de idade na dose de 15 mg/kg/dia, até o máximo de 600 mg/dia por um período de quatro meses (Brasil, 2019; Mendes *et al*., 2023). Esse medicamento está contraindicado em pacientes vivendo com HIV em uso de inibidores de protease ou de dolutegravir (Brasil, 2019; Mendes *et al*., 2023).

Um ensaio clínico aberto, randomizado e multicêntrico mostrou que o esquema 4R não foi inferior ao esquema 9H (Menzies *et al*., 2018). Além disso, apresentou taxas mais altas de conclusão do tratamento, com melhor perfil de segurança (Menzies *et al*., 2018).

No final de 2020, o MS do Brasil aprovou a incorporação do 3HP no TPT, com as vantagens de ser um esquema curto, aumentando a adesão ao tratamento e com menos efeitos adversos. A posologia recomendada para os adultos acima de 14

anos e com ≥30kg é de 900 mg/semana durante 12 semanas, contemplando o total de 12 doses (Mendes *et al*., 2023; Brasil, 2024). A distribuição gratuita pelo SUS foi iniciada em 2021 (Mendes *et al*., 2023; Brasil, 2024).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o diagnóstico e o tratamento de TBI no início da terapia imunossupressora e durante o acompanhamento no período de 12 meses em pacientes com AIC em uso de MMCD alvo específico, convencional ou biológico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Avaliar a realização do rastreio para TBI com relação a história epidemiológica de contato com paciente com TBD e aos testes/exames realizados: TTs, IGRAs e exames de imagem (radiografia simples de tórax ou TC);
b) Avaliar a repetição dos testes, por decisão médica ou outro motivo, no intervalo de 12 meses;
c) Avaliar a ocorrência de TBD após a introdução do MMCD, nesse período (12 meses), correlacionando com variáveis envolvidas (dados epidemiológicos, rastreio e tratamento adequados da TBI).

3 METODOLOGIA

3.1 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo principal, Registro PANLAR de Doenças Reumáticas (PANRED), foi aprovado pelo Comitê de Ética de Protocolos de Investigação (CEPI) do Hospital Italiano de Buenos Aires, centro coordenador do estudo na Argentina, sob o número 3367, em 23 de dezembro de 2020 (Anexo A). No Brasil, foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), centro coordenador nacional, sob o número 51562621.9.1001.5149, em 27 de julho de 2022 (Anexo B), sendo que cada centro participante obteve sua aprovação no CEP local.

O presente estudo foi aprovado pelo CEP do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) sob o número 51562621.9.2022.5133, em 30 de novembro de 2022 (Anexo C). Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aceitando participar da pesquisa.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo multicêntrico, observacional e prospectivo, de vida real, com um período de acompanhamento por 12 meses após o início do MMCD, utilizando o banco de dados do PANRED. O estudo principal, PANRED, é um estudo de registro que até o momento, incluiu 44 centros de reumatologia distribuídos na América Latina que fazem parte do PANLAR, encontra-se em andamento. Esse estudo tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia a longo prazo, além da forma de uso e persistência do tratamento com os diversos tipos de MMCDs em pacientes com AR, APs, EpAax não radiográfica e radiográfica.

Os critérios de elegibilidade do PANRED são: pacientes com idade maior que 18 anos; classificados com AR de acordo com os critérios ACR/EULAR 2010 ou com APs baseado nos critérios da *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis* (CASPAR) ou com EpAax não radiográfica e radiográfica de acordo com os critérios do

Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) e os critérios de Nova Iorque modificados, respectivamente (Aletaha *et al*., 2010; Rudwaleit; Taylor, 2010; Taylor; Robinson, 2013); pacientes que receberam a prescrição de um MMCD (sintético convencional, sintético alvo específico ou biológico). São excluídos os pacientes que não desejam participar do estudo ou que não concordem em assinar o TCLE.

Os participantes são avaliados na visita basal e nas nove visitas ao longo dos três anos de duração do estudo. Os eventos adversos são incluídos no banco de dados em qualquer momento entre as visitas caso o pesquisador seja notificado. Os pacientes são acompanhados em intervalos de visitas a cada três meses no primeiro ano e a cada seis meses no segundo e terceiro anos. Em relação aos MMCDb, os biossimilares e seus bio-originadores foram considerados o mesmo tratamento. Os dados do PANRED foram coletados e armazenados na plataforma eletrônica *online Research Electronic Data Capture* (REDCap).

Foi elaborado um formulário específico no REDCap para o presente estudo, com as variáveis de interesse sobre a TBI na visita de inclusão e na visita de seguimento de 12 meses, que incluiu:

a) realização do rastreio de TBI para iniciar o MMCD de entrada no estudo;
b) métodos de rastreio aplicados (TTs, IGRAs, exames de imagem de tórax (radiografia ou TC) e histórico de exposição recente conhecida (nos últimos dois anos) à TBD pulmonar ou laríngea;
c) diagnóstico de TBI;
d) tratamento para TBI para iniciar o MMCD;
e) medicamento instituído para o tratamento da TBI (isoniazida, rifampicina ou isoniazida associada a rifapentina);
f) repetição ou não do rastreio de TBI no período de seguimento;
g) tempo de repetição do rastreio;
h) métodos de rastreio repetidos (TTs, IGRAs, radiografia ou TC de tórax e histórico de exposição recente conhecida (nos últimos dois anos) à TBD pulmonar ou laríngea);
i) diagnóstico de TBI no seguimento;
j) tratamento de TBI no seguimento;
k) diagnóstico de TBD no seguimento.

Além das variáveis relacionadas a TBI, foram analisadas neste estudo: as características demográficas (idade, sexo e etnia); as características clínicas (IMC, tabagismo, doenças pulmonares, diabetes *mellitus* e HIV); o diagnóstico da AIC para o qual o tratamento foi prescrito; a duração da doença (anos); os escores de atividade da doença *Disease Activity Score* em 28 articulações (DAS 28) pela velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) para AR, *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA) para APs, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) – PCR para EpAax não radiográfica e radiográfica); MMCD prescrito para entrada no estudo; MMCDc em uso concomitante ao imunossupressor prescrito; e uso e dose média de GCs.

3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade do Registro PANRED, acompanhados regularmente nos ambulatórios de reumatologia de 14 centros da América Latina, que preencheram o formulário específico para TBI no prazo estipulado, onde nove são brasileiros, dois localizados na Argentina, um no Paraguai, um no Peru e um no Uruguai. Os pacientes deveriam ter recebido tratamento com o MMCD de entrada no estudo por pelo menos 12 meses, entre 1º de outubro de 2021 e 31 de outubro de 2023. O critério de exclusão adotado foi a interrupção do acompanhamento por parte do participante antes da conclusão dos 12 meses previstos. A estratégia de amostragem realizada foi por conveniência.

Todos os centros de reumatologia que participam do PANRED foram convidados a colaborarem com este estudo. Entre os 14 centros envolvidos nesta pesquisa, 12 pertencem a instituições públicas e dois são de hospitais privados. As instituições públicas são: HU-UFJF; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG); Hospital Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (SCBH); Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP); Hospital Geral Universitário de Cuiabá (HGU); Hospital Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE); Hospital Universitário Pedro Ernesto (HU-UERJ); Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG); Hospital Central *del Instituto de Previsión Social* (IPS); Hospital III *Yanahuara Essalud*; Hospital Maciel; Hospital San Juan de Dios. E os 2 hospitais privados são o

Hospital Universitário Evangélico Mackenzie de Curitiba (HUEM) e o *Reumatología y Enfermedades Óseas*.

3.4 MÉTODOS

O TT foi considerado positivo se ≥5 mm (Getahun *et al*., 2015; Gomes *et al*., 2015; Iannone; Cantini; Lapadula, 2014). A taxa de conversão do TT foi definida como a mudança de negativo (0-4 mm) para positivo (≥5 mm) após exposição ao MMCD. A conversão do IGRA foi estabelecida como a alteração de negativo para positivo após a introdução do imunossupressor.

3.5 DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE INFECÇÃO E TUBERCULOSE DOENÇA

O diagnóstico de TBI foi estabelecido quando verificado pelo menos um dos seguintes critérios: TT ≥ 5 mm, IGRA positivo, presença de alterações sugestivas de acometimento pulmonar prévio por MT em exames de imagem de tórax (radiografia ou TC) e/ou histórico de exposição recente conhecida (nos últimos 2 anos) à TBD pulmonar ou laríngea, desde que não houvesse evidências clínicas e/ou radiológicas de TBD (Souza *et al*., 2025; Rotar *et al*., 2020; Turetz; Ma, 2016).

Os casos suspeitos de TBD durante o acompanhamento foram avaliados com exames de imagem e qualquer outro procedimento necessário para o diagnóstico (análise de escarro ou tecido, cultura ou TRM-TB, conforme individualizado para cada caso) (Brasil, 2019).

A metodologia adotada buscou minimizar vieses no estudo. Além disso, visou garantir uma avaliação de vida real fidedigna tanto do rastreio e diagnóstico da TBI quanto da ocorrência de TBD durante o seguimento.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

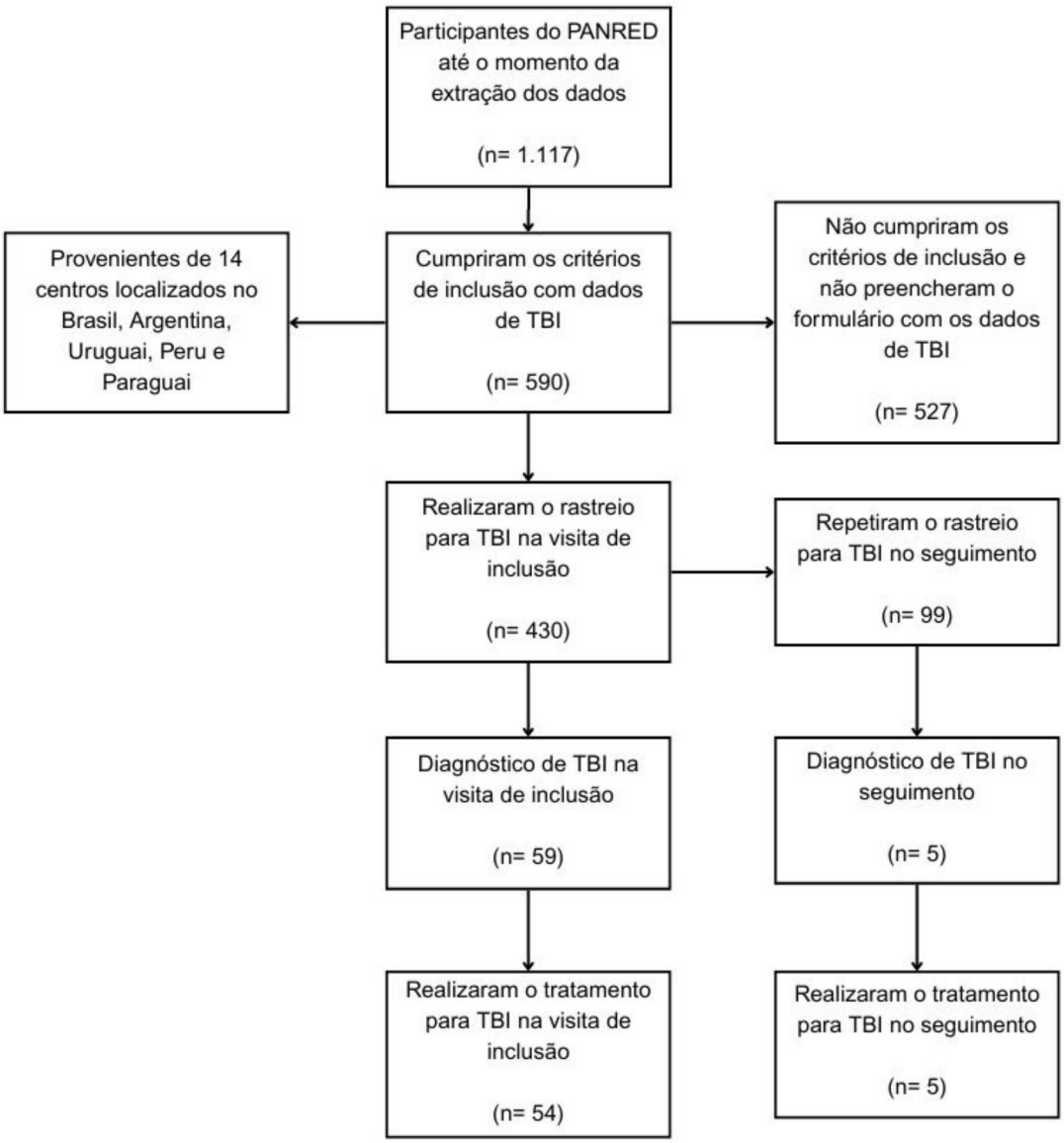
Os dados foram apresentados pela estatística descritiva, utilizando a frequência absoluta (n) e relativa (%), média±desvio-padrão (variáveis com distribuição normal) ou mediana (1° quartil - 3º quartil), quando apropriado. Utilizou-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para testar a associação entre

variáveis qualitativas e os desfechos de rastreio de TBI, diagnóstico de TBI e diagnóstico de TBD no seguimento. Para testar diferenças entre grupos em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney, no último caso quando não atendidos os pressupostos paramétricos. Nas tabelas de contingência 2x2, foi calculada a razão de chances (RC) e o IC 95%, considerando a incidência de TBD após o seguimento de 12 meses como uma variável dependente. O nível de significância foi definido como 5%. A análise estatística foi realizada no *software* Jamovi versão 2.6. O cálculo da taxa de incidência de TBD foi realizado no *software* MedCalc para Windows versão 19.4 (MedCalc *Software*, Ostend, Bélgica), sendo calculada pela razão entre o número de novos casos observados de TBD (n= 2) dividido pelo total de pacientes-ano durante o seguimento de 12 meses (n= 590). A taxa de incidência de TBD foi convertida para a razão por 100.000 pacientes-ano para melhor comparação com estudos prévios. A taxa de prevalência de TBI foi calculada pela razão entre o número de casos diagnosticados com TBI (n= 59) dividido pelo total de pacientes que realizaram o rastreio para TBI (n= 430). A taxa de incidência de TBI no período de seguimento foi calculada pela razão entre o número de novos casos observados de TBI (n= 5) dividido pelo total de pacientes que repetiram o rastreio para TBI durante o seguimento de 12 meses (n= 99).

4 RESULTADOS

O PANRED está em andamento e as inclusões de pacientes ainda estão ocorrendo. Considerando o total de 1.117 participantes incluídos no PANRED até o momento da extração dos dados para o presente estudo, 590 (52,82%) preencheram os critérios de inclusão e as informações sobre TBI no formulário específico. As informações a respeito do processo de inclusão dos participantes são detalhadas na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção e inclusão dos pacientes



PANRED: Registro PANLAR de Doenças Reumáticas; TBI: tuberculose infecção.
Fonte: elaborado pela autora (2025).

Entre os participantes, 460 (78%) eram mulheres, com média de idade de 52,4±12,9 anos, 279 (47,9%) mestiços e 237 (40,7%) eram caucasianos. A maioria tinha sobrepeso, com média de IMC de 27,9±5,2. A amostra foi composta por 158 (26,8%) tabagistas ativos, 88 (15,1%) diabéticos e 60 (10,1%) tinham alguma doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC – ou doença pulmonar intersticial – DPI). Entre as AIC, 496 (84,1%) tinham AR, sendo a doença mais frequente. Metade dos pacientes tinham até 1,3 anos de tempo de doença. Em relação aos medicamentos de entrada no estudo, 262 (44,4%) iniciaram MMCDb, principalmente iTNF, 169 (28,6%) MMCDae e 159 (26,9%) MMCDcs. Concomitante, usavam GCs 321 (54,4%) pacientes e 361 (61,1%) MMCDcs. As características clínico-demográficas da população estudada estão descritas detalhadamente na Tabela 1.

O rastreio para TBI foi realizado em 430 (72,9%) pacientes antes do início do MMCD de entrada no estudo. A comparação entre os grupos com e sem rastreio para TBI (Tabela 1) demonstrou que o grupo com rastreio era composto por indivíduos mais velhos (53,1±12,3, p=0,03), com maior representatividade de brancos (n= 204, 48,0%, p<0,001), tabagistas ativos (n= 130, 30,3%, p= 0,002), diabéticos (n= 75 ,17,6%, p= 0,005) e pacientes com doença pulmonar (n= 53, 12,3%, p= 0,004) em relação ao grupo sem rastreio. No grupo com rastreio, 45 (10,5%) tinham APs e 34 (7,9%) EpAax, maior proporção que no grupo sem rastreio, além de maiores duração e índices de atividade da doença, todos com significância estatística. Quanto as classes de medicamentos de entrada no estudo, 233 (54,1%) pacientes do grupo com rastreio iniciaram MMCDb e 150 (34,8%) MMCDae, enquanto no grupo sem rastreio, 112 (70,0%) pacientes iniciaram MMCDcs (p<0,001).

Quanto aos MMCDcs, 21 (44,7%) do grupo com rastreio iniciaram LEF, enquanto 87 (77,7%) sem rastreio começaram MTX (p < 0,001). O uso de GCs foi maior entre os não rastreados (62,0% vs. 51,7%, p < 0,02), sem diferença na dose média. Já o uso concomitante de MMCDcs foi mais comum nos rastreados (n = 277, 64,4%) que nos não rastreados (n = 84, 52,5%, p = 0,01), com destaque para a LEF (n = 91, 21,2%, p = 0,006) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características clínico-demográficas dos pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) que usaram pelo menos 12 meses do medicamento modificador do curso de doença (MMCD) comparando aqueles que realizaram e não realizaram o rastreio para tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão

Variável	**Todos (n= 590)**	**Com rastreio TBI (n= 430)**	**Sem rastreio TBI (n= 160)**	**p-valor**
Idade (anos)	52,4±12,9	53,1±12,3	50,5±14,3	0,03*
Sexo feminino	460 (78,0)	336 (78,1)	124 (77,5)	0,87
Etnia				
Mestiços	279 (47,9)	168 (39,5)	111 (70,3)	
Brancos	237 (40,7)	204 (48,0)	33 (20,9)	<0,001*
Afrolatinoamericanos	58 (9,9)	48 (11,3)	10 (6,3)	
Amerindios	9 (1,5)	5 (1,2)	4 (2,5)	
IMC (kg/m^2)	27,9±5,2	27,9±5,5	27,7±4,3	0,68
AIC				
Artrite reumatoide	496 (84,1)	351 (81,6)	145 (90,6)	
Artrite psoriásica	52 (8,8)	45 (10,5)	7 (4,4)	0,02*
Espondiloartrite axial	42 (7,1)	34 (7,9)	8 (5,0)	
Duração da doença (anos)	1,3 (0,0-10,3)	3,8 (0,5-11,2)	0,0 (0,0-1,0)	<0,001*
Índices de atividade de doença				
DAS-28 (VHS)	4,3 (3,4-5,4)	4,5 (3,6-5,6)	3,8 (3,2-4,7)	<0,001*
DAS-28 (PCR)	3,9 (3,1-4,9)	4,1 (3,2-5,1)	3,4 (3,0-4,2)	<0,001*
DAPSA	22,2 (11,0-31,6)	24,5 (12,0-32,0)	13,8 (6,9-15,0)	0,04*
ASDAS – PCR	2,9±1,0	2,9±1,1	2,6±0,9	0,27
Grupos de MMCDs				<0,001*
MMCD alvo específico	**169 (28,6)**	**150 (34,8)**	**19 (11,9)**	
Upadacitinibe	72 (42,6)	68 (45,3)	4 (21,1)	0,12
Tofacitinibe	56 (33,1)	47 (31,3)	9 (47,4)	
Baricitinibe	40 (23,6)	34 (22,6)	6 (31,6)	

Inibidor de fosfodiesterase 4				
Apremilaste	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	-
MMCD biológico	**262 (44,4)**	**233 (54,1)**	**29 (18,1)**	
iTNF	180 (68,4)	156 (36,2)	24 (15,0)	
Adalimumabe	56 (31,1)	48 (30,8)	8 (33,3)	
Golimumabe	34 (18,9)	32 (20,5)	2 (8,3)	
Certolizumabe	34 (18,9)	28 (17,9)	6 (25,0)	0,63
Etanercepte	30 (16,7)	25 (16,0)	5 (20,8)	
Infliximabe	26 (14,4)	23 (14,7)	3 (12,5)	
Anti-IL6	38 (14,4)			
Tocilizumabe	34 (89,5)	33 (89,2)	1 (100,0)	1,00
Sarilumabe	4 (10,5)	4 (10,8)	0 (0,0)	
Anti-IL17	22 (8,4)			
Secuquinumabe	21 (95,5)	21 (100,0)	0 (0,0)	0,04*
Ixequizumabe	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (100,0)	
Anti-IL12/23	2 (0,8)			
Ustequinumabe	2 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	-
Anti-CD20	8 (3,0)			
Rituximabe	8 (100,0)	7 (87,5)	1 (12,5)	-
Anti-CD80/86	9 (3,4)			
Abatacepte	9 (100,0)	7 (77,8)	2 (22,2)	-
Anti-IL23	3 (1,1)			
Guselcumabe	3 (100,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	-
MMCD convencional	**159 (26,9)**	**47 (10,9)**	**112 (70,0)**	
Metotrexato	112 (70,4)	25 (53,2)	87 (77,7)	
Leflunomida	38 (23,9)	21 (44,7)	17 (15,2)	<0,001*
Hidroxicloroquina	6 (3,8)	0 (0,0)	6 (5,4)	
Sulfassalazina	3 (1,9)	1 (2,1)	2 (1,8)	
Uso de GCs (sim)	321 (54,4)	222 (51,7)	99 (62,0)	0,02*
Dose média GC (mg)	5,0 (5,0-10,0)	5,0 (5,0-10,0)	5,0 (5,0-10,0)	0,96

Uso MMCDcs concomitante (sim)	361 (61,1)	277 (64,4)	84 (52,5)	0,01*
Tabagista ativo (sim)	158 (26,8)	130 (30,3)	28 (17,5)	0,002*
Doenças pulmonares[a] (sim)	60 (10,1)	53 (12,3)	7 (4,3)	0,004*
DPOC	33 (5,6)	28 (6,5)	5 (3,1)	0,11
DPI	27 (4,6)	25 (5,8)	2 (1,2)	0,15
HIV (sim)	2 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,6)	0,47
Diabetes mellitus (sim)	88 (15,1)	75 (17,6)	13 (8,3)	0,005*

Os resultados foram expressos em média±desvio-padrão, mediana (1º quartil - 3º quartil) e n (%). As porcentagens referem-se as frequências absolutas em relação ao número total da amostra por coluna. Os índices de atividade de doença foram avaliados na visita basal.

IMC: índice de massa corpórea; AIC: artrite inflamatória crônica; DAS-28: *Disease Activity Score* em 28 articulações; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; DAPSA: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*; ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; MMCDs: medicamentos modificadores do curso de doença; iTNF: inibidor do fator de necrose tumoral; IL: interleucina; GCs: glicocorticoides; MMCDcs: medicamento modificador do curso de doença convencional sintético; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DPI: doença pulmonar intersticial; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

[a]: presença de DPOC ou DPI.

*diferença estatística, $p<0,05$ pelo teste exato de Fisher (variáveis qualitativas) e teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney (variáveis quantitativas).

Fonte: elaborado pela autora (2025).

Após a realização do rastreio, 59 (13,7%) pacientes foram diagnosticados com TBI na visita de inclusão, sendo maior a proporção entre os pacientes com EpAax (20,5%) do que nos pacientes com AR (14,1%) e com APs (6,6%) (Tabela 2). O diagnóstico de TBI foi associado a etnia, sendo mais prevalente entre os brancos (n= 31, 52,5%, p<0,001). Entre os pacientes diagnosticados com TBI, 26 (44,1%, p= 0,01) eram tabagistas ativos e usavam maior dose média (7,5 mg) de GCs (p= 0,03). Na avaliação da associação entre os grupos de MMCDs e o diagnóstico de TBI, o p-valor observado foi próximo ao nível de significância estatística, sugerindo que os pacientes que faziam o uso de MMCDcs possuíam maior prevalência de TBI quando comparados aos pacientes que usavam MMCDae ou MMCDb (23,9%, 15,5% e 10,8%, respectivamente; p= 0,06). Não houve associação entre o uso de iTNF (p= 0,75), anti-IL6 (p= 0,13), LEF (p= 0,89) e UPA (p= 0,51) com o diagnóstico de TBI.

Tabela 2 – Análise comparativa das características clínico-demográficas dos pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) com e sem diagnóstico de tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão

Variável	Com diagnóstico TBI (n= 59)	Sem diagnóstico TBI (n= 367)	p-valor
Idade (anos)	53,9±11,4	52,9±12,4	0,58
Sexo feminino	47 (79,7)	287 (78,2)	0,80
Etnia			
Brancos	31 (52,5)	171 (47,1)	
Afrolatinoamericanos	16 (27,1)	31 (8,5)	<0,001*
Mestiços	12 (20,3)	156 (43,0)	
Amerindios	0 (0,0)	5 (1,4)	
IMC (kg/m^2)	27,1±4,3	28,1±5,7	0,23
AIC			
Artrite reumatoide	49 (83,1)	298 (81,2)	
Espondiloartrite axial	7 (11,9)	27 (7,4)	0,20
Artrite psoriásica	3 (5,1)	42 (11,4)	
Duração da doença (anos)	5,9 (0,7-12,0)	3,5 (0,1-11,1)	0,13
Índices de atividade de doença			
DAS-28 (VHS)	4,6 (3,9-5,8)	4,4 (3,6-5,5)	0,27
DAS-28 (PCR)	4,3 (3,5-5,1)	4,0 (3,2-5,1)	0,20
DAPSA	32,2 (32,2-32,2)	24,0 (11,7-31,8)	0,39
ASDAS – PCR	2,0±0,6	2,9±1,1	0,80
Grupos de MMCDs			0,06
MMCD alvo específico	**23 (39,0)**	**125 (34,1)**	
Upadacitinibe	12 (52,2)	56 (44,8)	

Tofacitinibe	6 (26,1)	40 (32,0)	0,79
Baricitinibe	5 (21,7)	29 (23,2)	
Inibidor de fosfodiesterase 4			
Apremilaste	0 (0,0)	0 (0,0)	-
MMCD biológico	**25 (42,4)**	**206 (56,1)**	
iTNF	16 (27,1)	139 (37,8)	
Adalimumabe	5 (31,3)	43 (30,9)	
Infliximabe	5 (31,3)	18 (12,9)	
Certolizumabe	4 (25,0)	24 (17,3)	0,12
Golimumabe	2 (12,5)	30 (21,6)	
Etanercepte	0 (0,0)	24 (17,3)	
Anti-IL6			
Tocilizumabe	8 (100,0)	24 (85,7)	0,55
Sarilumabe	0 (0,0)	4 (14,3)	
Anti-IL17			
Secuquinumabe	1 (100,0)	20 (100,0)	-
Ixequizumabe	0 (0,0)	0 (0,0)	
Anti-IL12/23			
Ustequinumabe	0 (0,0)	2 (100,0)	-
Anti-CD20			
Rituximabe	0 (0,0)	7 (100,0)	-
Anti-CD80/86			
Abatacepte	0 (0,0)	7 (100,0)	-
Anti-IL23			
Guselcumabe	0 (0,0)	3 (100,0)	-
MMCD convencional	**11 (18,6)**	**35 (9,5)**	
Leflunomida	6 (54,5)	15 (42,9)	
Metotrexato	5 (45,5)	19 (54,3)	0,79
Sulfassalazina	0 (0,0)	1 (2,9)	
Hidroxicloroquina	0 (0,0)	0 (0,0)	
Uso de GCs (sim)	30 (50,8)	187 (51,7)	0,91
Dose média GC (mg)	7,5 (5,0-10,0)	5,0 (5,0-10,0)	0,03*
Uso MMCDcs concomitante (sim)	32 (54,2)	244 (67,0)	0,06
Tabagista ativo (sim)	26 (44,1)	102 (27,9)	0,01*
Doenças pulmonares[a] (sim)	8 (13,6)	44 (11,9)	0,60
DPOC (sim)	5 (8,5)	23 (6,3)	0,53
DPI (sim)	3 (5,1)	21 (5,7)	0,72
HIV (sim)	0 (0,0)	1 (0,3)	1,00
Diabetes mellitus (sim)	9 (15,3)	66 (18,2)	0,79

Os resultados foram expressos em média±desvio-padrão, mediana (1º quartil - 3º quartil) e n (%). As porcentagens referem-se as frequências absolutas em relação ao número total da amostra por coluna. Os índices de atividade de doença foram avaliados na visita basal.

IMC: índice de massa corpórea; AIC: artrite inflamatória crônica; DAS-28: *Disease Activity Score* em 28 articulações; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; DAPSA: *Disease Activity in Psoriatic Arthritis*; ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; MMCDs: medicamentos modificadores do curso de doença; iTNF: inibidor do fator de necrose tumoral; IL:

interleucina; GCs: glicocorticoides; MMCDcs: medicamento modificador do curso de doença convencional sintético; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DPI: doença pulmonar intersticial;HIV: vírus da imunodeficiência humana.
a: presença de DPOC ou DPI.
*diferença estatística, p<0,05 pelo teste Exato de Fisher (variáveis qualitativas) e teste t de Student ou teste U de Mann-Whitney (variáveis quantitativas).
Fonte: elaborado pela autora (2025).

A maioria dos pacientes realizou o rastreio para TBI (72,9%) na visita de inclusão, mas apenas 99 (23%) dos 430 pacientes que rastrearam, repetiram a triagem no seguimento de 12 meses, com 5 (5,0%) novos casos de TBI. O TT foi o principal método de rastreio utilizado tanto na visita de inclusão (90,5%) quanto no seguimento (79,8%). Na visita de inclusão, 49,1% dos pacientes realizaram algum exame de imagem de tórax (radiografia ou TC), 47,7% foram avaliados quanto ao histórico epidemiológico de exposição recente à TBD pulmonar ou laríngea e 13,9% realizaram o IGRA. Durante o seguimento de 12 meses, em relação a repetição dos métodos de triagem, 29,3% dos pacientes realizaram exame de imagem de tórax, enquanto apenas 4,04% foram submetidos ao IGRA e 4,04% tiveram o histórico epidemiológico de exposição à TBD pulmonar ou laríngea reavaliado (Tabela 3).

Tabela 3 – Descrição dos métodos de rastreio para tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão e no seguimento

Variável	Visita de inclusão (n= 430)	Seguimento 12 meses (n= 99)
Métodos de rastreio de TBI		
TT	389 (90,5)	79 (79,8)
IGRA	60 (13,9)	4 (4,04)
Imagem de tórax (radiografia ou TC)	211 (49,1)	29 (29,3)
Histórico de exposição recente à TBD pulmonar ou laríngea	205 (47,7)	4 (4,04)

Os resultados foram expressos em n (%). As porcentagens referem-se as frequências absolutas em relação ao número total da amostra por coluna.
TC: tomografia computadorizada; TBD: tuberculose doença; TBI: tuberculose infecção; TT: teste tuberculínico; IGRA: ensaio de liberação de interferon-gama.
Fonte: elaborado pela autora (2025).

A taxa de conversão do TT foi de 3,7%, sendo os dois pacientes que converteram usuários de iTNF, um em uso de ETN e outro em uso de ADA. Não houve conversão do IGRA no seguimento. O principal medicamento utilizado no tratamento da TBI foi a isoniazida (66,7%), seguido da isoniazida associada a rifapentina (22,2%) e da rifampicina em monoterapia (11,1%). Apenas cinco

pacientes (8,5%) diagnosticados com TBI não realizaram o tratamento para iniciar o MMCD. A não realização do tratamento para TBI não se mostrou associada a TBD (p= 1,00). Todos os pacientes com diagnóstico de TBI no seguimento foram tratados.

Na Tabela 4, estão apresentados os medicamentos utilizados pelos pacientes que trataram *vs*. não trataram a TBI. Todos os 5 (100%) pacientes que não trataram a TBI na visita de inclusão iniciaram o MMCDae, com predomínio do UPA, prescritos para quatro (80%) deles, e nenhum evolui para TBD no seguimento de 12 meses. No grupo tratado para TBI, aproximadamente metade (46,3%) dos pacientes iniciaram MMCDb, com destaque para os iTNF (ADA e IFX) como os mais frequentemente prescritos (Tabela 4).

Tabela 4 – Medicamentos utilizados pelos pacientes que trataram e não trataram a tuberculose infecção (TBI) na visita de inclusão

Variável	Tratou TBI (n= 54)	Não tratou TBI (n= 5)	p-valor
Grupos de MMCDs			0,01*
MMCD alvo específico	**18 (33,3)**	**5 (100,0)**	
Upadacitinibe	8 (44,4)	4 (80,0)	
Tofacitinibe	5 (27,8)	1 (20,0)	0,44
Baricitinibe	5 (27,8)	0 (0,0)	
MMCD biológico	**25 (46,3)**	**0 (0,0)**	
iTNF	16 (64,0)	0 (0,0)	
Adalimumabe	5 (31,3)	0 (0,0)	
Infliximabe	5 (31,3)	0 (0,0)	-
Certolizumabe	4 (25,0)	0 (0,0)	
Golimumabe	2 (12,5)	0 (0,0)	
Etanercepte	0 (0,0)	0 (0,0)	
Anti-IL6	8 (32,0)	0 (0,0)	
Tocilizumabe	8 (100,0)	0 (0,0)	-
Anti-IL17	1 (4,0)	0 (0,0)	
Secuquinumabe	1 (100,0)	0 (0,0)	-
MMCD convencional	**11 (20,4)**	**0 (0,0)**	
Leflunomida	6 (54,5)	0 (0,0)	
Metotrexato	5 (45,5)	0 (0,0)	-
Sulfassalazina	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hidroxicloroquina	0 (0,0)	0 (0,0)	

Os resultados foram expressos em n (%). As porcentagens referem-se as frequências absolutas em relação ao número total da amostra por coluna.
TBI: tuberculose infecção; MMCDs: medicamentos modificadores do curso de doença; iTNF: inibidor do fator de necrose tumoral; IL: interleucina;
*diferença estatística, p<0,05 pelo teste Exato de Fisher.

Fonte: elaborado pela autora (2025).

Durante o período de seguimento de 12 meses de tratamento com os diversos tipos de MMCDs, ocorreram 2 (0,34%) novos casos de TBD, um em uso de TCZ e GC (5 mg/dia) e outro em uso de RTX associado a MMCDcs (MTX) (Tabela 5). A incidência de TBD foi 339/100.000 pacientes-ano (IC 95% 41- 1.224).

Tabela 5 – Casos de tuberculose doença (TBD) nos pacientes com artrite inflamatória crônica (AIC) em tratamento com medicamentos modificadores do curso de doença (MMCDs) após seguimento de 12 meses

Variáveis	**Paciente 1 Minas Gerais, Brasil**	**Paciente 2 Argentina**
Diagnóstico	Artrite reumatoide	Artrite reumatoide
Idade	72,6 anos	41,0 anos
Sexo	Mulher	Homem
Raça	Branca	Não branca
MMCD em uso	Tocilizumabe	Rituximabe
Dose diária de GC	5 mg	Não
MMCDcs concomitante	Não	Sim
Rastreio TBI	Sim	Não
Diagnóstico TBI	Sim	Não se aplica
Tratamento TBI	Sim	Não se aplica
Apresentação da TBD	Pulmonar	Pulmonar

MMCD: medicamento modificador do curso de doença; GC: glicocorticoide; MMCDcs: medicamento modificador do curso de doença convencional sintético; TBI: tuberculose infecção.
Fonte: elaborado pela autora (2025).

A análise univariada dos fatores associados à ocorrência de TBD em pacientes com AIC, 12 meses após o início do tratamento com MMCD, identificou associação significativa com: uso de RTX [razão de chances (RC): 83,0; IC 95% 4,70-1.464,2; p= 0,03] e presença de alterações sugestivas de acometimento pulmonar prévio por MT em exames de imagem de tórax (radiografia ou TC) realizados para triagem de TBI na visita de inclusão (RC: 71,5; IC 95% 2,81-1.887,0; p= 0,04). As demais variáveis avaliadas não apresentaram significância estatística.

5 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo na América Latina que avaliou as características do rastreio e do diagnóstico de TBI em pacientes com AIC que iniciaram diversos tipos de MMCDs. A taxa geral de rastreio foi relativamente alta. Pacientes rastreados apresentaram mais comorbidades (tabagismo, diabetes e doenças pulmonares) e maior atividade da doença, iniciaram principalmente MMCDb (iTNF) e MMCDae (UPA), enquanto os não rastreados usaram mais MMCDcs (especialmente MTX) e GCs. A prevalência de TBI foi baixa**,** maior proporção entre pacientes com EpAax, tabagistas, brancos e usuários de maiores doses de GCs. Não houve associação entre MMCD e diagnóstico de TBI. Poucos pacientes repetiram o rastreio no seguimento de 12 meses, com taxa de conversão do TT e incidência de TBI baixas. O TT foi o principal método de rastreio utilizado tanto na visita de inclusão quanto no seguimento. A isoniazida foi o tratamento mais prescrito para TBI. Todos os pacientes que não foram tratados para TBI na visita de inclusão iniciaram MMCDae, e nenhum evolui para TBD no seguimento de 12 meses. Dois novos casos de TBD foram registrados no seguimento. Os fatores de risco para TBD incluíram uso de RTX e presença de sinais sugestivos de acometimento pulmonar prévio por MT em exames imagem de tórax realizados para triagem de TBI na visita de inclusão.

No presente estudo, verificou-se uma taxa geral de rastreio para TBI expressiva (72,9%) na visita de inclusão dos pacientes com AIC que iniciaram um MMCD sintético alvo específico, convencional ou biológico, uma proporção maior que a relatada por Roberts *et al*. (2024) em um estudo recentemente publicado com pacientes que iniciaram um MMCDb ou MMCDae (65,6%). O percentual de rastreio para TBI pode variar amplamente de 20,0% a 92,9%, conforme a população estudada, tipo de medicamento, da prática clínica e das características demográficas, especialmente nos pacientes com DRIMs que iniciam a terapia imunossupressora (Roberts *et al*., 2024).

Observou-se que quase metade (48,0%) dos pacientes rastreados para TBI eram brancos, enquanto no grupo não rastreado predominaram os mestiços (70,3%). Esse achado corrobora com o resultado do estudo de Roberts *et al*. (2024), realizado na América do Norte, no qual a maioria (73%) dos triados para TBI eram brancos não hispânicos.

Os pacientes rastreados para TBI, neste trabalho, tinham mais comorbidades (como tabagismo, diabetes e doenças pulmonares) em comparação ao grupo que não realizou o rastreio. O tabagismo, a diabetes *mellitus* e as doenças pulmonares crônicas são fatores de risco significativos para TBI e progressão para a TBD (Ku *et al*., 2024; Lindsay *et al*., 2014; Liu *et al*., 2022). A presença desses fatores, associada a outras condições de risco, como a DRIM em terapia imunossupressora, pode aumentar a probabilidade de evolução da TBI para TBD, justificando a necessidade de estratégias de rastreamento direcionadas (Huang *et al*., 2021; Lin *et al*., 2019).

Identificou-se que o grupo que realizou o rastreio apresentou maior duração e índices de atividade da AIC, o que motivou o início de uma nova medicação ou sua troca, justificando a entrada do paciente no estudo. A necessidade de reavaliar o diagnóstico de TBI no cenário de mudança da terapia imunossupressora, depende de alguns fatores como o resultado inicial dos testes, o tempo desde o primeiro rastreamento, as medidas preventivas implementadas e a ordem dos MMCDb usados (Souza *et al*., 2025).

Segundo as recomendações brasileiras, se houver um rastreamento negativo anterior para TBI, o TT/IGRA deve ser repetido anualmente pelos próximos três anos. Isso se aplica nos casos em que houver necessidade de troca do medicamento, independentemente da classe (Souza *et al*., 2025).

Neste trabalho, o grupo de pacientes rastreados para TBI foram principalmente os que iniciaram MMCDb (54,1%), seguido do MMCDae (34,8%), enquanto o grupo sem rastreio iniciou predominantemente MMCDcs (70,0%). Em relação ao início dos imunobiológicos, especificamente os iTNF, a maioria dos pacientes foi rastreada neste estudo, semelhante ao resultado encontrado por Sartori *et al*. (2019), em uma pesquisa no Brasil, onde 86% dos pacientes que começaram iTNF foram rastreados. Goel *et al*. (2020) também registraram que mais da metade (53%) dos pacientes que usavam iTNF foram triados na Califórnia. Ambos os locais com alta carga para TBD.

No que se refere ao início do MMCDae, verificou-se que a maior parte dos indivíduos foi submetida a triagem para TBI e apenas 19 (11,9%) não realizaram, especialmente os com TOF. Foi demonstrado um desfecho diferente na literatura (Roberts *et al*., 2024) do observado neste estudo, onde mais da metade (54%) dos

pacientes que começaram o tratamento com MMCDae não realizou o rastreio para TBI.

Entre os pacientes que iniciaram MMCDcs, registrou-se que 70,0% não rastrearam TBI. Nos indivíduos que utilizam apenas o MMCDcs, a taxa de rastreio para TBI não é especificamente abordada na literatura, mas destaca-se a importância da triagem antes de qualquer terapia imunossupressora, incluindo os MMCDcs, devido ao aumento do risco de reativação da TBI, principalmente com a LEF. A SSZ e o MTX parecem apresentar risco baixo a moderado (Brassard *et al*., 2009; Hai *et al*., 2024; Sundbaum *et al*., 2021). Neste estudo, observou-se que uma proporção maior de pacientes que iniciaram o uso de LEF foi submetida ao rastreamento para TBI, enquanto, entre aqueles que não realizaram o rastreamento, predominou o início de tratamento com MTX.

Um estudo recente realizado na China avaliou 270 pacientes com DRIMs que desenvolveram TBD de 2009 a 2022 (Liu; Yan; Gao, 2025). Com base no medicamento utilizado para doenças reumáticas antes do desenvolvimento de TBD, os pacientes foram divididos em três grupos: MMCDb, que incluíam o uso de iTNF, inibidores de IL-17 e IL-6, ABA e terapias direcionadas às células B; grupo sem imunoterapia, com pacientes que não receberam esses medicamentos para tratar sua doença reumática; e o grupo de MMCDcs, que incluía o uso de SSZ, MTX, LEF, azatioprina, ciclofosfamida e GCs (Liu; Yan; Gao, 2025). Foram registrados 31 casos de TBD no grupo de MMCDb, 98 casos no grupo sem imunoterapia e 141 casos no grupo de MMCDcs. O grupo de MMCDb teve mais casos de TBD extrapulmonar e o grupo de MMCDcs mais cavitações (Liu; Yan; Gao, 2025).

O uso concomitante de MMCDcs com outros imunossupressores foi mais frequente no grupo que realizou o rastreamento para TBI, sendo a LEF o MMCDcs mais prescrito. Considerando que a terapia combinada com MMCDcs pode aumentar o risco de reativação da TBI ou de uma nova infecção por TBD, reforça-se a importância da triagem adequada antes do início desse tipo de tratamento (Evangelatos *et al*., 2020).

As recomendações brasileiras atuais para o manejo da TBI indicam que a triagem deve ser realizada em todos os pacientes em uso de MMCDs, independentemente da classe. Essa orientação é especialmente relevante em países com alta incidência de TBD, como o Brasil (Souza *et al.*, 2025).

O uso de GCs foi maior no grupo que não rastreou a TBI (62%) em comparação ao grupo que rastreou (51,7%), com dose média diária de 5 mg. Os GCs alteram a resposta imune adaptativa, por meio da inibição da proliferação de células T específicas para antígenos, aumento da taxa de apoptose, redução da secreção de IFN-γ pelas células T e desvio da resposta Th1 para Th2, interferindo na contenção da infecção pelo MT (Wang *et al*., 2017). No âmbito da imunidade inata, reduzem a produção de NO antimicrobiano, a autofagia em macrófagos e a maturação dos fagossomos micobacterianos, facilitando, assim, a sobrevivência das micobactérias no organismo (Wang *et al*., 2017).

Um estudo chinês identificou que o uso de GCs na dose >15 mg/dia por mais de quatro semanas, aumentou o risco de reativação da TBI, sendo fundamental a realização das estratégias de triagem (Long *et al*., 2020). Um registro de caso-controle em Taiwan demonstrou que o uso atual, recente, prévio, em qualquer momento e crônico de GCs foi um fator de risco para o desenvolvimento de TBD (Lai *et al*., 2015).

Segundo as recomendações do EULAR e do MS brasileiro, deve ser realizada a triagem para TBI nos pacientes em uso de GCs em doses equivalentes a ≥15 mg/dia por mais de quatro semanas (Fragoulis *et al*., 2023; Brasil, 2019). As recomendações brasileiras mais recentes incluem o TT ou o IGRA, avaliação epidemiológica por meio do histórico de exposição recente a TBD pulmonar ou laríngea e a realização da radiografia ou TC de tórax como estratégias para o rastreamento da TBI (Souza *et al*., 2025).

Em relação aos métodos de rastreio realizados no presente estudo, o TT foi o principal método de rastreio utilizado tanto na visita de inclusão (90,5%) quanto no seguimento (79,8%). Na visita de inclusão, 49,1% dos pacientes realizaram algum exame de imagem de tórax (radiografia ou TC), 47,7% foram avaliados quanto ao histórico epidemiológico de exposição recente à TBD pulmonar ou laríngea e 13,9% realizaram o IGRA. Esses achados divergem dos resultados encontrados por Roberts *et al*. (2024), onde 61,3% dos pacientes realizaram o IGRA e apenas 4,7% o TT.

No Brasil, a disponibilidade do IGRA nos centros de saúde pública ocorreu após 2023, mesmo com sua incorporação no SUS em novembro de 2020 (Brasil, 2020). A maior parte dos centros participantes é pública e situada no Brasil, este

pode ser o motivo pela menor taxa atribuída ao teste. Não existe um teste padrão ouro para diagnosticar a TBI, podendo ser usado tanto o TT como o IGRA, e não é obrigatório nem recomendado a realização simultânea dos testes (Souza *et al*., 2025).

O EULAR destaca a preferência para a realização do IGRA em detrimento ao TT, devido a um possível melhor desempenho e menor interferência dos medicamentos (Fragoulis *et al*., 2023). O ACR sugere o rastreamento com TT ou IGRA, sendo preferível o IGRA nos casos de vacinação prévia com BCG, recomendação que também é apoiada pelo CDC (United States, 2020; Singh *et al*., 2012). De acordo com as recomendações brasileiras, para os indivíduos vacinados com BCG nos dois anos anteriores ao início da terapia imunossupressora, o IGRA é preferível ao TT (Souza *et al*., 2025).

A vacinação com BCG pode provocar reações cruzadas no TT, resultando em falsos-positivos. O IGRA, por ser mais específico, reduz esse risco, especialmente em indivíduos vacinados recentemente (Souza *et al*., 2025).

A prevalência de TBI neste estudo foi baixa (13,7%) entre os pacientes com AIC submetidos ao rastreamento, uma taxa inferior ao relatado na maioria dos estudos. Pesquisas realizadas em países com alta carga de TBD, como Vietnã, Brasil, Peru, Marrocos e Índia, demonstraram taxas de prevalência de TBI mais elevadas (14,6% a 30,2%) em pacientes com AIC ou outras DRIMs (Agarwal *et al*., 2014; Garziera *et al*., 2017; Hai *et al*., 2024; León *et al*., 2005; Marques *et al*., 2009; Oulkadi *et al*., 2021; Sartori *et al*.,2019). No contexto brasileiro, dados regionais indicam prevalências de 14,6% em Recife (Marques *et al*., 2009), 20% em São Paulo (Gomes *et al*., 2015) e 30,2% em Porto Alegre (Sartori *et al*., 2019). Em contrapartida, dados de países com menor endemicidade apresentam grande variabilidade: na França, Saidenberg-Kermanac'h *et al*. (2012) reportaram uma prevalência de 47,2% entre pacientes com AIC, enquanto no Reino Unido, mesmo em áreas com alta concentração de TBD, Nisar, Rafiq e Östör (2015) descreveram uma taxa inferior, de 10%.

Essas divergências nos resultados dos estudos relacionados à prevalência de TBI podem ser atribuídas às diferenças na seleção dos pacientes, como os tipos de doenças reumáticas incluídas. Também influenciam o contexto geográfico, as

diferenças na carga de TBD entre as regiões, os métodos diagnósticos utilizados e o uso de medicações concomitantes (Garziera *et al*., 2017; Oulkadi *et al*., 2021).

A prevalência de TBI, neste estudo, pode ter sido subestimada, devido ao uso de GCs, com dose média de 5 mg/dia, de MMCDcs concomitante e pela atividade de doença nos pacientes do grupo sem diagnóstico de TBI. Esses fatores podem comprometer o desempenho e a sensibilidade dos testes de rastreio, favorecendo resultados falso-negativos (Edwards *et al*., 2017; Garziera *et al*., 2017; Wong *et al*., 2016).

Em uma revisão sistemática que embasou as recomendações EULAR 2022, vários estudos demonstraram que o tratamento com GCs mesmo em doses baixas pode levar a resultados falso-negativos do TT. No entanto, outros estudos foram inconclusivos quanto ao possível efeito do uso de MMCDcs na performance do TT. No que se refere ao IGRA, o tratamento concomitante com MMCDcs ou GCs parece não interferir no seu resultado. Em contraste, algumas evidências sugerem que o uso de GCs pode levar a resultados indeterminados mais frequentes no IGRA (Fragoulis *et al*., 2022).

Tanto o IGRA quanto o TT estão sujeitos a resultados falso-negativos em função da anergia associada à imunossupressão, especialmente em indivíduos com AR e APs em uso de MMCDs (Bartalesi *et al*., 2009; Jeong *et al*., 2018). A população deste estudo é composta principalmente por pacientes com AR, que possuem alteração na imunidade celular gerando taxas mais baixas de positividade do TT, que foi o principal teste de rastreio realizado, podendo ter impactado na baixa detecção de TBI (Garziera *et al*., 2017). Além disso, a atividade da doença reumática também promove disfunção das células T e redução da produção de citocinas como o IFN-γ, interferindo nos resultados dos testes (Hradsky *et al*., 2014).

A prevalência de TBI em pacientes com DRIMs varia conforme o tipo de doença reumática. Estudos prévios demonstraram que pacientes com EpA tendem a apresentar taxas mais elevadas de TBI em comparação àqueles com AR. No Marrocos, por exemplo, Oulkadi *et al*. (2021) encontraram uma prevalência de 24,8% em pacientes com EpA e 15,9% nos com AR. Esses achados são consistentes com os de Lemes *et al*. (2024), que, em um estudo realizado no sul do Brasil, observaram taxas de 21,8% e 11,5%, respectivamente para EpA e AR. Além disso, um estudo de coorte retrospectivo brasileiro conduzido por Sartori *et al*. (2019)

identificou prevalências ainda mais altas: 50% em pacientes com EpAax radiográfica e 23,3% nos com AR (Lemes *et al*., 2024; Sartori *et al*., 2019). Esses dados corroboram os resultados do presente estudo, que evidenciou uma maior prevalência de TBI em pacientes com EpAax em relação àqueles com AR.

Na presente análise, observamos associação entre o diagnóstico de TBI e etnia, sendo mais prevalente entre os brancos. A relação entre etnia e TBI é complexa, e pode sofrer influência de fatores demográficos, comportamentais e intrínsecos do indivíduo. O predomínio da TBI está entre indivíduos de países com alta carga de TBD, como os de origem asiática e outras etnias não-brancas (Mirzazadeh *et al*., 2021).

A maioria dos pacientes com o diagnóstico de TBI no nosso estudo eram tabagistas ativos. Esse achado corrobora com os dados na literatura, que demonstram que os fumantes ativos apresentam um risco significativamente maior de TBI em comparação com os não fumantes (RC ajustada= 2,31; IC 95%: 1,17-4,55) (Lindsay *et al*., 2014).

No seguimento de 12 meses, poucos pacientes repetiram o rastreio para TBI, utilizando predominantemente o TT. Apenas 29,3% dos pacientes realizaram nova imagem de tórax (radiografia ou TC), 4,04% fizeram o IGRA e 4,04% foram reavaliados quanto ao histórico epidemiológico de exposição à TBD pulmonar ou laríngea.

A prática de triagem anual é recomendada pela OMS, CDC, ACR e EULAR para pacientes com exposição prolongada aos iTNF ou imunossupressor, devido a possibilidade de testes falso-negativos pela possível anergia e estado de imunossupressão (Fragoulis *et al*., 2023; United States, 2020; WHO, 2018; Singh *et al*., 2012). O MS do Brasil recomenda a repetição do teste um ano após o início do tratamento imunossupressor, caso os testes iniciais tenham sido negativos (Brasil, 2024). E as recomendações brasileiras atuais sugerem a repetição do teste anualmente até o terceiro ano de tratamento, principalmente em pacientes usuários de iTNF, caso o TT/IGRA pré-tratamento seja negativo (Souza *et al*., 2025).

Durante o acompanhamento dos pacientes com DRIMs em uso dos diversos tipos de MMCDs, o histórico de contato recente e a avaliação de exposição a riscos de TBD são ferramentas fundamentais para a triagem e a prevenção. Recomenda-

se, portanto, a vigilância clínica e epidemiológica durante todo o tratamento imunossupressor (Souza *et al*., 2025; Shimabuco *et al*., 2020).

A taxa de conversão do TT neste estudo foi baixa (3,7%), provavelmente devido ao número reduzido de pacientes que repetiram a triagem no seguimento. Os dois pacientes que converteram eram usuários de iTNF. Esse percentual é concordante ao observado na literatura, que pode variar de 2% a 32%, utilizando o mesmo ponto de corte de 5 mm para positividade do TT após repetição. Essa variação ampla pode estar relacionada as diferentes cargas de TBD entre as regiões e ao tempo de repetição do teste (Magalhães *et al*., 2024; Evangelatos *et al*., 2020; Fragoulis *et al*., 2023; Hatzara *et al*., 2015). As evidências apontam que a frequência de conversão dos testes (TT/IGRA), varia notadamente entre os pacientes em tratamento com agentes biológicos (Cuomo *et al*., 2017).

No estudo brasileiro publicado recentemente, Magalhães *et al*. (2024) identificaram alta taxa de conversão do TT (22,3%) em pacientes com AIC usuários de iTNF, predominando antes de 2 anos de tratamento. A alta frequência de conversão do TT pode estar relacionada à reexposição, melhora da resposta celular após o tratamento com o MMCD e pela redução da dose dos GCs. Permanece incerto se essa conversão está associada a um aumento do risco de TBD (Magalhães *et al*., 2024). Cuomo *et al*. (2017) relataram uma conversão de 13,6% em testes de triagem para TBI durante a terapia biológica em pacientes com AIC.

Durante o seguimento de 12 meses, foram identificados cinco (5,0%) novos casos de TBI. A incidência de TBI em pacientes com DRIMs em uso de terapia imunossupressora, especialmente com iTNF, é uma preocupação clínica devido ao risco aumentado de reativação da TBI e progressão para TBD. No presente estudo, foi observada uma baixa incidência de TBI entre os pacientes que repetiram a triagem no acompanhamento de 12 meses, possivelmente relacionada à pequena proporção de indivíduos que foram reavaliados nesse período. Trabalhos prévios relataram incidências mais elevadas de TBI, como o de Hatzara *et al*. (2015), que identificaram um percentual de 29% após um ano de seguimento. De maneira semelhante Cuomo *et al*. (2017) relataram uma proporção de 13,6% entre pacientes com AR em uso de terapia biológica, enquanto Goel *et al*. (2020) observaram uma taxa de 9,4% no sul da Califórnia, região dos EUA com alta prevalência de TBD, em pacientes com AR em uso de iTNF (Cuomo *et al*., 2017; Goel *et al*., 2020).

Esses dados reforçam a importância da adoção de estratégias de retriagem para TBI em pacientes em uso de terapia biológica. Essa medida é especialmente relevante em regiões com alta prevalência de TBD ou em populações com fatores de risco conhecidos (Cuomo *et al*., 2017; Garziera *et al*., 2017; Singh *et al*., 2012).

Na presente análise, observou-se que a maioria dos pacientes recebeu tratamento para TBI na visita de inclusão, com a isoniazida sendo o medicamento mais prescrito. No acompanhamento, todos os pacientes com diagnóstico de TBI foram tratados. O TPT inclui diversos esquemas terapêuticos, definidos por diretrizes nacionais e adaptados às particularidades epidemiológicas de cada região (Fragoulis *et al*., 2023). De acordo com a OMS, o TPT é uma das principais intervenções para evitar a progressão da TBI para TBD (WHO, 2024).

Corroborando com os achados da presente análise, Walker et al. relataram que 80% dos pacientes com TBI nos EUA receberam prescrição de isoniazida em monoterapia (Walker *et al*., 2022). Em contraste, um estudo japonês demonstrou que apenas 10% dos pacientes que iniciaram tratamento com agentes biológicos receberam o TPT com isoniazida (Yamana *et al*., 2021). Atualmente, em vários países, há uma tendência crescente de priorizar esquemas mais curtos, à base de rifampicina, em detrimento da monoterapia com isoniazida (Mendes *et al*., 2023).

Com a introdução do esquema terapêutico 3HP no Brasil, a monoterapia com isoniazida vem sendo gradualmente substituída. No momento, o 3HP é considerado o regime de primeira escolha para TPT no país. Em 2023, esse esquema representou 52,5% do total de TPT prescritos (Brasil, 2024; Mendes *et al*., 2023).

Cinco pacientes diagnosticados com TBI na visita de inclusão não realizaram o TPT. Todos iniciaram tratamento com MMCDae, sendo quatro com UPA e um com TOF. Nenhum desses pacientes progrediu para TBD durante os 12 meses de seguimento. Os dados de segurança dos MMCDae, como os iJAK, em relação à TBD ainda são limitados, considerando que a maioria desses medicamentos foi aprovada recentemente. Os estudos disponíveis concentram-se, predominantemente, no uso de TOF (Evangelatos *et al*., 2020).

As evidências sugerem um risco reduzido de desenvolvimento de TBD associado ao uso de MMCDae, quando comparado a outras terapias imunossupressoras, como os iTNF. Essa diferença pode estar relacionada ao mecanismo de ação mais seletivo dos MMCDae, que atuam inibindo vias específicas

de sinalização de citocinas, como a JAK-STAT, afetando IL-6, IL-23 e IFN-γ (Choi *et al*., 2023).

O risco de evolução da TBI para TBD em pacientes utilizando UPA ou TOF sem a realização do TPT representa uma questão clínica importante. Embora os MMCDae apresentem um perfil de seletividade imunológica, estão associados a um risco aumentado de infecções oportunistas, incluindo a reativação da TBI, principalmente em locais de alta endemicidade ou em pacientes com fatores de risco adicionais para TBD. Diante disso, recomenda-se o TPT antes do início da terapia com MMCDae (Cantini *et al*., 2020; Souza *et al*., Jha *et al*., 2025).

O TOF inibe tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa, ambas essenciais para contenção da infecção pelo MT. No entanto, Winthrop *et al*. (2016) não observaram casos de reativação de TBI em pacientes com AR que utilizaram TOF após tratamento prévio com isoniazida, achado que corrobora os resultados apresentados por Fragoulis, Mcinnes e Siebert (2019).

A revisão sistemática conduzida por Cantini *et al*. (2020) demonstrou uma baixa frequência de TBD entre os pacientes usuários de TOF e UPA. Foram relatados 79 (0,28%) casos de TBD entre 28.099 pacientes expostos ao TOF, enquanto nenhum caso foi observado entre os 3.437 pacientes em uso de UPA. A maioria dos casos ocorreu em países com alta endemicidade para TBD (Cantini *et al*., 2020).

A incidência de TBD entre usuários de TOF foi de 210/100.000 pacientes-ano, especialmente em doses elevadas, com média de surgimento em 64 semanas (Winthrop *et al*., 2016). Doses elevadas de imunossupressores aumentam o risco de reativação da TBI (Jha *et al*., 2025). O seguimento de 12 meses neste estudo pode ter sido insuficiente para identificar casos de TBD, que poderiam se manifestar após um acompanhamento mais prolongado. A reexposição à TBD, ocorre em média no período de dois anos após o início da terapia imunossupressora, apesar do risco permanecer durante todo o tratamento (Shimabuco *et al*., 2020).

O UPA, um dos iJAK mais recentes, ainda possui dados limitados sobre o risco de TBD. Em 12 ensaios clínicos (programa SELECT), envolvendo 3.209 pacientes com AR, 907 pacientes com APs e 182 com EpAax radiográfica, foi identificado apenas um caso de TBI que evoluiu para TBD (Burmester *et al*., 2018; Genovese *et al*., 2018; Picchianti-Diamanti *et al*., 2025; Smolen *et al*., 2019b). Em

estudos de extensão com 3.209 pacientes com AR, foram registrados cinco novos casos de TBD e 174 reativações de TBI (Cohen *et al*., 2021). Ainda são escassos os dados de vida real sobre o uso de UPA (Picchianti-Diamanti *et al*., 2025).

Entre os pacientes tratados para TBI neste estudo, cerca de metade utilizava MMCDb, principalmente iTNF (ADA e IFX). Esses biológicos foram associados a uma incidência de TBD cerca de 2,5 vezes maior que nos usuários de MMCDae, em uma revisão sistemática conduzida por Souza *et al*. (2025). Nessa população, o TPT foi essencial para evitar a progressão para a TBD.

No presente estudo, após 12 meses de seguimento, ocorreram dois novos casos de TBD, ambos em pacientes com AR: um em uso de TCZ e GC (5 mg/dia), e outro em terapia combinada com RTX e MMCDcs (MTX). Um havia tratado TBI previamente e o outro não realizou rastreio antes do início do RTX. Esses achados contrastam com dados da literatura, como do registro BiobadaBrasil, que não relatou casos de TBD com agentes biológicos não iTNF (ABA, RTX e TCZ) (Yonekura *et al*., 2017). Ensaios clínicos robustos com TCZ demonstraram um número muito baixo ou ausente de casos de TBD, independente do uso de MMCDcs concomitante (Cantini *et al*., 2017; Cantini; Niccoli; Goletti, 2014; Evangelatos *et al*., 2020; Zafari *et al*., 2021). O risco de reativação da TBI em pacientes tratados com TCZ é considerado baixo em comparação com outros biológicos (Cantini *et al*., 2017). Uma metaanálise de ensaios clínicos randomizados e estudos de extensão, encontrou nove casos de reativação de TBI em 12.509 pacientes-ano (Souto *et al*., 2014).

Estudo do Registro de Biológicos para AR da Sociedade Britânica de Reumatologia com 33.897 tratamentos e 62.513 pacientes-ano, registrou 49 casos de TBD, com incidência de 8,5/10.000 pacientes-ano. Não houve casos com o TCZ. Não foi informado se os pacientes receberam TPT previamente (Lauper *et al*., 2024).

Com relação ao RTX, vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e metaanálises, não relataram casos de TBD, em pacientes com TBI tratados com RTX (Cantini *et al*., 2017; Cantini; Niccoli; Goletti, 2014; Evangelatos *et al*., 2020). A metaanálise de Souto *et al*. (2014), apontou a menor taxa de incidência combinada de TBD com RTX (18/100.000 pacientes-ano), e Chen *et al*. (2013) não identificaram casos de TBD em um ano de seguimento dos pacientes usuários de RTX.

Em uma análise de 10 estudos (oito ensaios clínicos randomizados e dois estudos de extensão) com 3.194 pacientes com AR tratados com RTX por até 9,5

anos, foram relatados apenas dois casos de TBD pulmonar, sem detalhamento dos fatores de risco ou terapias concomitantes (Van Vollenhoven *et al*., 2013). Casos de TBD em pacientes usando RTX são pouco frequentes e, quando ocorrem, geralmente envolvem indivíduos de áreas endêmicas ou com uso prévio de iTNF, como demonstrado em um estudo de coorte retrospectiva em Taiwan com dois casos entre 763 pacientes (Liao *et al*., 2016).

Os fatores que influenciam o risco de reativação da TBI ou de novos casos de TBD nos pacientes com DRIMs em uso dos diversos tipos de MMCDs, são a própria doença reumática, a escolha da terapia imunossupressora, as características intrínsecas dos indivíduos, como a idade e comorbidades, e principalmente a endemicidade da TBD na região. Foi demonstrado na literatura que pacientes em uso da mesma terapia imunossupressora, o risco de desenvolver TBD é superior em regiões com alta carga para TBD (Jha *et al*., 2025).

No presente estudo, dois pacientes evoluíram para TBD no seguimento. Um deles era procedente do Brasil, país classificado pela OMS entre os 30 com maior carga de TBD, sugerindo que o quadro pode ser resultado da reexposição ao MT, ou da reativação da TBI devido à falta de adesão ao TPT. O segundo paciente, oriundo da Argentina, país de endemicidade intermediária pela OMS, também desenvolveu TBD, mas não havia realizado a triagem para TBI antes do início da terapia com RTX, podendo ser resultado da reativação de TBI ou de nova exposição ao MT (WHO, 2024; Brasil, 2019).

A adesão aos protocolos de triagem para TBI é essencial para prevenção da progressão para TBD, independentemente do imunobiológico utilizado (Nisar; Rafiq; Östör, 2015). Destaca-se ainda que o paciente que progrediu para TBD em uso do RTX, neste estudo, estava em terapia combinada com MTX, o que eleva o risco de reativação de TBI ou de nova infecção por MT (Evangelatos *et al*., 2020).

Em países com alta endemicidade para TBD, a maioria dos casos decorre de infecção recente, devido à maior exposição ao bacilo. Já em países de baixa incidência, a reativação da TBI é a principal fonte da doença (Jha *et al*., 2025).

Os aspectos individuais do paciente também contribuem para o risco de TBD, como a idade (≥ 65 anos), desnutrição, o consumo de álcool, tabagismo, contato com TBD pulmonar ou laríngea e histórico de viagens recentes a regiões endêmicas (Goletti *et al*., 2018; Jha *et al*., 2025; Xie *et al*., 2014).

A incidência de TBD observada neste estudo foi de 339/100.000 pacientes-ano (IC 95% 41-1.224), incluindo pacientes expostos aos MMCDae, MMCDb e MMCDcs. Essa incidência foi inferior as relatadas na literatura para pacientes com AIC em uso de iTNF, considerados um importante um fator de risco para a doença. Em um estudo retrospectivo brasileiro, a incidência foi de 797/100.000 pacientes-ano (IC 95% 382-1446) (Magalhães *et al*., 2024). Já uma revisão sistemática com 52 estudos e 98.483 pacientes demonstrou uma incidência global de 962 casos/100.000 pacientes expostos a terapia com iTNF e 1.175 casos/100.000 pacientes expostos ao iTNF na América do Sul (Sartori; Andrade; Chakr, 2020).

Neste estudo, identificamos fatores associados a um maior risco de desenvolvimento de TBD, como o uso de RTX e a presença de alterações sugestivas de acometimento pulmonar prévio por MT em exames de imagem de tórax (radiografia ou TC) realizados para triagem de TBI na visita de inclusão. Devido à ampla variação nos IC das estimativas, é recomendada cautela na interpretação desses achados. Segundo dados de uma revisão sistemática, observou-se uma incidência agrupada de TBD entre usuários de RTX de 0,72/100.000 pessoas-ano (IC 95% -0,63-2,07). O RTX apresentou risco 1,8 vezes maior em relação aos MMCDae e 2,2 vezes maior em comparação ao TCZ (Souza *et al*., 2025).

A radiografia de tórax é um exame fundamental antes do início do uso de MMCDs, integrando as estratégias recomendadas para triagem de TBI. Caso sejam identificados sinais sugestivos de sequelas de TBD, como nódulos calcificados em lobos superiores, espessamento pleural apical, bronquiectasias nos lobos superiores, calcificações granulomatosas intersticiais, cavitações ou calcificações em linfonodos, pericárdio ou pleura, em pacientes sem tratamento prévio para TBD, considera-se a presença de TBI e é indicado TPT, independentemente dos resultados dos testes, a fim de evitar a progressão para TBD. A TC de tórax não é indicada de forma rotineira, sendo reservada para casos em que persistem dúvidas diagnósticas após avaliação radiográfica (Brasil, 2019).

Uma limitação deste estudo foi o seguimento curto (12 meses), o que pode ter subestimado a ocorrência de TBD. O acompanhamento a longo prazo é essencial para avaliação da reexposição à TBD, ocorrendo em média no período de dois anos

após o início da terapia imunossupressora, apesar do risco permanecer durante todo o tratamento (Shimabuco *et al*., 2020).

Outras limitações do estudo foram referentes aos próprios testes de triagem disponíveis (TT/IGRA), que não definem a viabilidade do MT, com o predomínio do TT na triagem de TBI e pequena representatividade do IGRA nas análises. A falta de um grupo controle pareado por idade e sexo, impossibilitando uma análise mais precisa da relevância dos fatores de risco relacionados ao hospedeiro, como as comorbidades (diabetes mellitus, tabagismo, doenças pulmonares) na incidência da TBD (Shimabuco *et al*., 2020).

Entre os pontos fortes do estudo destacam-se o envolvimento de 14 centros de reumatologia da América Latina, o tamanho amostral considerável e o delineamento observacional prospectivo. O estudo avaliou de forma abrangente o rastreio, diagnóstico e tratamento da TBI, além da evolução para TBD em pacientes com AIC em uso de diferentes MMCDs.

6 CONCLUSÃO

Este estudo pioneiro na América Latina destacou a relevância do rastreio e do tratamento da TBI em pacientes com AIC candidatos aos diversos tipos de MMCDs. A taxa de rastreio foi relativamente alta na visita de inclusão, mas ainda insuficiente, considerando os riscos associados à imunossupressão e uma parcela pequena dos pacientes repetiu a triagem no seguimento. Pacientes rastreados apresentavam mais comorbidades e atividade inflamatória, iniciaram principalmente MMCDb e MMCDae, enquanto os não rastreados utilizaram predominantemente MMCDcs e GCs.

A prevalência de TBI foi baixa, quando comparada a maioria dos estudos na literatura, com proporção maior entre pacientes com EpAax, brancos, tabagistas e aqueles sob uso de doses médias superiores de GCs. A maioria dos pacientes recebeu tratamento para TBI. No seguimento, dois novos casos de TBD foram registrados. A associação entre TBD e fatores como o uso de RTX e a presença de alterações sugestivas de acometimento pulmonar prévio por MT em exames de imagem (radiografia de tórax ou TC) realizados para triagem de TBI na visita de inclusão, reforçam a importância das estratégias de rastreamento adequadas e sua repetição no acompanhamento dos pacientes.

A vigilância clínica e epidemiológica dos pacientes pelos reumatologistas assistentes durante toda a terapia imunossupressora são fundamentais para mitigar o risco de ocorrência da TBD e sua morbimortalidade associada. São necessários mais estudos a longo prazo e em cenários de vida real para refinar as evidências.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, S. *et al*. Steroids decrease prevalence of positive tuberculin skin test in rheumatoid arthritis: Implications on anti-TNF therapies. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, [*s. l.*], v. 2014, p. 430134.

ALETAHA, D. *et al*. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres] v. 62, n. 9, p. 2569-2581, set. 2010.

ANTON, C. *et al*. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [Brasília, DF], v. 45, n. 2, 2019.

AZUAGA, A. B.; RAMÍREZ, J.; CAÑETE, J. D. Psoriatic arthritis: pathogenesis and targeted therapies. **International Journal of Molecular Sciences Multidisciplinary**, [Basel], v. 24, n. 5, p. 4901, mar. 2023.

BAI, W.; AMEYAW, E. K. Global, regional and national trends in tuberculosis incidence and main risk factors: a study using data from 2000 to 2021. **BMC Public Health**, [Londres], v. 24, n. 1, 1 dez. 2024.

BARTALESI, F. *et al*. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. **European Respiratory Journal**, [Copenhage], v. 33, n. 3, p. 586-593, mar. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Incorporação de Tecnologias. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias no SUS**: teste de liberação interferon-gama (interferon gamma release assay – IGRA) para detecção de tuberculose latente em pacientes imunocomprometidos. Brasília, DF: Conitec, 2020. (Relatório para sociedade; 222) Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2020/sociedade/resoc222_interferon-gama_tuberculose_latente.pdf. Acesso em: 17 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Tuberculose 2024. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, DF, número especial, mar. 2024. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-epidemiologico-tuberculose-2024/view. Acesso em 17 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias não Tuberculosas. **Nota informativa n°**

4/2024-CTM/DATHI/SVSA/MS. Recomendações técnicas aos enfermeiros para orientar a indicação do tratamento da infecção latente da tuberculose (ILTB), os algoritmos para identificação e rastreio da ILTB, além de recomendações sobre tratamento da infecção latente pelo *Mycobacteruim tuberculosis*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-informativas/2024/nota-informativa-no-42024-cgtm-dathisvsa.pdf. Acesso em: 17 abr. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2. ed. atual. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 17 abr. 2025.

BRASSARD, P. *et al*. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. **Arthritis Care and Research**, [*s. l*.], v. 61, n. 3, p. 300-304, 15 mar. 2009.

BURMESTER, G. R. *et al*. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **The Lancet**, [Londres], v. 391, n. 10139, p. 2503-2512, 23 jun. 2018.

CANTINI, F. *et al*. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. **Autoimmunity Reviews**, [Amterdã], v. 14, n. 6, p. 503-9, jun. 2015.

CANTINI, F. *et al*. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-Anti-TNF-targeted biologics. **Mediators of Inflammation**, Oxford, p. 8909834, 2017

CANTINI, F. *et al*. Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. **Expert Opinion on Drug Safety**, [Londres], v. 19, n. 7, p. 861-872, jul. 2020.

CANTINI, F.; NICCOLI, L.; GOLETTI, D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis Factor-a (TNF-a) targeted biologics and recently licensed TNF-a inhibitors: data from clinical trials and national registries. **Journal of Rheumatology**, [Toronto], v. 41, n. 91, p. 56-64, 2014.

CERDA, O. L. *et al*. Tuberculin test conversion in patients with chronic inflammatory arthritis receiving biological therapy. **European Journal of Rheumatology**, [Istambul], v. 6, n. 1, p. 19-22, fev. 2019.

CHEN, Y. C. *et al*. Safety of baricitinib in East Asian patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis: An integrated analysis from clinical trials**. International Journal of Rheumatic Diseases**, [Oxford], v. 23, n. 1, p. 65-73, 1 jan. 2020.

CHEN, Y. M. *et al*. The effects of rituximab therapy on released interferon-γ levels in the quantiferon assay among ra patients with different status of *Mycobacterium tuberculosis* infection. **Rheumatology**, United Kingdom, v. 52, n. 4, p. 697-704, abr. 2013.

CHOI, S. R. *et al*. Comparative risk of infections between JAK inhibitors versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. **Arthritis Research and Therapy**, [Londres], v. 25, n. 1, 1 dez. 2023.

CIANG, N. C. O. *et al*. Risk of tuberculosis in patients with spondyloarthritis: data from a centralized electronic database in Hong Kong. **BMC Musculoskeletal Disorders**, [*s. l.*], v. 21, n. 1, 1 dez. 2020.

COHEN, S. B. *et al*. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: Integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 80, n. 3, p. 304-311, 1 mar. 2021.

COMBE, B. *et al*. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 80, n. 7, p. 848-858, jul. 2021.

COUSSENS, A. K. *et al*. Classification of early tuberculosis states to guide research for improved care and prevention: an international Delphi consensus exercise. The **Lancet Respiratory**, [Londres], v. 12, n. 6, p. 484-498, jun. 2024.

CUOMO, G. *et al*. The conversion rate of tuberculosis screening tests during biological therapies in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, [Bruxelas], v. 36, n. 2, p. 457-461, fev. 2017.

EDWARDS, A. *et al*. Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon-γrelease assays used for diagnosis of latent tuberculosis. **Thorax**, [*s. l.*], v. 72, n. 10, p. 946-949, out. 2017.

EVANGELATOS, G. *et al*. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, [Londres], v. 22, n. 12 p. 1759720X20930116, jun. 2020.

FLEISCHMANN, R. *et al*. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase iii, double-blind, randomized controlled trial. **Arthritis and Rheumatology**, [*s. l.*], v. 71, n. 11, p. 1788-1800, nov. 2019.

FORTÚN, J.; NAVAS, E. Latent tuberculosis infection: approach and therapeutic schemes. **Revista Espanhola de Quimioterapia**, [Barcelona], v. 35, n. 3, p. 94-96, out. 2022.

FRAENKEL, L. *et al*. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care and Research**, [*s. l.*], v. 73, n. 7, p. 924-939, jul. 2021.

FRAGOULIS, G. E. *et al*. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 82, n. 6, p. 742-753, jun. 2023.

FRAGOULIS, G. E. *et al*. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. **Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Open**, [Londres], n. 2, p. e002726, nov. 2022.

FRAGOULIS, G. E.; MCINNES, I. B.; SIEBERT, S. JAK-inhibitor: new players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, United Kingdom, v. 58, p. i43-i54, fev. 2019.

FURIE, R. A. *et al*. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. **The New England Journal of Medicine**, [Boston], v. 392, n. 15, p. 1471-1483, abr. 2025.

GARZIERA, G. *et al*. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in patients with rheumatic diseases treated with anti-tumor necrosis factor agents. **Clinical Rheumatology**, [*s. l.*] v. 36, n. 8, p. 1891-1896, ago. 2017.

GENOVESE, M. C. *et al*. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. **The Lancet**, [Londres], v. 391, n. 10139, p. 2513-2524, jun. 2018.

GETAHUN, H. *et al*. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection**. New England Journal of Medicine**, [Londres], v. 372, n. 22, p. 2127-2135, maio 2015a.

GETAHUN, H. *et al*. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. **European Respiratory Journal**, [*s. l.*], v. 46, n. 6, p. 1563-1576, dez. 2015b.

GOEL, N. *et al*. Screening for acquired latent tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumor necrosis factor inhibition therapy in Southern California. **Clinical Rheumatology**, [Bruxelas], v. 39, n. 8, p. 2291-2297, ago. 2020.

GOLETTI, D. *et al*. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, [Londres], v. 16, n. 6, p. 501-512, jun. 2022.

GOMES, C. M. F. *et al*. Incidence of active mycobacterial infections in Brazilian patients with chronic inflammatory arthritis and negative evaluation for latent tuberculosis infection at baseline: a longitudinal analysis after using TNFα blockers. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [Rio de Janeiro], v. 110, n. 7, p. 921-928, nov. 2015.

HAAS, M. K.; BELKNAP, R. W. Diagnostic tests for latent tuberculosis infection. clinics in chest medicine. **Clinics in Chest Medicine**, [Filadélfia], v. 40, n. 4, p. 829-837.

HAI, B. B. *et al*. Latent and active tuberculosis development in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a single-center prospective study. **PLoS ONE**, [São Fransico], v. 19, n. 1, jan. 2024.

HATZARA, C. *et al*. Frequent conversion of tuberculosis screening tests during anti-tumour necrosis factor therapy in patients with rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 74, n. 10, p. 1848-1853, 1 out. 2015.

HRADSKY, O. *et al*. Disease activity is an important factor for indeterminate interferon-γ release assay results in children with inflammatory bowel disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [Nova York], v. 58, n. 3, p. 320-324, mar. 2014.

HUANG, H. L. *et al*. Completion rate and safety of programmatic screening and treatment for latent tuberculosis infection in elderly patients with poorly controlled diabetic mellitus: a prospective multicenter study. **Clinical Infectious Diseases**, [Chicago], v. 73, n. 6, p. E1252-E1260, set. 2021.

IANNONE, F.; CANTINI, F.; LAPADULA, G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: International recommendations. **Journal of Rheumatology**, [Toronto], v. 41, n. 91, p. 41-46, 2014.

JEONG, D. H. *et al*. Comparison of latent tuberculosis infection screening strategies before tumor necrosis factor inhibitor treatment in inflammatory arthritis: IGRA-alone versus combination of TST and IGRA. **PLoS ONE**, [São Francisco], v. 13, n. 7, 1 jul. 2018.

JHA, D. K. *et al*. Assessment and management for latent tuberculosis before advanced therapies for immune-mediated inflammatory diseases: a comprehensive review. **Autoimmunity Reviews**, [Amsterdã], v. 24, n. 3, p. 103758, fev. 2025.

KEANE, J. *et al*. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. **The New England Journal of Medicine**, [Boston], v. 345, n. 15p. 1098-104, out. 2001.

KEYSTONE, E. C. *et al*. Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label, longterm extension study in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, [Toronoto], v. 45, n. 1, p. 14-21, jan. 2018.

KRAGSTRUP, T. W. *et al*. A simplified model to understand the targeted disease-modifying anti-inflammatory drugs. **Ugeskrift for Laeger**, [Copenhague] v. 186, n. 33, p. V12230795 ago. 2024.

KU, J. H. *et al*. Latent tuberculosis infection testing practices in a large US integrated healthcare system. **Clinical Infectious Diseases**, [Chicago], v. 78, n. 5, p. 1304-1312, maio 2024.

LAI, C. C. *et al*. Risk of incident active tuberculosis and use of corticosteroids. International. **Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, [Paris], v. 19, n. 8, p. 936-942, ago. 2015.
LAUPER, K. *et al*. Evaluation of serious infections, including *Mycobacterium tuberculosis*, during treatment with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs: does line of therapy matter? **Rheumatology**, United Kingdom, v. 63, n. 7, p. 1957-1964, jul. 2024.

LEMES, B. S. *et al*. Prevalence of positive tuberculin skin test in a Brazilian sample of rheumatoid arthritis and spondylarthritis patients. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [São Paulo], v. 70, n. 2. p. e20230725, jan. 2024.

LEÓN, D. P. *et al*. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: Study in a population with a high prevalence of tuberculosis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 64, n. 9, p. 1360-1361, set. 2005.

LEWINSOHN, D. M. *et al*. Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. **Clinical Infectious Diseases**, [Chicago], v. 64, n. 2, p. 111-115, 15 jan. 2017.

LIAO, T. L. *et al*. Different risk of tuberculosis and efficacy of isoniazid prophylaxis in rheumatoid arthritis patients with biologic therapy: a nationwide retrospective cohort study in Taiwan. **PLoS ONE**, [São Francisco], v. 11, n. 4, abr. 2016.

LIN, C. H. *et al*. Effect of diabetes mellitus on risk of latent TB infection in a high TB incidence area: A community-based study in Taiwan. **BMJ Open**, [Londres], v. 9, n. 10, out. 2019.

LINDSAY, R. P. *et al*. The association between active and passive smoking and latent tuberculosis infection in adults and children in the United States: results from NHANES. **PLoS ONE**, [São Francisco], v. 9, n. 3, mar. 2014.

LIU, Q. *et al*. The association between diabetes mellitus and the risk of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Medicine**, Lausanne, v. 9, p. 899821, abr. 2022.

LIU, T.; YAN, H.; GAO, M. Tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases under different treatments. **Journal of Infection and Public Health**, [*s.* l.], v. 18, n. 5, maio 2025.

LONG, W. *et al*. High risk of activation of latent tuberculosis infection in rheumatic disease patients. **Infectious Diseases**, [*s.* l.], v. 52, n. 2, p. 80–86, 1 fev. 2020.

MAGALHÃES, V. O. *et al*. Tuberculin skin test repetition after TNF-α inhibitors in patients with chronic inflammatory arthritis: a long-term retrospective cohort in endemic area. **Advances in Rheumatology**, [*s. l.*], v. 64, n. 1, dez. 2024.

MARQUES, C. D. L. Attenuated response to PPD in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [São Paulo], v. 49, n. 2, p. 126-131, 2009.

MARZAIOLI, V. *et al*. **Open access edited by NRRAA-nuclear receptor activity and immune cell dysregulation in rheumatic diseases**. [*s. l.*: *s. n.*, 202-].

MENDES, L. V. P. *et al*. The incorporation of the 3HP regimen for tuberculosis preventive treatment in the Brazilian health system: a secondary-database nationwide analysis. **Frontiers in Medicine**, Lausanne, v. 10, p. 1289298, 2023.

MENZIES, D. et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 5, p. 440–453, 2 ago. 2018.

MIN, H. K. *et al*. Therapeutic utility and adverse effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in inflammatory arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, [Basel], v. 23, n. 22, p. 13913, nov. 2022.

MIRZAZADEH, A. *et al*. State-level prevalence estimates of latent tuberculosis infection in the United States by medical risk factors, demographic characteristics and nativity. **PLoS ONE**, [São Francisco], v. 16, n. 4, abr. 2021.

NISAR, M. K.; RAFIQ, A.; ÖSTÖR, A. J. K. Biologic therapy for inflammatory arthritis and latent tuberculosis: real world experience from a high prevalence area in the United Kingdom. **Clinical Rheumatology**, [Bruxelas], v. 34, n. 12, p. 2141-2145, dez. 2015.

NISIHARA, R. *et al*. Mannose-binding lectin (MBL) deficiency and tuberculosis infection in patients with ankylosing spondylitis. **Clinical Rheumatology**, [Bruxelas], v. 37, n. 2, p. 555-558, fev. 2018.

OGATA, A. *et al*. Minimal influence of tocilizumab on IFN-γ synthesis by tuberculosis antigens. **Modern Rheumatology**, [Tóquio], v. 20, n. 2, p. 130-133, abr. 2010.

OSORIO-CHÁVEZ, J. S. *et al.* Epidemiology of latent tuberculosis in rheumatic immune-mediated inflammatory diseases: study of 1117 patients and descriptive literature review. **Journal of Clinical Medicine**, [*s. l.*], v. 13, n. 24, dez. 2024.

OULKADI, L. *et al*. Prevalence of latent tuberculosis before biotherapy initiation in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: data from the Moroccan biotherapy registry. **Rheumatology International**, [*s. l.*], v. 41, n. 9, p. 1625-1631, set. 2021.

PHATAK, S. *et al*. Real-world evidence of the effectiveness and safety of generic tofacitinib in rheumatoid arthritis patients: a retrospective, single-centre analysis from Western India. **Clinical Rheumatology**, [Bruxelas], v. 41, n. 10, p. 2961-2966, out. 2022.

PICCHIANTI-DIAMANTI, A. *et al*. Management of tuberculosis risk, screening and preventive therapy in patients with chronic autoimmune arthritis undergoing

biotechnological and targeted immunosuppressive agents. **Frontiers in Immunology**, [Istambul], v. 16, p. 1494283, fev. 2025.

RAYCHAUDHURI, S. P.; DEODHAR, A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. **Journal of Autoimmunity**, [*s. l.*], v. 48-49, p. 128-133, 2014.

REICHLER, M. R. *et al*. Duration of exposure among close contacts of patients with infectious tuberculosis and risk of latent tuberculosis infection. **Clinical Infectious Diseases**, [Chicago], v. 71, n. 7, p. 1627-1634, out. 2020.

RITCHLIN, C. T. *et al*. Psoriatic arthritis subtypes are phenocopied in humanized mice. **JCI Insight**, [*s.* l.], v. 9, n. 15, p. e178213, jul. 2024.

ROBERTS, E. T. *et al*. Latent tuberculosis screening among new users of a biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug: gaps in screening overall and among janus kinase inhibitors. **Arthritis Care and Research**, [*s.* l.], v. 76, n. 7, p. 1037-1044, jul. 2024.

ROSELI, M. *et al*. Low prevalence of reactive PPD prior to infliximab use: comparative study on a population sample of Hospital Geral de Fortaleza. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [São Paulo], v. 51, n. 1, p. 40-52, jan./fev. 2011.

ROTAR, Z. *et al*. Tuberculosis among patients treated with TNF inhibitors for rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in Slovenia: a cohort study. **BMJ Open**, [Londres], v. 10, n. 2, 5 fev. 2020.

RUDWALEIT, M.; TAYLOR, W. J. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. **Best Practice and Research**: Clinical Rheumatology, [*s.* l.], v. 24, n. 5, p. 589-604, out. 2010.

SAIDENBERG-KERMANAC'H, N. *et al*. Screening for latent tuberculosis in anti-TNF-α candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, [*s.* l.], v. 16, n. 10, p. 1307-1314, out. 2012.

SANDBORN, W. J. *et al*. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [*s. l.*], v. 17, n. 8, p. 1541-1550, jul. 2019.

SARTORI, N. S. *et al*. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. **PLoS ONE**, [São Francisco], v. 14, n. 12, dez. 2019.

SARTORI, N. S.; DE ANDRADE, N. P. B.; CHAKR, R. M. S. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review. **Clinical Rheumatology**, [Bruxelas], v. 39, n. 5, p. 1439-1447, maio 2020.

SCRIVO, R. *et al*. Are interferon-gamma release assays reliable to detect tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors? **PLoS ONE**, [São Francisco], v. 17, n. 9, set. 2022.

SHARNINGHAUSEN, J. C. *et al*. Risk factors for indeterminate outcome on interferon gamma release assay in non-US-born persons screened for latent tuberculosis infection. **Open Forum Infectious Diseases**, [*s. l.*], v. 5, n. 8, ago. 2018.

SHIMABUCO, A. Y. *et al*. Ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: revisiting screening of latent tuberculosis infection and its follow-up during anti-tumor necrosis factor therapy in an endemic area. **Clinics**, São Paulo, v. 75, p. e1870, jan. 2020.

SINGH, J. A. *et al*. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care and Research**, [*s.l*], v. 64, n. 5, p. 625-639, 2012.

SMOLEN, J. S. *et al*. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 79, n. 6, p. S685-S699, jun. 2020.

SMOLEN, J. S. *et al*. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. **Journal of Rheumatology**, [Toronto], v. 46, n. 1, p. 7-18, jan. 2019a.

SMOLEN, J. S. *et al*. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. **The Lancet**, [Londres], v. 393, n. 10188, p. 2303-2311, jun. 2019b.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, [Londres], v. 388, n. 10055, p. 2023-2038, out. 2016.

SOUTO, A. *et al*. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. **Rheumatology**, United Kingdom, v. 53, n. 10, p. 1872-1885, out. 2014.

SOUZA, V. A. *et al*. Brazilian recommendations for the management of tuberculosis infection in immune-mediated inflammatory diseases. **Advances in Rheumatology**, [*s. l.*], v. 65, n. 1, p. 18, mar. 2025.

SUNDBAUM, J. K. *et al*. Tuberculosis in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis: risk factors and tuberculosis characteristics. **Journal of Rheumatology**, [Toronto], v. 48, n. 8, p. 1243-1250, ago. 2021.

TANG, G. *et al*. Clinical characteristics and related influencing factors of common rheumatic diseases concomitant with tuberculosis. **Frontiers in Public Health**, [*s. l.*], v. 10, jan. 2023.

TAYLOR, W. J.; ROBINSON, P. C. Classification criteria: peripheral spondyloarthropathy and psoriatic arthritis. **Current Rheumatology Reports**, [*s. l.*], v. 15, n. 4, p. 317, abr. 2013.

TRAJMAN, A. *et al*. Tuberculosis. **Lancet**, [Londres], v. 405, n. 10481, p. 850-866, mar. 2025.

TSAI, T. F. *et al*. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection. **British Journal of Dermatology**, [Oxford], v. 167, n. 5, p. 1145-1152, nov. 2012.

TURETZ, M. L.; MA, K. C. Diagnosis and management of latent tuberculosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, [*s. l.*], v. 29, n. 2, p. 205-11, abr. 2016.

UNITED STATES. Centers for Disease Control and Prevention. **Latent TB infection testing + treatment**: summary of U.S. recommendations. [Georgia]: CDC, 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/CDC-USPSTF-LTBI-Testing-Treatment-Recommendations-508.pdf. Acesso em: 17 abr. 2025.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. *et al*. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 72, n. 9, p. 1496-1502, set. 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201956

VRIES, M. K. *et al*. Tuberculosis risk in ankylosing spondylitis, other spondyloarthritis, and psoriatic arthritis in Sweden: a population-based cohort study. **Arthritis Care and Research**, [*s. l.*], v. 70, n. 10, p. 1563-1567, out. 2018.

WALKER, W. L. *et al*. Using the food and drug administration's sentinel system for surveillance of TB infection. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, [*s. l.*], v. 26, n. 12, p. 1170-1176, dez. 2022.

WANG, J. *et al*. Glucocorticoids suppress antimicrobial autophagy and nitric oxide production and facilitate mycobacterial survival in macrophages. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 7, n. 1, dez. 2017.

WEINBLATT, M. E. *et al*. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: Integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. **Journal of Rheumatology**, [Toronto], v. 40, n. 6, p. 787-797, jun. 2013.

WINTHROP, K. L. *et al*. Integrated safety analysis of filgotinib in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis receiving treatment over a median of 1.6 years. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 81, n. 2, p. 184-192, fev. 2022.

WINTHROP, K. L. *et al*. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [Londres], v. 75, n. 6, p. 1133-1138, jun. 2016.

WONG, S. H. *et al*. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. **Thorax**, [*s. l.*], v. 71, n. 1, p. 64-72, jan. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2023**. [Genebra]: WHO, 2023. Disponível em: https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/global-tuberculosis-report-2023-en.pdf. Acesso em: 17 abr. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2024**. [Genebra]: WHO, 2024. Disponível em: https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024. Acesso em: 17 abr. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Latent tuberculosis infection**: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30277688/. Acesso em: 17 abr. 2025.

WU, C. Y.; CHIU, H. Y.; TSAI, T. F. The seroconversion rate of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in psoriatic patients receiving secukinumab and ixekizumab, the anti-interleukin-17A monoclonal antibodies. **PLoS ONE**, [São Francisco], v. 14, n. 12, dez. 2019.

XIE, X. *et al*. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF-α biological therapy: from bench to bedside. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, [*s. l.*], v. 47, n. 4, p. 268-74, ago. 2014.

XU, X. *et al*. Research progress of SREBP and its role in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. **Frontiers in Immunology**, [Istambul], v. 15, n. 1398921, ago. 2024.

YAMANA, H. *et al*. Treatment of latent tuberculosis infection in patients receiving biologic agents. **Journal of Infection and Chemotherapy**, [*s. l.*], v. 27, n. 2, p. 243-249, fev. 2021.

YONEKURA, C. L. *et al*. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). **Revista Brasileira de Reumatologia**, [Rio de Janeiro], v. 57, p. 477-483, 2017.

ZAFARI, P. *et al*. Tuberculosis comorbidity with rheumatoid arthritis: gene signatures, associated biomarkers, and screening. **IUBMB Life**, [Londres], v. 73, n. 1, p. 26-39, jan. 2021.

ZHOU, G. *et al*. Interferon-γ release assays or tuberculin skin test for detection and management of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [Londres], v. 20, n. 12, p. 1457-1469, dez. 2020.

ANEXO A – PARECER DO CEPI DO HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

INSTITUTO UNIVERSITARIO DEL HOSPITAL ITALIANO

HOSPITAL ITALIANO de Buenos Aires

Comité de Ética de Protocolos de Investigación

MIEMBROS DEL COMITE

Coordinador:

DR. AUGUSTO PÉREZ
Médico

DR. ANIBAL ARIAS
Médico

DR. JORGE BORETTO
Médico

DR. CARLOS BURGER
Abogado

DRA. PAOLA CASCIATO
Médica

DR. OSCAR MAZZA
Médico

DRA. LUCRECIA PIÑEIRO
Dra. en Química

SRA. MARIA E. SAHORES
Lego

DRA. PAULA SCIBONA
Médica

DRA. DEBORA SZEINMAN
Médica

DRA. JULIETA TRINKS
Médica

Buenos Aires, December 23 rd. 2020.

PROTOCOL NUMBER 5858- REGISTRO LATINOAMERICANO DE PACIENTES REUMÁTICOS TRATADOS CON INHIBIDORES DEL JAK (PREJAK)

EXPEDIENTE PRIISA BA NUMBER: 3367

PRINCIPAL INVESTIGATOR: MARIN, NICOLAS (RHEUMATOLOGY)

To whom it may concern:

This Committee informs that the reference study has been approved as stated in the attached approval issued by the PRIISA BA platform, developed by the Ministry of Health of the City of Buenos Aires.

Sincerely,

CEPI
Comité de Ética de Protocolos de Investigación
Hospital Italiano de Buenos Aires

CEPI | Juan D. Perón 4190 – 4192 Capital Federal, (C1199ABB) | Tel: (005411) 4959-0200 int. 8425
e-mail: cepi@hospitalitaliano.org.ar | www.hospitalitaliano.org.ar

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Registro Latino-Americano de Pacientes Reumáticos em Tratamento com Inibidores de JAK (PREJAK)

Pesquisador: Gilda Aparecida Ferreira

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 3

CAAE: 51562621.9.1001.5149

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.547.234

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1951101_E1.pdf, de 24/05/2022).

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (APs) e a espondiloartrite axial (EpAax) (incluindo a EpAax não radiográfica e a espondilite anquilosante) são doenças crônicas que causam impacto substancial tanto no individuo quanto na sociedade. O impacto individual resulta da disfunção musculoesquelética, com concomitante declínio da função física, qualidade de vida e risco aumentado do desenvolvimento de comorbidades. O impacto socioeconômico, além dos custos médicos diretos, é uma consequência da incapacidade funcional, da capacidade laboral reduzida e diminuição da participação social.

O tratamento destas doenças tem experimentado mudanças drásticas nos últimos 20 anos. Como esperado, estas mudanças têm sido motivadas pelo desenvolvimento de ensaios clínicos controlados (ECC) bem delineados. No entanto, os ECC usualmente incluem um pequeno número de pacientes e populações selecionadas representando, portanto, apenas um espectro limitado de pacientes da vida real. Além disso, o tempo de exposição à droga e o seu controle é usualmente

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

limitado. Razão pela qual os ECC podem não responder perguntas importantes em relação à estratégia e segurança da terapêutica, fazendo com que os dados possam não ser facilmente extrapolados à prática diária. Por exemplo, os ECC falharam na identificação do risco de tuberculose (TB) nos pacientes tratados com inibidores do TNF.

Estudos observacionais, como os registros clínicos, têm demonstrado ser efetivos em identificar com precisão as vantagens a longo prazo dos medicamentos na prática diária. , , , , , . Embora os registros clínicos também tenham fragilidades como a falta de controles e de randomização e o viés de seleção, os dados destes registros proporcionam informações adicionais e complementares sobre o uso dos diferentes tratamentos na prática clínica. Ao elaborar um registro para conduzir estudos observacionais longitudinais, uma consideração importante é desenhar o registro relacionado a uma doença em particular ou a um medicamento ou classe de medicamentos específicos. Registros bem sucedidos têm sido projetados usando estes dois modelos. Antes do lançamento do registro, é fundamental determinar o objetivo primário do mesmo. Por exemplo, um registro de uma medicação para a qual foi selecionada uma coorte comparativa adequada poderia responder perguntas referentes à farmacoepidemiologia do medicamento de interesse.

A via de sinalização JAK/STAT é uma via evolutivamente conservadora, mediadora do efeito de uma grande variedade de moléculas, incluindo interleucinas (ILs), interferons (IFNs), fatores estimulantes de colônias, fatores de crescimento e hormônios, que exercem a sua função através dos receptores tipo I e tipo II. Muitos inibidores do JAK (JAKi) têm sido desenvolvidos nos últimos anos e diversos estudos demonstraram que são eficazes nas doenças reumáticas, tais como AR, , , , , , , , , , APs , , e EpAax. A PANLAR, alinhada com essas idéias, propõe o desenvolvimento do registro dos JAKi para os pacientes com AR, APs, EpAax e outras doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) na América Latina.

HIPÓTESE

O tratamento das doenças reumáticas imunomediadas com os inibidores de JAK é seguro e eficaz na América Latina. (Dados de Vida Real)

METODOLOGIA

Delineamento do Estudo

O registro será um estudo de coorte, em que os casos serão pacientes com AR, APs e EpAax, assim como outras DRIM que iniciarem o tratamento com JAKi. Para o grupo controle ativo serão incluídos pacientes com AR, APs e EpAax que iniciarem algum outro DMARD (biológico ou não

biológico).

Recrutamento

Todas as Sociedades de Reumatologia da América Latina que fazem parte da PANLAR, serão convidadas para participar (excluindo o Canadá e os Estados Unidos). Participarão do estudo os Centros de Reumatologia ou reumatologistas individuais. Os centros selecionados incluirão no registro, de forma consecutiva, os pacientes com AR, APs, EpAax ou com outras DRIM (que aceitarem participar), que receberem prescrição de um JAKi. Para cada paciente com JAKi incluído deverá ser incluído outro paciente com AR, APs ou EpAax que estiverem iniciando tratamento com um DMARD (biológico ou não) diferente dos JAKi. Neste caso, não será realizado pareamento por doença, idade ou gênero. Contaremos com a participação de 70-78 centros distribuídos em quase a maior parte dos países da PANLAR.

Os pacientes serão avaliados no basal e nas 9 visitas ao longo dos 3 anos de duração do estudo. Os eventos adversos poderão ser incluídos no banco de dados em qualquer momento entre as visitas caso o pesquisador seja notificado.

VARIÁVEIS

Os dados coletados incluirão variáveis demográficas, caraterísticas da doença, atividade da doença, tratamentos prévios e atuais e comorbidades (apêndice I)

A adesão ao tratamento, eventos adversos, mudanças nos medicamentos, atividade da doença e a incapacidade funcional, será avaliado em cada visita.

PLANO DE TRABALHO

De acordo com o delineamento do protocolo, os casos e controles serão selecionados entre os pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia de cada centro selecionado.

Os casos serão todos os pacientes consecutivos que, a partir da data de início do estudo, iniciarem o tratamento com um inibidor do JAK. Os controles serão os pacientes consecutivos que iniciarem outros tipos de tratamento como mencionado anteriormente.

Os dados pertinentes ao estudo serão coletados e armazenados na plataforma eletrônica on-line (Research Electronic Data Capture – REDCap), na entrevista pessoal com o paciente e por meio do exame físico nas consultas subsequentes. As visitas previstas no protocolo constituem o padrão de atendimento para as doenças do estudo, razão pela qual todos os dados a serem incluídos fazem parte dos procedimentos habituais de controle e acompanhamento do paciente.

TAMANHO DA AMOSTRA

Estima-se a inclusão de um total de 40 pacientes em cada centro, mantendo um relativo equilíbrio entre os diferentes mecanismos de ação mencionados previamente.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

•Idade maior que 18 anos.

•Preencher critérios ACR/EULAR 2010 para AR, critérios CASPAR para Aps, critérios ASAS para EpAax ou outras DRIM em concordância com o critério padrão.

•Início do tratamento com o JAKi para os casos e um cDMARDs ou bDMARDs para os controles.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que não desejarem participar do estudo ou sejam incapazes de assinar o termo de consentimento.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS)

Os seguintes objetivos serão considerados para todos os JAKi como uma classe e para cada JAKi como uma medicação individual (incluindo diferentes nomes comerciais para os biossimilares).

•Avaliar a segurança a longo prazo dos JAKi em pacientes com AR, APs, EpAax e outras DRIM tratadas na vida real na América Latina.

•Avaliar a forma do uso dos JAKi nos pacientes com AR, APs, EpAax e outras DRIM tratadas na vida real na América Latina.

•Avaliar a persistência do tratamento com JAKi nos pacientes com AR, APs, EpAax e outras DRIM tratadas na vida real na América Latina.

•Avaliar a eficácia a longo prazo dos JAKi nos pacientes com AR, Aps, e EpAax tratadas na vida real na América Latina.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

•Comparar as taxas de persistência dos tratamentos, no primeiro, segundo e terceiro ano entre os JAKi, drogas antireumáticas modificadoras do curso da doença convencionais(cDMARDs) e biológicos (bDMARDs).

•Comparar as taxas de persistência dos medicamentos, no primeiro, segundo e terceiro ano entre as diferentes doenças.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

A principal desvantagem de participar desse estudo refere-se à necessidade de um pouco mais de

tempo durante a consulta para realização dos questionários. Os possíveis constrangimentos relacionados com a aplicação dos questionários serão amenizados com as explicações detalhadas sobre a importância de estudar os temas abordados, pois poderão contribuir para o melhor entendimento do seu tratamento e sobre a sua doença.
Os riscos associados à punção da veia para coleta do sangue são raros e leves e incluem dolorimento, hematoma ou infecção no local da punção. Eles são reduzidos através do uso de técnica correta e de coleta realizada por colhedor experiente no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG.

BENEFÍCIOS
A pesquisa contribuirá para a melhoria no atendimento aos pacientes com artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e outras doenças reumáticas auto-imunes, ao possibilitar o melhor conhecimento sobre os benefícios e riscos dos medicamentos estudados na vida real. Isto permitirá que as equipes de saúde desenvolvam protocolos com indicação adequada dos tratamentos das doenças citadas e estratégias de prevenção de efeitos colaterais relacionados com as medicamentos estudados, sempre objetivando o aprimoramento do cuidado aos pacientes com doenças reumáticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Emenda 01.

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. INCLUSÃO DE CENTROS COPARTICIPANTES:
SANTA CASA DE BELO HORIZONTE – MG.
Pesquisador responsável: MARIANA P. G. U. E SILVA DE SOUZA.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA.
Pesquisador responsável: VIVIANE ANGELINA DE SOUZA.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS.
Pesquisador responsável: VITOR ALVES CRUZ

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNB.
Pesquisador responsável: LICIA MARIA HENRIQUE A MOTA.

LISTA ATUALIZADA DE CENTROS:
- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EVANGÉLICO; BARBARA STADLER KAHLOW.
- HOSPITAL SÃO LUCAS PUC; HOSPITAL SÃO LUCAS PUC.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS - USP-RP; RENE DONIZETI RIBEIRO DE OLIVEIRA.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA USP-CDMAC; ANA CRISTINA DE MEDEIROS RIBEIRO.
- HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS; GLAUCIO RICARDO WEBNER DE CASTRO.
- HOSPITAL DE CLÍNICAS; CLAITON VIEGAS BRENOL.
- HOSPITAL U. PEDRO ERNESTO – UERJ; MANUELLA LIMA GOMES OCHTROP.
- HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFU; ROBERTO RANZA.
- SANTA CASA DE MISERICÓRDIA RJ; WASHINGTON ALVES BIANCHI.
- HOSPITAL DE CLÍNICAS UFPE; ÂNGELA LUZIA BRANCO P DUARTE.
- HOSPITAL GERAL UNIVERSITÁRIO; VANDER FERNANDES.
- HOSPITAL DA UNIV.FED.TRIÂNGULO MINEIRO; REGINALDO BOTELHO TEODORO.
- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES - UFES; VALÉRIA VALIM CRISTO.
- HOSPITAL SÃO PAULO UNIFESP; MARCELO DE MEDEIROS PINHEIRO.
- HOSP.SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL SP; RINA DALVA NEUBARTH GIORGI.
- FUND.FAC.MEDIC. S.JOSÉ RP FUNFARP; CRISTIANO MICHELINI LUPO.
- HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA; SAMIA ARAUJO DE SOUSA STUDART.
- HOSPITAL UNIV. FEDERAL DO PARANÁ - UFPR; ANDREAS FUNKE.
- SANTA CASA DE BELO HORIZONTE - MG; MARIANA P. G. U. E SILVA DE SOUZA.
- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA; VIVIANE ANGELINA DE SOUZA.
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS; VITOR ALVES CRUZ
- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UNB; LICIA MARIA HENRIQUE A MOTA.

2. ALTERAÇÃO DE COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA:
- HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – Curitiba – Dr, Andreas Funke. CEP: Complexo Hospital de Clínicas da UFPR; CNPJ: 75.095.679/0002-20.
- HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES (HUCAM) – Vitória/ES – Drª Valéria Valim Cristo.

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

CEP: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH – HUCAM; CNPJ: 15.126.437/0006-58.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram encontrados óbices éticos na presente emenda.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1951101_E1.pdf	24/05/2022 18:39:21		Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_LiciaMariaHenriqueMota.pdf	24/05/2022 18:33:47	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_MarianaPeixotoGuimaraesUbirajaraSilvaSouza.pdf	24/05/2022 18:33:23	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_VitorAlvesCruz.pdf	24/05/2022 18:33:04	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_VivianeAngelinaSouza.pdf	24/05/2022 18:32:46	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DraLicia_E1.pdf	24/05/2022 18:27:11	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DraMariana_E1.pdf	24/05/2022 18:26:49	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DraViviane_E1.pdf	24/05/2022 18:26:27	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DrVitor_E1.jpg	24/05/2022 18:26:07	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	LISTA_CENTROS_PARTICIPANTES_REGISTRO_PREJAK_v2_Emenda1_VLimpa.pdf	24/05/2022 18:24:39	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	LISTA_CENTROS_PARTICIPANTES_REGISTRO_PREJAK_v2_Emenda1_VMarcada.pdf	24/05/2022 18:23:47	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	TrocasCNPJ_CentrosParticipantes_E1_assinada1.pdf	24/05/2022 18:21:54	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Solicitação	Justificativa_Emenda_1_UFMG_assina	24/05/2022	Gilda Aparecida	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 5.547.234

Assinada pelo Pesquisador Responsável	da.pdf	18:21:28	Ferreira	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_CONEP_PREJAK.pdf	13/02/2022 19:24:37	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFMG_REVISADO_com_DESTAQUE.pdf	13/02/2022 19:16:23	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFMG_REVISADO.pdf	13/02/2022 19:15:49	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_PREJAK_Brasil_2021_REVISADO_com_DESTAQUE.pdf	13/02/2022 19:15:09	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_PREJAK_Brasil_2021_REVISADO.pdf	13/02/2022 19:14:30	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UNIFESP.pdf	03/09/2021 23:22:04	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFU.pdf	03/09/2021 23:17:57	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFTM.pdf	03/09/2021 23:17:26	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFPR.pdf	03/09/2021 23:17:01	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_UFMG.pdf	03/09/2021 23:16:39	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFES.pdf	03/09/2021 23:16:14	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UERJ.pdf	03/09/2021 23:15:26	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_Santa_Casa_RJ.pdf	03/09/2021 23:14:34	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_IAMSP.pdf	03/09/2021 23:13:56	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_HU_Makhenzie.pdf	03/09/2021 23:13:35	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Hospital_Celso_Ramos.pdf	03/09/2021 23:13:05	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_HGF.pdf	03/09/2021 23:12:25	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_HCPA.pdf	03/09/2021 23:11:53	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Faculdade_Medicina_SJRP.pdf	03/09/2021 23:10:23	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 5.547.234

Outros	Carta_Anuencia_Vander_Fernandes.pdf	03/09/2021 23:10:09	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_USP_Ribeirao_Preto.pdf	03/09/2021 23:09:52	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_USP.pdf	03/09/2021 23:07:18	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_UFPE.pdf	03/09/2021 23:05:37	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_PUCRS.pdf	03/09/2021 23:05:16	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FORMULARIO_GEP.pdf	03/09/2021 22:51:58	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	GEPE_FINAL_HC.pdf	03/09/2021 22:48:53	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	APROVACAO_COEP_ARGENTINA_2.pdf	03/09/2021 22:48:14	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	APROVACAO_COEP_ARGENTINA.pdf	03/09/2021 22:47:44	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Parecer_departamental_PREJAK.pdf	03/09/2021 22:41:03	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_APROVADO_CENTRO_COORDENADOR_ARGENTINA.pdf	03/09/2021 22:38:29	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_Rosto_assinada_diretor.pdf	03/09/2021 22:31:31	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 27 de Julho de 2022

Assinado por:
Laís Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

ANEXO C – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP DO HU-UFJF

UFJF - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - MG

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Registro Latino-Americano de Pacientes Reumáticos em Tratamento com Inibidores de JAK (PREJAK)

Pesquisador: Viviane Angelina de Souza

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 1

CAAE: 51562621.9.2022.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.786.351

Apresentação do Projeto:

Existem poucos dados sobre a segurança e efetividade do tratamento das doenças reumáticas imunomediadas (DRIM) com inibidores de JAK (JAKi) na América Latina. Objetivos: Criar registro para avaliar a segurança, eficácia e persistência a longo prazo dos JAKi em pacientes com artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (APs), espondiloartrite axial (EpAax) e outras DRIM tratadas na vida real na América Latina. Métodos: O registro será um estudo de coorte, em que os casos serão pacientes, maiores que 18 anos com artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (APs) e espondiloartrite axial (EpAax), assim como outras doenças reumáticas imunomediadas que iniciarem o tratamento com inibidores de JAK (JAKi). Para o grupo controle serão incluídos pacientes com AR, APs e EpAax que iniciarem outras drogas antireumáticas modificadoras do curso da doença convencionais(cDMARDs) e biológicos (bDMARDs). O estudo contará com a participação de 70-78 centros distribuídos em quase a maior parte dos países da Liga Panamericana de Associações para a Reumatologia (PANLAR). Os pacientes serão avaliados no basal e nas 9 visitas ao longo dos 3 anos de duração do estudo. Há a previsão de se incluir aproximadamente 760 pacientes de 19 centros do Brasil e 2200 pacientes dos demais centros da América Latina. Os dados serão coletados e armazenados na plataforma eletrônica on-line (Research Electronic Data Capture – REDCap)

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5167 **E-mail:** cep.hu@ufjf.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Os seguintes objetivos serão considerados para todos os JAKi como uma classe e para cada JAKi como uma medicação individual (incluindo diferentes nomes comerciais para os biossimilares).•Avaliar a segurança a longo prazo dos JAKi em pacientes com AR, APs, EpAax e outras DRIM tratadas na vida real na América Latina.•Avaliar a forma do uso dos JAKi nos pacientes com AR, APs, EpAax e outras DRIM tratadas na vida real na América Latina.•Avaliar a persistência do tratamento com JAKi nos pacientes com AR, APs, EpAax e outras DRIM tratadas na vida real na América Latina.•Avaliar a eficácia a longo prazo dos JAKi nos pacientes com AR, Aps, e EpAax tratadas na vida real na América Latina.

Objetivo Secundário:

•Comparar as taxas de persistência dos tratamentos, no primeiro, segundo e terceiro ano entre os JAKi, drogas antireumáticas modificadoras do curso da doença convencionais(cDMARDs) e biológicos (bDMARDs).•Comparar as taxas de persistência dos medicamentos, no primeiro, segundo e terceiro ano entre as diferentes doenças.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A principal desvantagem de participar desse estudo refere-se à necessidade de um pouco mais de tempo durante a consulta para realização dos questionários. Os possíveis constrangimentos relacionados com a aplicação dos questionários serão amenizados com as explicações detalhadas sobre a importância de estudar os temas abordados, pois poderão contribuir para o melhor entendimento do seu tratamento e sobre a sua doença.Os riscos associados à punção da veia para coleta do sangue são raros e leves e incluem dolorimento, hematoma ou infecção no local da punção. Eles são reduzidos através do uso de técnica correta e de coleta realizada por colhedor experiente no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG.

Benefícios:

A pesquisa contribuirá para a melhoria no atendimento aos pacientes com artrite reumatóide, artrite psoriásica, espondiloartrite axial e outras doenças reumáticas auto-imunes, ao possibilitar o melhor conhecimento sobre os benefícios e riscos dos medicamentos estudados na vida real. Isto permitirá que as equipes de saúde desenvolvam protocolos com indicação adequada dos tratamentos das doenças citadas e estratégias de

prevenção de efeitos colaterais relacionados com as medicamentos estudados, sempre objetivando o aprimoramento do cuidado aos pacientes com doenças reumáticas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida,com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes,assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades,garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, ressarcimento com as despesas,indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa,contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens:IV letra b; IV.3 letras a,b,d,e,f,g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

UFJF - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - MG

Continuação do Parecer: 5.786.351

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1990115.pdf	01/11/2022 11:15:16		Aceito
Outros	projetoJAKi.pdf	01/11/2022 11:13:53	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	LattesLouise.pdf	28/10/2022 16:32:21	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rostoUFJF.pdf	28/10/2022 16:25:05	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Confidencialidadeesigilo.pdf	12/10/2022 21:48:27	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	LattesViviane.pdf	12/10/2022 21:45:17	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	LattesRenata.pdf	12/10/2022 21:44:49	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	LattesCyntia.pdf	12/10/2022 21:44:26	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	LattesAline.pdf	12/10/2022 21:43:15	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	LattesRafael.pdf	12/10/2022 21:42:42	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Orçamento	Planilha_orcamentaria.pdf	12/10/2022 21:41:35	Viviane Angelina de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEJakiUFJF.pdf	12/10/2022 21:34:37	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartaencaminhamento.pdf	12/10/2022 21:30:38	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	CartaSEIgerenciaensinoepesquisa.pdf	12/10/2022 21:30:10	Viviane Angelina de Souza	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_LiciaMariaHenriqueMota.pdf	24/05/2022 18:33:47	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_MarianaPeixotoGuimaraesUbirajaraSilvaSouza.pdf	24/05/2022 18:33:23	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_VitorAlvesCruz.pdf	24/05/2022 18:33:04	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes_VivianeAngelinaSouza.pdf	24/05/2022 18:32:46	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DraLicia_E1.pdf	24/05/2022	Gilda Aparecida	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5167 **E-mail:** cep.hu@ufjf.br

Outros	CartaAnuencia_DraLicia_E1.pdf	18:27:11	Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DraMariana_E1.pdf	24/05/2022 18:26:49	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DraViviane_E1.pdf	24/05/2022 18:26:27	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CartaAnuencia_DrVitor_E1.jpg	24/05/2022 18:26:07	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	LISTA_CENTROS_PARTICIPANTES_REGISTRO_PREJAK_v2_Emenda1_VLimpa.pdf	24/05/2022 18:24:39	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	LISTA_CENTROS_PARTICIPANTES_REGISTRO_PREJAK_v2_Emenda1_VMarcada.pdf	24/05/2022 18:23:47	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	TrocasCNPJ_CentrosParticipantes_E1_assinada1.pdf	24/05/2022 18:21:54	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_CONEP_PREJAK.pdf	13/02/2022 19:24:37	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFMG_REVISADO_com_DESTAQUE.pdf	13/02/2022 19:16:23	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UFMG_REVISADO.pdf	13/02/2022 19:15:49	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_PREJAK_Brasil_2021_REVISADO_com_DESTAQUE.pdf	13/02/2022 19:15:09	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_PREJAK_Brasil_2021_REVISADO.pdf	13/02/2022 19:14:30	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UNIFESP.pdf	03/09/2021 23:22:04	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFU.pdf	03/09/2021 23:17:57	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFTM.pdf	03/09/2021 23:17:26	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFPR.pdf	03/09/2021 23:17:01	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_UFMG.pdf	03/09/2021 23:16:39	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UFES.pdf	03/09/2021 23:16:14	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_UERJ.pdf	03/09/2021 23:15:26	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_Santa_Casa_RJ.	03/09/2021	Gilda Aparecida	Aceito

Outros	pdf	23:14:34	Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_IAMSP.pdf	03/09/2021 23:13:56	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_HU_Makhenzie.pdf	03/09/2021 23:13:35	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Hospital_Celso_Ramos.pdf	03/09/2021 23:13:05	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_anuencia_HGF.pdf	03/09/2021 23:12:25	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_HCPA.pdf	03/09/2021 23:11:53	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_de_Anuencia_Faculdade_Medicina_SJRP.pdf	03/09/2021 23:10:23	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Vander_Fernandes.pdf	03/09/2021 23:10:09	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_USP_Ribeirao_Preto.pdf	03/09/2021 23:09:52	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_USP.pdf	03/09/2021 23:07:18	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	CARTA_ANUENCIA_UFPE.pdf	03/09/2021 23:05:37	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_PUCRS.pdf	03/09/2021 23:05:16	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	APROVACAO_COEP_ARGENTINA_2.pdf	03/09/2021 22:48:14	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	APROVACAO_COEP_ARGENTINA.pdf	03/09/2021 22:47:44	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
Outros	Parecer_departamental_PREJAK.pdf	03/09/2021 22:41:03	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_APROVADO_CENTRO_COORDENADOR_ARGENTINA.pdf	03/09/2021 22:38:29	Gilda Aparecida Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

UFJF - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - MG

Continuação do Parecer: 5.786.351

JUIZ DE FORA, 30 de Novembro de 2022

Assinado por:
Valquiria Pereira de Medeiros
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina **CEP:** 36.036-110
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5167 **E-mail:** cep.hu@ufjf.br