KARINA ROSSI BONFIGLIOLI

**Rastreamento de tuberculose latente pré-terapia
anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide de
área endêmica**

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

Programa de: Ciências Médicas

Orientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

**SÃO PAULO
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Bonfiglioli, Karina Rossi

Rastreamento de tuberculose latente pré-terapia anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide de área endêmica / Karina Rossi Bonfiglioli. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infeciosos.

Orientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfã.

Descritores: 1.Tuberculose latente 2.Fator de necrose tumoral alfa 3.Teste tuberculínico 4.Isoniazida 5.Artrite reumatoide 6.Doenças endêmicas

USP/FM/DBD-371/14

“O importante não é ver o que ninguém viu,
mas sim pensar o que ninguém pensou
sobre algo que todo mundo vê”

Arthur Schopenhauer

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese aos meus pais, Telma e Rubens Bonfiglioli, meus maiores modelos profissionais e humanos. Sempre presentes, porto seguro e fonte inesgotável de amor e força. Graças a eles, em minha vida tenho muito mais o que agradecer do que pedir.

Ao meu noivo Licio Volpolini, pela imensa felicidade compartilhada. Pelo companheirismo, respeito e cuidado. Pelo amor genuíno e admiração mútua que se fortalecem a cada dia.

Aos meus irmãos Natália e Gustavo Bonfiglioli e meu cunhado Ivo Barreto, pelo carinho e apoio contínuos, por serem tão admiráveis em tão diferentes aspectos, e pelo privilégio de ter como irmãos pessoas que eu escolheria como melhores amigos.

Aos meus sobrinhos João e Alice, crianças iluminadas, pela alegria e brilho que trouxeram a nossa família.

Aos meus avós Jayme e Norma Rossi, Julieta e Rubens Atilio Bonfiglioli (*in memoriam*) pelo amor puro e incondicional.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a Eloisa Bonfá, por sua admirável capacidade de liderança, conciliação e realização. Pelo incentivo e paciência durante a elaboração dessa tese. Finalmente, agradeço pela forma firme, contudo generosa, com que norteia o crescimento da Disciplina de Reumatologia e cada um de seus integrantes, valorizando as virtudes individuais para construção de uma equipe brilhante.

À minha coorientadora Prof^a. Dr^a Ieda Maria Magalhães Laurindo, cuja paixão pelo estudo da Artrite Reumatoide e extrema habilidade no ensino e no cuidado dos pacientes me inspiraram a seguir seus passos. Sou muito grata pelo incentivo e a terei sempre como referência pessoal e profissional.

Aos meus queridos amigos do CEDMAC: Renata, Mariana, Fernando, Ana Luisa, Ana Cristina, Julio, Carla, Nádia, Clóvis, Luciana e Leandro, por todo o apoio e por tornarem a rotina de trabalho divertida e enriquecedora tanto no aspecto profissional quanto pessoal. Mais do que colegas de trabalho, são amigos para toda a vida.

Aos assistentes da Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, especialmente do Ambulatório de Artrite Reumatoide: Dr^a Ieda Maria Magalhães Laurindo, Dr Célio Roberto Gonçalves, Dr^a. Lissiane Guedes, Dr^a. Ana Cristina de Medeiros e Dr. Diogo Domiciano pela amizade, incentivo e conhecimentos compartilhados.

À toda minha família, pelo amor e incentivo contínuos e de importância ímpar ao longo de toda minha vida. Em especial meus tios Tania Tonucci, João Carlos Tonucci, Magdalena Bonfiglioli, Rogério Bonfiglioli, Diana Nunes e meus primos Daniel, Thais, Jessica, Sylvio e Lucas.

Aos meus mais presentes amigos: Luciana Sacilotto, Ana Cinthia Simioni, Renata Miossi, Fernanda Milanez, Victor Martins, Elisa Mendes, por todo o apoio e amizade não apenas ao longo da elaboração desse trabalho, mas desde o momento em que conheci cada um de vocês. Sua presença em minha vida é inestimável.

Aos colegas da residência de Reumatologia e de Clínica Médica, dos quais alguns tenho o privilégio de conviver ainda hoje, pelo período inesquecível de aprendizado e amizade.

Às secretárias da Reumatologia: Cristina, Cláudia, Iná, Marta e Mayra, pela disponibilidade e auxílio em todas as situações.

À todos os funcionários do CEDMAC, Equipe de Enfermagem e Secretárias, pelo trabalho competente que realizam e pela ótima convivência.

Aos pacientes, que são a base e o grande objetivo dessa pesquisa.

Agradecimentos Especiais

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo,
que aprovou e financiou a execução deste projeto, pela confiança que
dedica aos pesquisadores e à pesquisa científica.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	A Tuberculose e a Terapia Biológica com Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral Alfa (Anti-TNF)	4
2	OBJETIVO	7
3	MÉTODOS	9
3.1	População de Estudo	10
3.2	Desenho do Estudo	11
3.3	Análise Estatística	13
4	RESULTADOS.....	14
4.1	PPD Positivo <i>versus</i> Negativo	19
4.2	TBL, Repetição de PPD e Casos de TB.....	20
4.3	Toxicidade da Isoniazida	23
5	DISCUSSÃO	24
6	CONCLUSÃO	31
7	ANEXOS	33
8	REFERÊNCIAS.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	-	<i>American College of Rheumatology</i>
ALT	-	Alanina transaminase
Anti-TNF	-	Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa
AR	-	Artrite reumatoide
AST	-	Aspartato transaminase
CDCP	-	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DMARDS	-	<i>Disease modifying antirheumatic drugs</i>
EXP	-	Exposição prévia
FR	-	Fator reumatoide
IGRA	-	<i>Interferon gamma release assay</i>
INZ	-	Isoniazida
LSN	-	Limite superior da normalidade
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PBAAR	-	Pesquisa direta de bacilo álcool-ácido-resistente
PCR	-	<i>Polymerase chain reaction</i>
PPD	-	<i>Purified protein derivative</i>
RX	-	Radiografia de tórax
TB	-	Tuberculose
TBL	-	Tuberculose latente
TNF	-	Fator de necrose tumoral
T-SPOT [®]	-	<i>Enzyme - Linked Immunospot Assay</i>
TST	-	<i>Tuberculin skin test</i>
TT	-	Teste tuberculínico
TU	-	Unidades de tuberculina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação esquemática da formação do granuloma tuberculoso	5
Figura 2 -	Seguimento de 202 pacientes com AR rastreados para TBL antes do início do tratamento com anti-TNF.....	20

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Frequência de TT positivo entre 202 pacientes com AR antes do tratamento com anti-TNF16
- Gráfico 2 - Frequência dos critérios para diagnóstico de TBL (isolados e em associação) em 66 pacientes com Artrite Reumatoide e rastreamento positivo, antes do início do anti-TNF17
- Gráfico 3 - Frequência de história de contato (exposição) e anormalidades radiográficas, isolados ou em associação, em 22 pacientes com AR com TT negativo e rastreamento positivo para TBL18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos e clínicos dos pacientes com Artrite Reumatoide antes do tratamento com anti-TNF, de acordo com a positividade do TT	19
Tabela 2 -	Descrição dos casos de tuberculose	21
Tabela 3 -	Eventos adversos relacionados ao uso da Isoniazida	23

RESUMO

Bonfiglioli KR. Rastreamento de tuberculose latente pré-terapia anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide de área endêmica [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Recomendações para rastreamento de Tuberculoses Latente (TBL) em pacientes que receberão tratamento com antagonistas do TNF-alfa (anti-TNF) permanecem controversas para regiões endêmicas **Objetivo:** Esse estudo buscou demonstrar a eficácia em longo prazo do rastreamento e tratamento da TBL em pacientes portadores de Artrite Reumatoide (AR) recebendo anti-TNF. **Métodos:** 202 pacientes com AR, antes do início do anti-TNF, foram rastreados para TBL por meio do teste tuberculínico (TT), Radiografia de tórax (RX) e história de prévia de exposição à tuberculose (EXP). Todos os pacientes foram seguidos com intervalos de um a três meses. **Resultados:** 85 pacientes (42%) foram tratados com um único agente anti-TNF e 117 pacientes (58%) mudaram de anti-TNF uma ou duas vezes. O rastreamento para TBL foi positivo em 66 pacientes, 44 apresentaram TT positivo, 23 apresentavam história de exposição (EXP), e 14, alterações radiográficas (RX). EXP isoladamente foi responsável por 14 diagnósticos em pacientes TT negativos. Pacientes portadores de TBL receberam tratamento com Isoniazida (300 mg/dia por seis meses) e nenhum deles desenvolveu TB. Durante os seguimentos, o TT foi repetido em 51 pacientes. A conversão foi observada em cinco: três foram diagnosticados com TBL e dois com TB ativa (14 e 36 meses após receber terapia anti-TNF), sugerindo nova exposição a TB. **Conclusão:** O rastreamento e tratamento da TBL antes do início da terapia com anti-TNF é efetiva em regiões endêmicas, e reforça a relevância da história de contato com TB para o diagnóstico da TBL em pacientes com AR.

Descritores: Tuberculose latente. Fator de necrose tumoral alfa. Teste tuberculínico. Isoniazida. Artrite reumatoide. Doenças endêmicas.

SUMMARY

Bonfiglioli KR. *Latent tuberculosis screening before anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients from an endemic area* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Recommendations for screening of latent tuberculosis infection (LTBI) in patients eligible for anti-TNF agents remain unclear in endemic regions. **Objective:** This study aimed to evaluate the long-term efficacy of LTBI screening/treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving TNF blockers. **Design:** 202 RA patients were screened for LTBI prior to receiving anti-TNF treatment, by means of tuberculin skin test (TST), chest radiography (X-Ray), and history of tuberculosis exposure (EXP). All subjects were regularly followed at 1- to 3-month intervals. **Results:** Eighty-five patients (42%) were treated with a single anti-TNF agent, and 117 patients (58%) switched anti-TNF agents once or twice. LTBI screening was positive in 66 patients, 44 presented positive TST, 23 had a history of EXP, and 14, abnormal X-Ray. Exposure alone accounted for LTBI diagnosis in 14 patients with negative TSTs. LTBI patients were treated with Isoniazid (300 mg/day during six months) and none developed TB. During follow up, TST was repeated in 51 patients. Conversion was observed in five: three were diagnosed with LTBI and two with active TB (14 and 36 months after receiving anti-TNF therapy, suggesting new TB exposure). **Conclusion:** LTBI screening and treatment prior to anti-TNF treatment is effective in endemic areas and reinforces the relevance of contact history for diagnosing LTBI in RA patients.

Descriptors: Latent tuberculosis. Tumor necrosis factor-alpha. Tuberculin test. Isoniazid. Arthritis rheumatoid. Endemic diseases.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa que tem como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*. Acredita-se que este micro-organismo – também conhecido como bacilo de Koch – seja anterior ao próprio Homem, sucedendo formas elementares de vida microscópica. A interação com a espécie humana levou o agente infeccioso a desenvolver estratégias de adaptação ao novo hospedeiro, encontrando nos pulmões do ser humano um microecossistema favorável à sua sobrevivência. Um indivíduo infectado pode expelir até 3,5 milhões de bacilos da TB por dia, por meio de gotículas microscópicas que são eliminadas pela tosse, espirro ou processo da fala. Estas minúsculas partículas podem flutuar por um período de até oito horas, podendo ser aspiradas por outros indivíduos. Apenas 5% a 10% dos indivíduos expostos ao bacilo irão desenvolver a doença, e esse curso imprevisível está relacionado a diversos fatores, especialmente à susceptibilidade individual do hospedeiro (Bertolli Filho, 2001).

A doença permanece um desafio para a saúde pública brasileira e aos demais países em desenvolvimento. Em nível mundial, um terço da população já está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 22 países concentram 80% dos casos de TB do mundo. O Brasil ocupa o 16º lugar em número total de casos, e o 22º em coeficiente de incidência (número de casos por 100.000 habitantes).

Além disso, estima-se que ocorrem, anualmente, 1,7 milhões de óbitos por TB, e, destes, aproximadamente 98% nos países em desenvolvimento. O sexo masculino ainda é duas vezes mais acometido do que o feminino, sendo a maior incidência observada principalmente na faixa etária dos 40 aos 60 anos (Brasil, 2006 e 2014).

Nos últimos 10 anos, graças a uma ação efetiva e abrangente do Ministério da Saúde, houve uma queda de 20,4% no número de casos de TB no Brasil (de 44,4 para 34,4/100.000).

Com relação à tuberculose na sua forma latente, os dados sobre sua prevalência na população geral, no Brasil, são escassos e heterogêneos. Uma dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 1999, demonstrou a prevalência de positividade do Teste Tuberculínico (TT) em 372 indivíduos residentes na cidade de São Paulo, funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, divididos em três diferentes grupos de risco de exposição. Um dos grupos ($n = 133$), formado apenas por funcionários do setor administrativo, com baixo risco de exposição a TB, foi considerado como de risco comparável à população geral, e a positividade de TT foi de 58,3% nessa amostra (Souza, 1999). Resultados mais recentes obtidos na cidade de Fortaleza, CE, apresentaram menor incidência de positividade de TT na população geral (31%), a despeito da incidência local elevada de TB (Callado *et al.*, 2011).

1.1 A Tuberculose e a Terapia Biológica com Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral Alfa (Anti-TNF)

O advento da terapia biológica, inicialmente representada pelos anti-TNFs, significou um avanço sem precedentes no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias, como a Artrite Reumatoide (AR) (Woodrick e Ruderman, 2011). Entretanto, o uso dessa classe de medicamentos está associado a um risco de tuberculose ativa quatro a 25 vezes maior em relação a indivíduos em uso de drogas imunossupressoras tradicionais. Adicionalmente, muitos desses pacientes apresentam quadros de tuberculose grave, e não raramente, formas extrapulmonares e disseminadas (Keane *et al.*, 2001; Gómez-Reino *et al.*, 2003; Carmona *et al.*, 2003, Solovic *et al.*, 2010).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) é fundamental na manutenção da resposta imune, particularmente na preservação da integridade dos granulomas, que são unidades essenciais na contenção do *Mycobacterium tuberculosis* (Roach *et al.*, 2002; Ehlers, 2003; Kaufmann *et al.*, 2005; Scott e Kingsley, 2006; Barry *et al.*, 2009) (Figura 1). O TNF também ativa diretamente os macrófagos, que são responsáveis pela fagocitose dos patógenos (Bekker *et al.*, 2001). Em cerca de 90% dos indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*, a infecção permanece latente [Tuberculose Latente (TBL)], com o bacilo contido pelo granuloma. Em 5% a 10% dos casos, essa infecção latente pode evoluir para TB ativa, com maior risco nos primeiros cinco anos da exposição (Ehlers, 2003; Scott e Kingsley, 2006; Wallis, 2011). Pacientes imunossuprimidos podem apresentar um mecanismo ineficiente de contenção do bacilo, com maior risco de evolução para TB ativa (Ehlers, 2003; Wallis, 2011).

Figura 1 - Representação esquemática da formação do granuloma tuberculoso: a) granuloma caseoso clássico, encontrado na doença ativa e na infecção latente, composto de macrófagos, neutrófilos, linfócitos (T-CD4, T-CD8 e células B), eventualmente cercado de fibrose periférica. O centro desse tipo de granuloma é necrótico, composto provavelmente de macrófagos mortos e outras células. Essa área é hipóxica e a micobactéria pode ser encontrada nessa região, e eventualmente na área fibrótica externa; b) O granuloma não caseoso é observado na doença ativa e é composto primariamente de macrófagos e alguns linfócitos. A lesão pode ser observada em cobaias e camundongos, com maior quantidade de linfócitos. A micobactéria pode ser observada no interior dos macrófagos; c) Lesões fibróticas são observadas mais frequentemente na tuberculose latente, e em menor escala na doença ativa. É composta quase totalmente de fibroblastos, com poucos macrófagos. Embora seja possível obter cultura de micobactérias desse tipo de lesão, não está claro aonde o bacilo reside (provavelmente nos raros macrófagos da área fibrótica) [Fonte: Adaptado de Barry et al, 2009]

A maior possibilidade de reativação da tuberculose durante o tratamento com anti-TNF incitou a elaboração de diretrizes direcionadas ao rastreamento e tratamento da TBL antes do início da terapia biológica.

As diretrizes foram desenvolvidas localmente, apresentando variações influenciadas pela prevalência da doença e recursos disponíveis. As recomendações da Espanha, baseadas em métodos de rastreamento

semelhantes aos apresentados nesse protocolo (exceto por repetição do teste tuberculínico), apresentaram resultados favoráveis para uma população com baixa prevalência de TB (Gómez-Reino *et al.*, 2003; Carmona *et al.*, 2003; Carmona *et al.*, 2005; Gómez-Reino *et al.*, 2007). Entretanto, permaneceu a dúvida sobre qual seria o desempenho dessas estratégias em países endêmicos para TB.

Em 2003, a Revista Brasileira de Reumatologia publicou diretrizes locais para rastreamento de TBL em pacientes com AR candidatos a terapia anti-TNF (Mangini e de Melo, 2003), utilizando como base as recomendações já utilizadas para outros grupos de pacientes imunossuprimidos (vírus da imunodeficiência adquirida humana, transplantes de órgãos). (Brasil, 2002). A análise da performance dessas diretrizes é importante considerando-se a prevalência endêmica da tuberculose no Brasil, particularmente em São Paulo (53,2/100.000 habitantes em 2011) (Komatsu *et al.*, 2011; Brasil, 2011).

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia a longo prazo do rastreamento e tratamento da TBL, de acordo com as diretrizes brasileiras de 2003, em pacientes com AR recebendo anti-TNF.

3 MÉTODOS

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (número de identificação 1298-06) (Anexo A).

Todos os pacientes ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

3.1 População de Estudo

No período de janeiro de 2007 a dezembro de 2011, 202 pacientes com diagnóstico de AR segundo os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987 (Arnett *et al.*, 1987), tratados em um único centro, com medicamentos anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Etanercept) por pelo menos um mês, foram incluídos. Esses pacientes foram regularmente seguidos com intervalos de um a três meses seguindo a estratégia de controle estrito (*tight control*) da artrite reumatoide, com a possibilidade de visitas não agendadas conforme necessário (Grigor *et al.*, 2004).

3.2 Desenho do Estudo

Antes da administração do anti-TNF inicial, os pacientes foram submetidos ao rastreamento e tratamento de TBL de acordo com as recomendações brasileiras (Mangini e de Melo, 2003), que preconiza o tratamento com isoniazida (5 a 10 mg/kg na dose máxima de 300 mg/dia) por seis meses para pacientes que preenchem ao menos uma das seguintes condições:

- a) Resultado positivo de teste tuberculínico: igual ou maior a 5 mm;
- b) Sinais de contato prévio com TB (lesões fibróticas) na radiografia de tórax;
- c) História de exposição a TB ativa, definida por contato domiciliar ou ocupacional com pessoas conhecidamente portadoras de TB bacilífera, em qualquer momento da vida adulta (atividades ocupacionais de alto risco, como trabalho em hospitais, presídios ou instituições de internamento foram também consideradas como história de contato).

Pacientes com história de TB tratada não receberam quimioprofilaxia se o tratamento foi adequado, e se não houve evidência de nova exposição [pela história clínica de contato ou viragem de *Purified Protein Derivative* (PPD), em português proteína derivativa purificada]. Casos de suspeita de TB ativa ou alterações radiográficas duvidosas foram avaliados por especialista (pneumologista e/ou infectologista) para investigação.

O teste tuberculínico foi aplicado pelo método de Mantoux, utilizando-se 0,1 mL de PPD, o antígeno PPD RT23, que é equivalente a duas unidades de tuberculina (TU) e corresponde ao PPD-S - 5 TU (Brasil, 2011). Foi realizada aplicação intradérmica do antígeno na região volar do antebraço, com leitura do resultado (medida, em milímetros, do diâmetro transversal da induração cutânea) em 72 horas.

Os pacientes que preencheram ao menos um dos quesitos supracitados para TBL receberam Isoniazida 5 mg/kg/dia na dose máxima de 300 mg/dia por seis meses, de acordo com as recomendações nacionais e internacionais [*Centers for Disease Control and Prevention* (CDCP), 2000; Mangini e de Melo, 2003; Brasil, 2011]. O tratamento com anti-TNF nesses casos foi iniciado após, no mínimo, um mês de uso de Isoniazida.

Todos os pacientes receberam anti-TNFs nas doses padrão. Infliximab foi o mais amplamente utilizado (3-5 mg/kg intravenoso com intervalos de seis a oito semanas entre as aplicações), seguido do Adalimumab (40 mg subcutâneo com intervalo quinzenal) e Etanercept (50 mg subcutâneo com intervalo semanal).

Os seguintes dados dos pacientes incluídos foram sistematicamente registrados em protocolo eletrônico: gênero, idade, duração da AR, positividade do Fator Reumatoide (FR), rastreamento para TBL, história prévia de TB, tratamento da AR.

Durante o período de seguimento, o PPD foi repetido apenas em casos de suspeita clínica de TB ou em casos de interrupção prolongada (maior que 12 meses) e reinício do tratamento com anti-TNF. O diagnóstico de TB ativa, em pacientes sintomáticos, foi realizado com base nos seguintes achados:

- a) *Mycobacterium tuberculosis* isolado em qualquer tecido ou fluido, através de Pesquisa Direta de Bacilo Álcool-Ácido-Resistente (PBAAR), cultura microbiana específica ou pesquisa de antígenos bacterianos por técnica de *Polymerase Chain Reaction* (PCR);
- b) Diagnóstico presuntivo e tratamento para tuberculose ativa prescrito por pneumologista ou infectologista, mesmo sem a confirmação etiológica. Casos de tuberculose desenvolvidos após seis meses de interrupção do tratamento com anti-TNF não foram incluídos.

3.3 Análise Estatística

Média, mediana e proporções foram usadas para dados descritivos relativos aos pacientes, procedimentos de rastreamento de TBL e casos de tuberculose ativa. Teste -T e Wilcoxon foram usados para comparação de grupos com variáveis paramétricas e não paramétricas, respectivamente. Todos os testes foram bicaudados, com erro alfa de 0,05.

4 RESULTADOS

Os pacientes incluídos ($n = 202$) receberam anti-TNF no período de 2007 a 2011. A maioria era de mulheres (178 - 78%), com idade média de 52 (± 11) anos e tempo médio de doença de 15 (± 9) anos. Positividade do fator reumatoide foi observada em 157 (78%) dos pacientes.

Um total de 85 (42%) dos pacientes recebeu apenas um agente anti-TNF, enquanto 117 (58%) receberam um segundo (109) ou terceiro (8) anti-TNF. Foram analisados 349 tratamentos com anti-TNF, incluindo 181 (52%) com Infliximab, 93 (27%) com Adalimumab e 75 (21%) com Etanercept. A duração do tratamento variou de 30 a 2143 dias (média de $421,3 \pm 370,4$ dias).

Todos os 202 pacientes foram submetidos a rastreamento de TBL pelos métodos supracitados, e destes, 66 (33%) apresentaram rastreamento positivo. O achado mais frequente para diagnóstico de TBL foi o PPD positivo, em 44 de 66 pacientes (67%). Destes, a maioria apresentou forte reação ao teste tuberculínico, com medidas iguais ou maiores que 10 mm em 27 de 44 pacientes (61%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Frequência de TT positivo entre 202 pacientes com AR antes do tratamento com anti-TNF. Dados expressos em número (%)

Onde: AR = Artrite reumatoide; TNF = *Tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral); TT = Teste tuberculínico.

Exposição prévia a TB também foi bastante prevalente, observada em 23 dos 66 pacientes (35%), incluindo 17 (74%) casos de contado intradomiciliar. A maioria desses pacientes apresentava história remota de contato, com tempo médio de $17,3 \pm 14,7$ anos. Radiografia de tórax com imagem sequelar foi menos frequente, observada em 14/66 (21%) dos pacientes. A contribuição de cada variável para o diagnóstico de TBL está demonstrada no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Frequência dos critérios para diagnóstico de TBL (isolados e em associação) em 66 pacientes com Artrite Reumatoide e rastreamento positivo, antes do início do anti-TNF

Onde: TT = Teste tuberculínico; EXP = História de contato (exposição) a TB ativa, RX = Radiografia de tórax com achados sequelares típicos de TBL; AR = Artrite reumatoide; TNF = Fator de necrose tumoral.

A maioria dos pacientes (53 de 66, 80%) apresentou apenas uma das três variáveis necessárias para diagnóstico de TBL. Entre esse grupo, o PPD positivo foi o achado isolado mais prevalente, ocorrendo em 33 de 66 (50%) dos pacientes, seguido de Exposição Prévia (EXP) em 14 de 66 (21%) e alterações sequelares na Radiografia Torácica (RX) (6 de 66, 9%). A combinação de dois ou três fatores representou a minoria dos casos (Gráfico 2).

Entre os 22 pacientes com LTB com PPD negativo, a EXP foi o achado mais prevalente, presente em 14 indivíduos, seguido de RX em seis e a associação EXP e RX em dois pacientes (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Frequência de história de contato (exposição) e anormalidades radiográficas, isolados ou em associação, em 22 pacientes com AR com TT negativo e rastreamento positivo para TBL

Onde: TT = Teste tuberculínico, EXP = História de contato (exposição) a TB ativa, RX = Radiografia de tórax com achados sequelares típicos de TBL, AR = Artrite reumatoide.

Sete pacientes relataram história previa de TB tratada (variando de cinco a 30 anos antes do rastreamento para TBL), destes, dois receberam tratamento de TBL: um por apresentar PPD forte reator (15 mm) e outro por alterações radiológicas sugestivas de complexo primário. Um dos cinco pacientes remanescentes que não recebeu profilaxia apresentou tuberculose durante o seguimento.

4.1 PPD Positivo *versus* Negativo

As características demográficas e clínicas, incluindo corticoterapia e terapia imunossupressora empregada, foram comparáveis entre os 44 pacientes com PPD positivo e os 158 com PPD negativo ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos dos pacientes com Artrite Reumatoide antes do tratamento com anti-TNF, de acordo com a positividade do TT

Variáveis	Pacientes com AR N = 202	TT+ N = 44	TT - N = 158	p
Dados demográficos				
Gênero feminino	178 (88,1)	37 (84,1)	141 (89,2)	0,35
Idade (anos)	51,9 (11,4)	51,7 (9,9)	51,9 (12)	0,71
Duração da doença (anos)	15 (9,3)	13 (8,1)	16 (9,4)	0,09
FR Positivo	157 (77,7)	34 (77,3)	123 (77,8)	0,94
Tratamento				
Glicocorticoide (prednisona)	181 (89,6)	39 (88,6)	142 (88,9)	0,81
dose, mg/dia	9,9 (5,3)	9,1 (3,7)	10,1 (5,7)	0,57
≥ 15mg/dia	33 (16,3)	6 (13,6)	27 (17,1)	0,58
DMARDs	192 (95)	41 (93,2)	151 (95,6)	0,46
Metotrexate	140 (69,3)	27 (61,4)	113 (71,5)	0,20
dose média, mg/semana	20,6 (4,8)	21,4 (5,3)	20,4 (4,6)	0,17
Leflunomida	90 (44,6)	21 (47,7)	69 (43,7)	0,63
Hidroxicloroquina	74 (36,6)	15 (34,1)	59 (37,3)	0,69
Sulfassalazina	32 (15,8)	7 (15,9)	25 (15,8)	0,99

Dados expressos em número (%) e média (desvio padrão).

4.2 TBL, Repetição de PPD e Casos de TB

Os 66 pacientes com rastreamento positivo para TBL receberam isoniazida por seis meses, e nenhum deles desenvolveu tuberculose durante todo o tempo de seguimento. Os 136 pacientes remanescentes, com rastreamento negativo para TBL, não desenvolveram TB no primeiro ano de seguimento.

De acordo com o desenho do estudo, o PPD foi repetido apenas em caso de suspeita clínica de TB ($n = 10$) ou interrupção prolongada (> 12 meses) com reinício do tratamento anti-TNF ($n = 41$) (Figura 2).

Figura 2 - Seguimento de 202 pacientes com AR rastreados para TBL antes do início do tratamento com anti-TNF (*Isoniazida 5 mg/kg/dia até 300 mg/dia por seis meses). O anti-TNF foi iniciado após, pelo menos, um mês de tratamento de TBL

Três (6%) de 41 pacientes que foram submetidos a novo PPD por interrupção prolongada do anti-TNF apresentaram conversão do PPD apesar de não apresentarem história conhecida de novo contato ou sintomas sugestivos de TB. Descartada doença ativa, todos receberam tratamento de TBL conforme protocolo, e nenhum deles desenvolveu TB durante o seguimento.

Com relação aos 10 pacientes que repetiram o PPD por suspeita clínica de TB, apenas dois apresentaram conversão e foram subsequentemente diagnosticados e tratados, de forma presuntiva, como TB ativa (Tabela 2). As pacientes eram do sexo feminino e ambas receberam Infliximab e posteriormente Adalimumab.

Tabela 2 - Descrição dos casos de tuberculose

Casos	Idade	Sexo	Tempo aTNF	PPD inicial	PPD na suspeita	Sítio de infecção	Agente isolado
1	59	F	14 meses	0	20 mm	Eritema nodoso	Não
2	59	F	36 meses	4 mm	15 mm	Pulmonar	Não

Caso 1: Paciente do sexo feminino, 59 anos, desenvolveu eritema nodoso após 14 meses de terapia anti-TNF. Sem sintomas sistêmicos significativos. O PPD variou de zero para 20 mm. O *Mycobacterium tuberculosis* não foi isolado e o diagnóstico foi presuntivo, com resolução das lesões cutâneas após instituição da terapia antimicrobiana.

Caso 2: Paciente do sexo feminino, 59 anos, apresentou sintomas pulmonares (tosse e expectoração) após 36 meses de tratamento com anti-TNF. Referia TB tratada corretamente há 40 anos e, de acordo com o

protocolo, não recebeu profilaxia para TBL. Apresentava PPD inicial de 4 mm, que aumentou para 15 mm na ocasião dos sintomas. O *Mycobacterium tuberculosis* não foi isolado e o diagnóstico também foi presuntivo, houve melhora dos sintomas respiratórios após instituição do tratamento antimicrobiano.

O cálculo estimado de densidade de incidência de TB na presente amostra foi de 8,3 casos por 1000 pacientes/ano, com tempo de seguimento individual muito heterogêneo (média de $434,7 \pm 373,9$ dias ou $1,2 \pm 1,0$ ano). Essa incidência, embora muito superior à da população geral na cidade de São Paulo, que em 2001 foi de 53,2/100.000 habitantes (Brasil, 2011), agrega a soma de potenciais fatores de risco significativos, como a susceptibilidade da própria doença de base ou o uso concomitante e prolongado de imunossupressores e corticoide. Neste estudo não dispomos de um grupo controle pareado de pacientes portadores de AR sem anti-TNF, fator que impede uma conclusão definitiva com relação a diferenças na incidência. Ressaltamos, no entanto, que nessa amostra os dois casos de TB observados provavelmente não estiveram relacionados a falha de rastreamento e tratamento de TBL pois ocorreram após 14 meses de uso de anti-TNF.

4.3 Toxicidade da Isoniazida

Vinte e quatro pacientes (36,9%) apresentaram aumento das enzimas hepáticas [Aspartato Transaminase (AST) e/ou Alanina Transaminase (ALT)], mas apenas 10 (15,4%) atingiram níveis superiores a uma vez e meia o Limite Superior da Normalidade (LSN). Essa elevação foi persistente, porém estável em oito (12,3%) casos. Três pacientes (4,6%) apresentaram elevação de três vezes o LSN, com retorno aos valores normais após a suspensão da isoniazida em dois casos. No terceiro caso (1,5%) os valores elevaram-se mais de cinco vezes o LSN, porém apenas ao final do tratamento com isoniazida, sem necessidade de interrupção precoce. A toxicidade, neste caso, foi atribuída ao Infliximab, uma vez que a elevação de enzimas hepáticas ocorreu no período de indução do biológico.

Apenas um paciente (1,5%) apresentou sintomas gastrintestinais leves e autolimitados, atribuídos a isoniazida. Todos os pacientes completaram o esquema de seis meses prescrito, sob vigilância clínica rigorosa. Os dados estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 - Eventos adversos relacionados ao uso da Isoniazida

Efeito colateral	Pacientes n (%)
Aumento AST/ALT < 1,5 x LSN	24 (36,9%)
Aumento AST/ALT > 3x < 5x LSN	10 (15,4%)
Aumento AST/ALT > 5x LSN*	1 (1,5%)
Sintomas gastrointestinais**	1 (1,5%)

* no sexto mês de tratamento e atribuído ao Infliximabe;

**diarreia autolimitada sem necessidade de interrupção.

ALT = Alanina transaminase; AST = Aspartato transaminase; LSN = Limite superior da normalidade

5 DISCUSSÃO

O presente estudo realizou uma avaliação sistemática do protocolo de TBL em uma região endêmica, demonstrando sua utilidade e reforçando a importância de uma investigação cuidadosa contato com TB.

O bom desempenho desse protocolo no Brasil (Mangini e de Melo, 2003) foi similar aos propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCP, 2000) e as recomendações canadenses (Long *et al.*, 2007) e americanas (Singh *et al.*, 2012), particularmente em relação ao corte do PPD e aos achados radiográficos. Além disso, considerando-se o alto risco de exposição à tuberculose por tratar-se de um país endêmico (Wallis *et al.*, 2004), a possibilidade de contato foi meticulosamente examinada na anamnese, incluindo história presente e passada de contato domiciliar, condições socioeconômicas, laborais e ambientais.

Todos os pacientes recebendo anti-TNF por pelo menos um mês foram incluídos, considerando o alto risco de reativação de TBL durante os primeiros meses de tratamento (Dixon *et al.*, 2010; Solovic *et al.*, 2010; Woodrick e Ruderman, 2011; Wallis, 2011). Portanto, a baixa frequência de TB não pode ser explicada pela não inclusão desses casos. Além disso, a maioria dos pacientes incluídos nesse protocolo recebeu terapia anti-TNF com agentes monoclonais (Infliximab e Adalimumab), que sabidamente apresentam maior risco de reativação de TBL em comparação ao receptor

solúvel de TNF (Etanercept), portanto o tratamento escolhido não justifica a baixa incidência observada (Araujo *et al.*, 2008; Fuchs *et al.*, 2009; Solovic *et al.*, 2010; Wallis, 2011).

A reatividade ao PPD observada não pode ser atribuída à vacinação com BCG, considerando que no Brasil a vacinação é obrigatória ao nascimento, sem a recomendação de repetição subsequente (Brasil, 2002). Estudos demonstram que a reatividade ao PPD reduz significativamente após dois anos da imunização, enquanto nenhuma influência permanece após 10 anos (Chan *et al.*, 2008; Araujo *et al.*, 2008; Fuchs *et al.*, 2009). Em áreas endêmicas, um resultado de PPD positivo é mais provavelmente relacionado à exposição ao bacilo do que a vacinação. Nossos dados reforçam que o TT permanece como uma ferramenta útil para diagnóstico de TBL em regiões endêmicas (Brasil, 2002; Gómez-Reino *et al.*, 2007; Fuchs *et al.*, 2009; Solovic *et al.*, 2010; Brasil, 2011). Utilizando uma abordagem diferente para o rastreamento da TBL baseado em TST, *Enzyme - Linked Immunospot Assay* (T-SPOT[®]), radiografia de tórax e história prévia de tratamento de tuberculose, o estudo de Jung *et al.* (2012) sugeriu que o T-SPOT[®] pode ter uma vantagem adicional para identificar pacientes de risco. Entretanto, a baixa amostragem de pacientes com AR, uma doença em que a anergia representa uma questão relevante na interpretação dos testes de rastreamento, impossibilitam uma conclusão definitiva sobre a estratégia referida nesse subgrupo de pacientes (Coaccioli *et al.*, 2000; Laurindo *et al.*, 2004). Embora um estudo nacional sugira que o T-SPOT[®], por sua alta especificidade e valor preditivo negativo, possa ter um papel complementar no diagnóstico de TBL em AR especialmente nos casos

de TT negativo (Marques *et al.*, 2009) a relação custo/benefício e a exata sensibilidade e acurácia diagnóstica da utilização de testes baseados na quantificação de Interferon gama [*Interferon Gamma Release Assay* (IGRA)] ainda não são plenamente estabelecidas em países endêmicos (Gómez-Reino *et al.*, 2007, Brasil, 2011, Boyd *et al.*, 2011, Bertalesi *et al.*, 2013). Em uma região com baixa prevalência de TB, Bertalesi *et al.* (2009) demonstraram que o IGRA foi efetivo no diagnóstico de TBL. Entretanto, os autores observaram que a positividade do IGRA e também do PPD estavam relacionadas de forma semelhante aos fatores de risco tradicionais para TB (história de exposição). Adicionalmente, em pacientes com AR, a positividade do PPD (17,4%) foi comparável a do IGRA (13,4%) (Bertalesi *et al.*, 2009).

Nossa abordagem avaliou diretamente a história de exposição a TB por fornecer um diagnóstico presuntivo de TBL independente do resultado do PPD, particularmente em um país endêmico. A história de contato, isoladamente, correspondeu a 21% dos diagnósticos de TBL (14 pacientes em 66). Embora não seja possível excluir a possibilidade de alguns pacientes terem recebido desnecessariamente o tratamento para TBL, optamos, deliberadamente, por um limiar baixo para o rastreamento (qualquer exposição a TB na idade adulta) especialmente em função da anergia ao PPD observada em pacientes com artrite reumatoide (Emery *et al.*, 1984; Paimela *et al.*, 1990; Laurindo *et al.*, 2004; Boyd *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2013), como ainda pela alta prevalência regional de TB e possibilidade contínua de reexposição. Em menor proporção, a radiografia de tórax também contribuiu para o diagnóstico de TBL, respondendo isoladamente por 9% dos casos.

Observamos uma alta frequência de PPD negativo, inesperada para uma região com alta prevalência de TB. Esse achado pode ser atribuído a anergia ao PPD em pacientes com Artrite Reumatoide, previamente discutida (Emery *et al.*, 1984; Paimela *et al.*, 1990; Laurindo *et al.*, 2004; Boyd *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2013). Provavelmente não houve influência das medicações imunossupressoras concomitantes, uma vez que não foram observadas diferenças significativas nas medicações utilizadas em pacientes reatores e não reatores ao PPD, similarmente a estudos prévios (Emery *et al.*, 1984; Paimela *et al.*, 1990) (Tabela 1). Apenas uma pequena porcentagem dos pacientes estava utilizando doses de prednisona maiores ou iguais a 15 mg/dia (posologia deletéria para a reatividade ao PPD) (Dixon *et al.*, 2010; Brasil, 2011).

O PPD é um procedimento padrão amplamente difundido no Brasil, e o treinamento padronizado dos profissionais de saúde, bem como a distribuição do antígeno tuberculínico e de materiais educativos, é realizada pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2002 e 2011). Dessa forma, é improvável que a alta frequência de resultados negativos seja relacionada a questões técnicas do procedimento. Além disso, a baixa prevalência de TT positivo descrita (22%) é similar aos dados observados em um estudo prévio de nosso grupo, bem como a resultados apresentados no Peru (Coaccioli *et al.*, 2000, Ponce de León *et al.*, 2005). Outro estudo brasileiro apresentou uma casuística ainda mais baixa de TT positivo, tanto na população geral como em pacientes com AR. Apesar de uma diferença inesperada em relação aos pacientes da nossa amostra, esse

estudo também confirmou uma menor prevalência de TT positivo no grupo AR em relação aos controles, reafirmando o papel da própria doença como fator independente de baixa reatividade ao PPD (Callado *et al.*, 2011).

As diretrizes brasileiras não apresentam recomendações específicas com relação à necessidade de repetição do PPD durante o tratamento com anti-TNF (CDCP, 2000; Mangini e de Melo, 2003). Nenhum benefício adicional seria obtido com a repetição rotineira de PPD no presente estudo, visto que a maioria dos pacientes seria retestada desnecessariamente. Os indivíduos em uso de anti-TNF que apresentam TB frequentemente evoluem com formas graves, clinicamente manifestas e devido a imunossupressão do tratamento podem apresentar PPD negativo mesmo com TB ativa (Mangini e de Melo, 2003; Wallis *et al.*, 2004; Solovic *et al.*, 2010; Dixon *et al.*, 2010). Em contrapartida, com a interrupção prolongada do biológico, a resposta imune dependente de TNF é reestabelecida e o paciente pode desenvolver formas latentes de infecção, como observado em três casos de nossa amostra.

A duração do tratamento e uso de diferentes antimicrobianos para o tratamento da TBL permanecem controversos. As recomendações nacionais preconizam seis meses de tratamento com isoniazida, considerando não somente a eficácia desse regime, mas também a aderência medicamentosa, perfil de efeitos colaterais e relação custo/benefício (Gómez-Reino *et al.*, 2007; Brasil, 2011).

Nossos resultados demonstraram que esse protocolo de vigilância foi adequado para pacientes com AR residentes em área endêmica, visto que apenas dois diagnósticos presuntivos de TB ativa foram realizados durante o período de seguimento (1% do total de pacientes),

Em síntese, uma vigilância clínica cuidadosa é essencial durante o tratamento de pacientes portadores de AR com anti-TNF. Nossos dados reforçam a importância de se investigar meticulosamente a história de contato com TB, bem como as indicações específicas, guiadas por critérios clínicos, para repetição do PPD durante o tratamento.

6 CONCLUSÃO

A estratégia combinada para rastreamento de TBL com PPD, Radiografia e tórax e história de contato, mesmo sem o IGRA, resultou em um nível aceitável de incidência de TB em pacientes com AR provenientes de área endêmica recebendo anti-TNF. Ressaltamos a importância de se investigar meticulosamente a história de contato com TB para o diagnóstico da TBL em pacientes com AR.

7 ANEXOS

Anexo A - Protocolo de Aprovação do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 17/01/2007, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 1298/06, intitulado: **"IMPLANTAÇÃO DE CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAÇÃO DE ALTO CUSTO (CEMDIMAC)"** apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisadores Responsáveis: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá,
Evandro Ararigbóia Rivitti, Paulo Lotufo,
Ieda Maria Magalhães Laurindo, Sérgio
Candido Kowalski

CAPPesq, 17 de janeiro de 2007.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº
 APTO:
 BAIRRO:..... CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA IMPLANTAÇÃO DE CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAÇÃO DE ALTO CUSTO**

PESQUISADOR: Profa. Dra. Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Médica – Disciplina de Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIORISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: total 60 meses**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:**

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa – você está sendo convidado para participar de um protocolo de 5 anos de duração para estudar como a sua doença e várias substâncias de seu corpo se comportam antes, durante e após o tratamento com a(s) medicação(ões) que você vai receber no Centro Multidisciplinar de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEMDIMAC) do

Hospital das Clínicas da FMUSP. Durante esses 5 anos, vamos ver se sua doença ficou controlada (ou seja, se você não sente mais dores nem inchaço nas juntas), se apareceram deformidades ou se suas juntas ficaram diferentes, se houve lesão das juntas ou do osso. Vamos estudar também se existiu(ram) alguma(s) característica(s) de sua doença ou de substâncias do seu sangue logo no começo do tratamento ou durante o tratamento, que mostrariam como seria a resposta da sua doença ao(s) tratamento(s) recebido(s) , ou seja, se seria uma doença boa de tratar ou não com esses medicamentos. Com isso poderemos tratar melhor as pessoas que tenham a mesma doença e indicar com mais precisão para outras pessoas o tipo de remédio que você veio receber aqui. Com isso, poderemos impedir que a doença se torne mais grave em outras pessoas.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais – você será atendido de acordo com a rotina do CEMDIMAC do Hospital das Clínicas da FMUSP. O médico responsável pelo seu tratamento continuará sendo o médico que o encaminhou para receber o imunobiológico, ou seja, esse novo tratamento: ele checará seus exames, orientará seu tratamento e o acompanhará em caso de complicações. Você receberá esse novo tratamento, na veia, ou seja, por infusão, ou então, embaixo da pele, por uma pequena injeção, o que chamamos de aplicação por via subcutânea (igual a uma aplicação de insulina em paciente com diabetes). No CEMDIMAC, será realizada contagem de articulações dolorosas (doídas) e edemaciadas (inchadas) e serão feitos questionários sobre sua qualidade de vida e limitações pela doença. Serão colhidos exames de sangue antes da primeira infusão e a em períodos de 2 a 3 meses de intervalo. Esses exames necessitarão da coleta de um pouco de sangue (20mL – menos que uma xícara de café). Eles não serão utilizados para acompanhamento de efeitos colaterais individuais, ou seja, de efeitos desagradáveis ou problemas que possam surgir com o tratamento, e não serão vistos pelo médico do CEMDIMAC antes das infusões. Serão colhidos somente para fins de estudo. Parte deste sangue será guardado para estudo de marcadores, ou seja, testes para substâncias que poderão indicar que tipo de paciente responde melhor a esse tipo de remédio, que tipo de paciente tem mais risco de ter efeitos colaterais, ou testes para substâncias que poderão ajudar os médicos a entender melhor o funcionamento da sua doença no corpo em resposta a esses tratamentos. Seu sangue também será usado para estudar a resposta das células de seu corpo a diferentes agentes, incluindo organismos que poderão vir a causar doenças durante seu tratamento pelo efeito de diminuição da imunidade provocado pelo(s) remédio(s). Também vamos guardar parte de seu sangue (DNA) para estudar se existem marcadores da sua doença, da gravidade da sua doença ou da possibilidade de marcadores de resposta de sua doença à medicação. Ou seja, da mesma maneira que no DNA existem marcadores que mostram se uma criança é ou não filha de um casal, existem marcadores para doença, ou seja, que podem mostrar se a pessoa tem uma chance maior de ter uma doença, que tipo de doença é, se esta doença será mais grave ou se responderá aos remédios. Tudo que será estudado no seu sangue é em relação à sua doença, para entender melhor a doença e melhor tratá-la. No início do tratamento e anualmente, será preciso realizar radiografias de suas articulações, para ver a progressão da doença, bem como exames de ultrassonografia e ressonância magnética. Não há procedimentos, exames ou remédios experimentais, não se aplicará em você nada além do que foi proposto pelo seu médico, de acordo com as recomendações do(s) fabricante(s) do(s) remédio(s) do(s) qual(is) você fará uso. Lembre-se de que todos os exames que

forem feitos neste centro são para fins de pesquisa. Os exames e o acompanhamento da sua doença individualmente serão feitos e checados pelo seu médico.

3. Desconfortos e riscos esperados – desconforto levíssimo relativo à necessidade coleta de sangue por punção venosa, ou seja, risco de formar um hematoma ou mancha roxa no lugar da picada para retirada de pequena quantidade de sangue para os exames. Entretanto, o sangue será colhido exatamente da mesma punção que será feita para que você possa receber a medicação se for medicação na veia. Se a sua medicação for de aplicação sob a pele, necessitará de uma punção venosa adicional antes do início do tratamento e a cada 2 a 3 meses. Risco referente à radiação das radiografias e ressonância magnética. Exames de ultrassonografia não conferem riscos.

4. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo – não se aplica.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Você terá acesso a qualquer momento a todas informações relacionadas ao estudo, que poderão também ser relatadas ao seu médico. Os médicos do CEMDIMAC e demais membros da equipe estarão disponíveis para responder a suas dúvidas.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. Sua participação neste estudo é voluntária. A qualquer momento seu consentimento poderá ser retirado. Não haverá qualquer prejuízo para o seu tratamento aqui no hospital. Você continuará a receber o tratamento, mesmo que não queira participar do protocolo de estudo. Se decidir sair do estudo não precisa declarar o motivo.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Todos os dados referentes a você e seu tratamento são confidenciais, somente o médico do CEMDIMAC e sua equipe sabem que você estará participando deste estudo. Se o estudo for publicado, você não será identificado pelo nome.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. Os recursos do Hospital das Clínicas estarão disponíveis para qualquer assistência a sua saúde por problemas relacionados à pesquisa, devendo entrar em contato com o Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas. Entretanto, a responsabilidade de acompanhamento e tratamento dos efeitos colaterais inerentes ao uso da(s) medicação(ões) não observados durante o tempo em que você estiver no CEMDIMAC será do médico que prescreveu o(s) medicamento(s).

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. Não se aplica. O tratamento é indicado pelo médico assistente do paciente e autorizado de acordo com as normas do SUS para dispensação de imunobiológicos. Não é experimental – rotina do Hospital.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá - 3061-7492, 3061-7490, Dr. Jozélio Freire de Carvalho, Ieda Maria Magalhães Laurindo, Sérgio Candido Kowalski, Ana Cristina de Medeiros, Carla Gonçalves - 3061-7200, 3069-6384, 3061-7492, Julio César Bertacini.

Em caso de questões quanto à ética da pesquisa ou dos seus direitos como paciente, favor dirigir-se à CAPPESQ. Tel: 3069-6642

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

Assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

8 REFERÊNCIAS

Araujo Z, de Waard JH, de Larrea C F, Borges R, Convit J. The effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on tuberculin reactivity in indigenous children from communities with high prevalence of tuberculosis. *Vaccine*. 2008; 26(44):5575-81.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3):315-24.

Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, Schnappinger D, Wilkinson RJ, Young D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nature Rev Microbiology*. 2009; 7(12):845-55.

Bekker LG, Freeman S, Murray PJ, Ryffel B, Kaplan G. TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol*. 2001; 166(11):6728-34.

Bertalesi F, Goletti D, Spinicci M, Cavallo A, Attala L, Mencarini J, Fiori G, Li Gobbi F, Mantella A, Benucci M, Prignano F, Pimpinelli N, Matucci Cerinic M, Girardi E, Bartoloni A. Serial QuantiFERON TB- Gold in-tube testing during LTBI therapy in candidates for TNFi treatment. *J Infect.* 2013; 66(4):346-56.

Bertalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, Tortoli E, Mantella A, Benucci M, Girardi E, Cerinic MM, Bartoloni A. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009; 33(3):586-93.

Bertolli Filho C. *História social da tuberculose e do tuberculoso: 1900-1950* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2001. 248p. Antropologia & Saúde collection. Disponível em: <<http://static.scielo.org/scielobooks/4/pdf/bertolli-9788575412886.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2013.

Boyd AE, Ashcroft A, Lipman M, Bothamley GH. Limited added value of T-SPOT.TB blood test in diagnosing active TB: a prospective Bayesian analysis. *J Infect.* 2011; 62(6):456-61.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica*. 6. ed. rev. e ampl. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_controle_tuberculose.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2012.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf>. Acesso em: 30 set. 2012.

Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. *Boletim Epidemiológico*. 2014; 44(2):1-13.

Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. *Plano estratégico para controle da tuberculose no Brasil, 2007-2015*. 2006. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=927&Itemid=614>. Acesso em: 29 ago. 2012.

Callado MRM, Lima JRC, Nobre CA, Vieira WP. Baixa prevalência de PPD reativo prévia ao uso de infliximabe: estudo comparativo em população amostral do Hospital Geral de Fortaleza. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(1):40-52.

Carmona L, Gómez-Reino J, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, Carreño L, Figueroa M; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6):1766-72.

Carmona L, Hernández-García C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R; EMECAR Study Group. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(7):1436-9.

Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep*. 2000; 49(RR-6):1-51.

Chan PC, Chang LY, Wu YC, Lu CY, Kuo HS, Lee CY, Huang LM, Chen CJ. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12(12):1401-6.

Coaccioli S, Di Cato L, Marioli D, Patucchi E, Pizzuti C, Ponteggia M, Puxeddu A. Impaired cutaneous cell-mediated immunity in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Panminerva Med*. 2000; 42(4): 263-6.

Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; B S R B R Control Centre Consortium, Symmons DP; BSR Biologics Register. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3):522-8.

Ehlers S. Role of tumour necrosis factor (TNF) in host defense against tuberculosis: implications for immunotherapies targeting TNF. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62(Suppl II): ii37-42.

Emery P, Panayi G, Symmons D, Brown G. Mechanisms of depressed delayed-type hypersensitivity in rheumatoid arthritis: the role of protein energy malnutrition. *Ann Rheum Dis*. 1984; 43(3):430-4.

Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-alpha inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2009; 28(2):167-72.

Gómez-Reino J, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(5):756-61.

Gómez-Reino J, Carmona L, Valverde V R, Mola EM, Montero MD, Biobadaser Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(8):2122-7.

Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364(9430):263-9.

Jung YJ, Lyu J, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Yang SK, Byeon JS, Kim KJ, Ye BD, Lee KH, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Combined use of a TST and the T-SPOT[®].TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF- α treatment. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(10):13006.

Kaufmann S H, Cole S T, Mizrahi V, Rubin E, Nathan C. Mycobacterium tuberculosis and the host response. *J Exp Med*. 2005; 201(11):1693-7.

Keane J, Gershon S, Wise R P, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001; 345(15):1098-104.

Kim JH, Cho SK, Han M, Choi CB, Kim TH, Jun JB, Bae SC, Yoo DH, Sung YK. Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB Gold in tube test and the tuberculin Skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42(4):424-32.

Komatsu NK, Lemos RRG, Figueiredo SM. *Programa de controle de tuberculose do Estado de São Paulo*. Boletim TB 2011. Disponível em: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/boletim_tuberculose_2011_1335464303.pdf>. Acesso em: 12 ago. 2012.

Laurindo IMM, Seiscento M, Bombardia S, Souza TNL, Eluf Neto J, Radu AS *et al*. *Diagnosis of latent tuberculosis in rheumatoid arthritis (RA) patients: tuberculin test (PPD) assessment*. EULAR 2004, Rheumatoid arthritis clinical aspects [THU0235]. Disponível em: <<http://www.abstracts2view.com/eular/sessionindex.php?session=2004374&day=2004>>. Acesso em: 12 ago. 2012.

Long R, Ellis E, Elwood K (Eds.). *Canadian tuberculosis standards*. 6th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2007. Disponível em: <http://www.lung.ca/cts-sct/pdf/tbstand07_e.pdf>. Acesso em 12 set. 2012.

Mangini C, de Melo FAF. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol.* 2003; 43(6):XI-XV.

Marques CDL, Duarte ALB, Lorena VMB, Souza JR, Souza WV, Gomes YM, Carvalho EMF. Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2009; 30(1):57-62.

Paimela L, Johansson-Stephansson E A, Koskimies S, Leirisalo-Repo M. Depressed cutaneous cell-mediated immunity in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1990; 8(5):433-7.

Ponce de León D, Cevedo-Vasquez E, Sánchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, Pastor C, Harrison J, Sánchez-Schwartz C. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(9):1360-1.

Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol.* 2002; 168(9):4620-7.

Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2006; 355(7):704-12.

Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkmann ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 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 Res (Hoboken)*. 2012; 64(5):625-39.

Solovic I, Sester M, Gomez-Reino J, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinc EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010; 36(5): 1185-206.

Souza TNL. *Avaliação da prevalência de infecção por Mycobacterium tuberculosis entre os profissionais de saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. 1999. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(9):1261-5.

Wallis RS. Biologics and infections: lessons from tumor necrosis factor blocking agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2011; 25(4):895-910.

Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7(11):639-52.