



UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA – UNEB
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – PPGFARMA

Flora Maria Lorenzo Fortes

TUBERCULOSE ATIVA EM PACIENTES COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL SOB TRATAMENTO, EM UMA REGIÃO
ENDÊMICA DO NORDESTE DO BRASIL, NA AMÉRICA LATINA

Salvador

2020

Flora Maria Lorenzo Fortes

**TUBERCULOSE ATIVA EM PACIENTES COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL SOB TRATAMENTO, EM UMA REGIÃO
ENDÊMICA DO NORDESTE DO BRASIL, NA AMÉRICA LATINA**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação *Stricto Sensu* Em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA), da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Genoile Oliveira Santana
Silva

Co-Orientador: Prof. Dr. Ney Boa-Sorte

Linha de Pesquisa: Linha 02 – Avaliação de
Fármacos, Biomarcadores e Produtos Naturais
e Sintéticos

Salvador

2020

FICHA CATALOGRÁFICA
Sistema de Bibliotecas da UNEB
Dados fornecidos pelo autor

F738t

Fortes, Flora Maria Lorenzo

Tuberculose ativa em pacientes com doença inflamatória intestinal sob tratamento, em região endêmica do nordeste do Brasil, na América Latina / Flora Maria Lorenzo Fortes.-- Salvador, 2020.
102 fls.

Orientador(a): Dra. Genoile Oliveira Santana Silva.

Coorientador(a): Dr. Ney Cristian Amaral Boa Sorte.

Inclui Referências

Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade do Estado da Bahia. Departamento de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGFARMA, Câmpus I. 2020.

1.Doença Inflamatória intestinal. 2.Tuberculose. 3.Anti TNF alfa.

4.Doença de Crohn. 5.Retocolite ulcerativa.

CDD: 615

FOLHA DE APROVAÇÃO
" TUBERCULOSE ATIVA EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL
SOB TRATAMENTO, EM UMA REGIÃO ENDÊMICA DO NORDESTE DO BRASIL, NA
AMÉRICA LATINA "

FLORA MARIA LORENZO FORTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas – PPGFARMA, em 4 de agosto de 2020, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Estado da Bahia, conforme avaliação da Banca Examinadora:

Genoile Oliveira Santana Silva
Professor(a) Dr.(a) GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA
Orientador(a) Presidente – PPGFARMA/UNEB
Doutorado em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia

Neey Boia Sorte
Professor(a) Dr.(a) NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE
Examinador(a) Coorientador – PPGFARMA/UNEB
Doutorado em Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia

Anibal de Freitas Santos Junior
Professor(a) Dr.(a) ANIBAL DE FREITAS SANTOS JUNIOR
Examinador(a) Interno – PPGFARMA/UNEB
Doutorado em Química
Universidade Federal da Bahia

Raquel Rocha dos Santos
Professor(a) Dr.(a) RAQUEL ROCHA DOS SANTOS
Examinador(a) Externo – PPGANS/UFBA
Doutorado em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia

Dedicatória

"Aos meus pais, meu marido e meu
José, por todo amor, apoio e
compreensão"

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por toda graça alcançada e a São Judas Tadeu por sempre interceder junto ao pai pelos meus pedidos e necessidades, pela fé que me move, me impulsionando sempre a enfrentar e realizar meus sonhos.

Aos meus pais, Marco e Carmem, e irmãos, Marco Filho e Rafael, por todo investimento amoroso, financeiro, energético, por sempre acreditarem em mim e me incentivarem em ser uma pessoa melhor e uma profissional de excelência.

Ao meu marido Fernando e nosso amor José, pela parceria, compreensão e paciência. O amor de vocês me faz querer ser cada vez melhor.

A minha querida orientadora, Profa. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva, por ser a maior incentivadora de suas pupilas, pelo apoio, pelas palavras certas, na hora certa, por acreditar e apostar em mim. A medicina baiana tem sorte de ter uma profissional como você.

Aos meus professores do curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas (PPGFARMA/UNEB) por todo aprendizado compartilhado, por ajudarem no meu amadurecimento e crescimento profissional.

Aos meus colegas do curso de mestrado por deixarem as aulas mais leves e divertidas, sem perder o foco no aprendizado.

Aos estudantes da UNEB por toda ajuda e parceria e ao PIBIC, CNPq, Fapesb e PICIN/UNEB.

A toda equipe e aos pacientes de doença inflamatória intestinal do Hospital Geral Roberto Santos, por dividirem um pouco da vida de vocês, me permitindo aprender cada vez mais e buscar melhorias na assistência.

RESUMO

Fortes, F. M. L. **Tuberculose Ativa em Pacientes com Doença Inflamatória Intestinal sob Tratamento, em uma Região Endêmica do Nordeste do Brasil, na América Latina.** Dissertação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Salvador: Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia, 2020; 102p.

Introdução: A doença inflamatória intestinal (DII) tem maior incidência e prevalência nos países desenvolvidos. A terapia com o anti fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) para o tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas levou a um melhor prognóstico e qualidade de vida para esses pacientes. A tuberculose é uma doença infecciosa muito comum no Brasil, sendo considerada um grave problema de saúde pública. Devido à provável associação entre a terapia anti-TNF α e o desenvolvimento de TB ativa, alguns estudos foram realizados com o intuito de avaliar essa associação. No entanto, estudos no Brasil e na América Latina sobre o desenvolvimento de TB ativa em pacientes com DII em tratamento são escassos.

Objetivo: Avaliar o risco de tuberculose ativa e possíveis variáveis associadas em pacientes com DII sob tratamento em área endêmica do nordeste do Brasil, na América Latina. **Materiais e Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, incluindo pacientes com DII acompanhados em um centro de referência em Salvador, Bahia. Um questionário padrão, estruturado, foi preenchido com revisão de prontuários e entrevista, incluindo variáveis demográficas (sexo, idade); tipo de DII, aspectos clínicos da DII; história de TB ativa durante o tratamento; características e evolução da TB ativa; triagem e resultados iniciais e, quanto tempo após o início do anti-TNF α , a TB ativa foi desenvolvida. **Resultados:** Foram avaliados 301 pacientes com DII, 186 (61,8%) com retocolite ulcerativa e 115 (38,2%) com doença de Crohn. A média de idade (DP) foi de 45,8 ($\pm$ 15,0) anos. Houve alta frequência de mulheres (62,5%) e de área urbana (82,7%). A terapia com imunossuppressores, especificamente azatioprina, anti-TNF α e a combinação desses dois fármacos, associou-se a um maior risco de incidência de tuberculose ativa, com risco relativo de 5,85 (1,20 - 28,48); 3,93 (1,01 - 15,29) e 9,03 (2,38 - 34,28), respectivamente. A análise multivariada reforçou, consistentemente, que a terapia com bloqueadores do TNF α e com azatioprina aumentou significativamente o risco relativo de desenvolver TB ativa, em comparação com outros tratamentos. Quatro modelos multivariáveis foram avaliados e, em todos, o uso de bloqueadores do TNF α isoladamente ou em combinação com azatioprina foram fatores de risco importantes para a incidência de tuberculose ativa. De fato, quando ajustado para sexo, idade, tipo de DII e TB latente, o anti-TNF α com azatioprina aumentou, consistentemente, o risco relativo para 17,8 vezes mais que o tratamento convencional (IC95%: 5,91 - 53,67; p <0,001). **Considerações Finais:** o tratamento com anti-TNF α , azatioprina e a associação desses dois medicamentos aumentou, significativamente, o risco de TB ativa em pacientes com DII em uma área endêmica do nordeste do Brasil, na América Latina. Este risco aumentou quando o anti-TNF α foi combinado com a azatioprina. A TB tardia, diagnosticada 3 meses após o início do anti-TNF α , foi a mais frequente, sugerindo uma nova infecção por TB.

Palavras-chave: doença inflamatória intestinal; doença de Crohn; retocolite ulcerativa; tuberculose; anti-TNF.

ABSTRACT

Fortes, F. M. L. **Active Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease under Treatment, in an Endemic Region of Northeast Brazil, in Latin America.** Master's Dissertation in Pharmaceutical Sciences. Salvador: Department of Life Sciences, Bahia State University, 2019; 102p.

Introduction: Inflammatory bowel disease (IBD) has a higher incidence and prevalence in developed countries. Anti tumor necrosis factor alfa (anti-TNF α) therapy for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases has led to a better prognosis and quality of life for these patients. Tuberculosis is a very common infectious disease in Brazil and is considered a serious public health problem. Due to the probable association between anti-TNF α therapy and the development of active TB, several studies have been carried out to evaluate this association. However, studies in Brazil and Latin America on the development of active TB in patients with IBD undergoing treatment are scarce. **Objectives:** The aim of the study is to evaluate the risk of active tuberculosis and possible associated variables in IBD patients under treatment from an endemic region of northeast Brazil, in Latin America. **Method and Material:** retrospective cohort study including IBD patients followed up at a referral center in Salvador, Bahia, Brazil. A standard questionnaire was filled with medical records review and interview included demography variable (sex, age); type of IBD, clinical aspects of IBD disease; history of active TB during treatment; active TB characteristics and evolution; initial screening and results and how long after the start of anti-TNF TB was developed. **Results:** A total of 301 IBD patients were evaluated, 186 (61.8%) with ulcerative colitis and 115 (38.2%) with Crohn's disease. The mean (SD) age was 45.8 ($\pm$ 15.0) years. There was a high frequency of females (62.5%) and from urban area (82.7%). Therapy with immunosuppressants, specifically azathioprine, anti-TNF α and the combination of these two drugs were associated with a higher risk of active tuberculosis incidence, with relative risk crude of 5.85 (1.20 - 28.48); 3.93 (1.01 - 15.29) and 9.03 (2.38 - 34.28), respectively. Multivariate analysis reinforces, consistently, that therapy with TNF α blockers and azathioprine significantly increased the relative risk of developing active TB comparing to other treatments. Four multivariable models were evaluated and in all of them the use of TNF α blockers alone or in combination with azathioprine were important risk factors for the incidence of active tuberculosis. In fact, when adjusted for sex, age, type of IBD and latent TB, anti-TNF α with azathioprine increases consistently the relative risk to 17.8 times more than conventional treatment (CI95%:5.91 - 53.67; $p < 0.001$). **Final considerations:** treatment with anti-TNF α , azathioprine and the combination of these two drugs significantly increased the risk of active TB in patients with IBD in an endemic area in northeastern Brazil, in Latin America. This risk increased when anti-TNF α was combined with azathioprine. Late TB, diagnosed 3 months after the start of anti-TNF α , was the most frequent, suggesting a new TB infection.

Keywords: inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; tuberculosis; anti-TNF

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 -	Diversas atividades biológicas da citocina TNF α	28
Figura 2 -	O espectro da TB: da infecção do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> a doença tuberculosa ativa (pulmonar).	31
Figura 3 -	Formação do granuloma na infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	32

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Classificação de Vienna e Montreal da doença de Crohn	21
Tabela 2 - Classificação de Montreal da extensão da retocolite ulcerativa	23
Tabela 3 - Índice de Litchtiger para retocolite ulcerativa	23
Tabela 4 - Características clínicas e demográficas dos 301 pacientes com DII acompanhados em um centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)	40
Tabela 5 - Tratamento em curso de pacientes com DII em um centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)	41
Tabela 6 - Resultado do screening para tuberculose latente em pacientes com DII em um centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)	41
Tabela 7 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com DII que desenvolveram tuberculose ativa em centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)	42
Tabela 8 - Análise univariada avaliando o risco relativo (IC 95%) de desenvolver tuberculose ativa em pacientes com DII em centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)	43
Tabela 9 - Análise multivariada avaliando o risco relativo (IC 95%) do desenvolvimento de tuberculose ativa por regressão de Poisson em pacientes com DII em centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)	44
Quadro 1. Índice de Harvey-Bradshaw para doença de Crohn	22

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BAAR	Bacilo Álcool-Ácido Resistente
BCG	Bacilo Calmette-Guérin
CDAI	Índice de Atividade da Doença de Crohn
CD40	Cluster de Diferenciação 40
CCR7	Receptor de Quimiocina C-C tipo 7
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CGPNCT	Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose
CONITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologias
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
FDA	Food and Drug Administration
GC	Glicocorticóides
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
IL	Interleucina
ILC	Célula Linfóide Inata
JAK	Janus Kinase
MadCAM-1	Molécula de Adesão Celular da Mucosa
MS	Ministério da Saúde
MTX	Metotrexato
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
PICIN	Programa Institucional de Iniciação Científica da UNEB

PPD	Purified Protein Derivated, Derivado Protéico Purificado
PPGFARMA	Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Ciências Farmacêuticas
RCU	Retocolite Ulcerativa
RIF	Rifampicina
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th	T <i>helper</i>
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TT	Teste Tuberculínico
UNEB	Universidade do Estado da Bahia

SUMÁRIO

RESUMO	VII
ABSTRACT.....	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE QUADROS.....	X
LISTA DE TABELAS.....	X
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	XI
1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	18
2.1 GERAL.....	18
2.2 ESPECÍFICOS.....	18
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
3.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	19
3.2 TERAPÊUTICA NAS DIIs	24
3.2.1 TERAPIA CONVENCIONAL.....	24
3.2.2 TERAPIA BIOLÓGICA.....	26
3.3 TUBERCULOSE.....	30
3.4 RISCO DE DESENVOLVIMENTO DA TUBERCULOSE DURANTE O TRATAMENTO DA DII	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
5. RESULTADOS.....	40
6. DISCUSSÃO.....	45
7. CONCLUSÕES.....	50
8. REFERÊNCIAS.....	51
APÊNDICES.....	64
Apêndice A. Instrumento de coleta.....	64
Apêndice B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	67
ANEXOS.....	69
Anexo A. Parecer Consubstanciado do CEP.....	69
Anexo B. Comprovante de submissão do artigo	70
Anexo C. Artigo Científico Submetido	71

Anexo D. Artigo Científico Publicado.....	88
Anexo E. Artigo Científico Publicado	96

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) apresenta maior incidência e prevalência nos países desenvolvidos (GOMOLLÓN *et al.*, 2016). Em países da América Latina, incluindo o Brasil, o número de casos está aumentando, como mostrado em uma recente revisão sistemática avaliando estudos na América Latina e Caribe, que evidenciou um aumento da incidência no Brasil de 0,68/100.000 habitantes/ano em 1991-1995 para 5,5/100.000 habitantes/ano em 2015. O mesmo estudo identificou que a prevalência de doença de Crohn (DC), no Brasil, aumentou de 0,24/100.000 habitantes em 1986-1990 para 24,1 em 2014, e a prevalência de retocolite ulcerativa (RCU) aumentou de 0,99/100.000 habitantes para 14,1 no mesmo período (KOTZE *et al.*, 2020). Na região nordeste deste país, a prevalência é de 12,8/100.000 habitantes (PARENTE *et al.*, 2015).

A terapia biológica surgiu com o advento de estudos que identificaram a presença principal de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com DII (AKYUS *et al.*, 2019; CARVALHO, 2012). O surgimento e a liberação de medicamentos que bloqueiam o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) para o tratamento de pacientes com DII mudaram o curso dessas doenças, sendo eficazes para induzir remissão clínica e cicatrização da mucosa (BYUN *et al.*, 2015). Em maio de 1998, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do Infliximabe para o tratamento da DC (KORNBLUTH, 1998). O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico murino-humano da imunoglobulina-1, geneticamente modificado, que se liga, com alta afinidade, às formas solúveis e transmembrana do TNF α . O TNF apresenta múltiplos efeitos biológicos, incluindo recrutamento de neutrófilos para locais com inflamação, induzindo edema, ativação da coagulação e formação do granuloma (SANBORN; HANAUER, 1999; QASEM; A NASER, 2018; LORENZETTI *et al.*, 2014). Níveis aumentados de TNF α , foram encontrados na mucosa intestinal, nas fezes e no sangue de pacientes com DII (SANBORDN; HANAUER, 1999). A terapia com anti-TNF α para as doenças inflamatórias imunomediadas levou a um melhor prognóstico e qualidade de vida para esses pacientes. No Brasil, os pacientes com DC em uso de anti-TNF α aumentaram de 29,6% (2005-2012) para 43,4% (2013/2014) (KOTZE *et al.*, 2020). No entanto, como consequência, foi observado um risco aumentado de

infecções oportunistas, incluindo a tuberculose (TB) (ABREU *et al.*, 2017; KANG *et al.*, 2018).

As tiopurinas são agentes moduladores, de extra importância, para manter a remissão em pacientes com DII (GOMOLLÓN *et al.*, 2016; TORRES *et al.*, 2019). A azatioprina e a mercaptopurina são os medicamentos mais utilizados dessa classe (BOER *et al.*, 2018). Muitos estudos trazem o risco do desenvolvimento da tuberculose em paciente transplantados em uso de azatioprina (VIANA *et al.*, 2019). Em relação a DII, pouco se acha na literatura sobre o risco da azatioprina, isolado, para o desenvolvimento da TB. Sabe-se que a associação da azatioprina com o ant-TNF α aumenta o risco da tuberculose (LORENZETTI *et al.*, 2014). Atualmente, não é necessário o screening para TB previamente a introdução da azatioprina (TORRES *et al.*, 2019).

A TB é uma doença infecciosa muito comum no Brasil, sendo considerada um grave problema de saúde pública (BRASIL, 2020). Globalmente, estima-se que 10 milhões de pessoas desenvolvam TB todos os anos, número que, segundo as Nações Unidas (ONU), permaneceu estável no último ano. No Brasil, em 2019, foram notificados 73.864 novos casos de TB, com incidência de 35 casos/100.000 habitantes/ano, variando entre os estados de 11,9/100.000 habitantes/ano em Brasília e 104,6/100.000 habitantes/ano em Manaus (BRASIL, 2020). Após o contato com o *Mycobacterium tuberculosis* (*Mbt*), o indivíduo pode evoluir para curar, permanecer com o patógeno em latência ou evoluir para TB ativa. A via aérea é a porta de entrada para os bacilos, que após a inalação são translocados para o trato respiratório, onde encontram os macrófagos alveolares. Então, células dendríticas ou monócitos inflamatórios transportam o *Mbt* para os linfonodos pulmonares com o intuito de iniciar a estimulação das células T, que secretam TNF α , interferon gama e contribuem para a formação do granuloma (PAI *et al.*, 2016; CABRIADA, 2019). Os granulomas são característicos da TB humana, compostos por aglomerados de macrófagos e células gigantes multinucleadas, cercados por agregados recém-recrutados de monócitos/macrófagos, neutrófilos e linfócitos (PARASA *et al.*, 2013; FLYNN; CHAN; LIN, 2011). Esses granulomas são essenciais para o controle do *Mbt*, mas também são responsáveis por proporcionar um ambiente favorável para a sobrevivência, multiplicação, latência e disseminação do *Mbt* (PALMER, 2017).

O *screening* e tratamento para TB latente prévio ao uso do anti-TNF α é fundamental para prevenir a reativação da TB (ABREU *et al.*, 2017; GOMOLLON *et al.*, 2016; KANG *et al.*, 2018). Por isso, diferentes algoritmos e abordagens para a detecção e tratamento da TB latente são utilizados para evitar o desenvolvimento da TB ativa em pacientes que irão ser submetidos a terapia com anti-TNF α . A TB latente deve ser diagnosticada baseada na história clínica do paciente, radiografia do tórax, teste tuberculínico de pele (TT) e/ou pelo *Interferon Gamma Release Assay* - ensaios de detecção de interferon gama em amostras de sangue (IGRA) (GOMOLLÓN *et al.*, 2016). O IGRA, habitualmente, é utilizado para complementar o TT e, deve ser preferível em pacientes com passado de vacinação para o bacilo *Calmette-Guérin* (BCG), uma vez que este aumenta a chance de falso-positivos (ABITBOL *et al.*, 2016). De acordo com o Ministério da Saúde (MS), é considerado TB latente o indivíduo infectado pelo *Mbt*, identificado por meio do TT ou IGRA, após TB ativa descartada. Deve-se atentar às populações com maior risco de adoecimento (pacientes com o vírus da imunodeficiência humana - HIV e profissionais de saúde). Segundo o MS, existem diversas indicações para o tratamento da TB latente, dentre elas, os pacientes em uso de anti-TNF α ou corticosteróides (>15mg de prednisona por mais de um mês) com resultado do TT maior do que 5mm ou IGRA positivo (BRASIL, 2018).

Estudos anteriores relataram casos de TB ativa em pacientes com doenças inflamatórias imuno-mediadas, como artrite reumatóide e espondilite anquilosante (KANG *et al.*, 2018; YOKENURA *et al.*, 2017). Na Espanha, Mañosa, Domènech e Cabré (2013) relataram uma incidência de 1,2% (4/330) de TB ativa em pacientes com DII em terapia com anti-TNF α . Lee *et al.* (2018), em um estudo coreano, identificaram uma incidência de TB ativa de 1,4% (9/661) em pacientes com DC em tratamento com anti-TNF α . No entanto, estudos no Brasil e na América Latina sobre o desenvolvimento de TB ativa em pacientes com DII em tratamento são escassos, apenas um. Estudo realizado em São Paulo, acompanhando paciente com DII em uso de adalimumabe, evidenciou que 3,89% dos pacientes desenvolveram TB ativa, sendo 01 caso de TB pulmonar e 02 casos de TB cutânea (CURY; MOSS; OLIVEIRA, 2015).

Nesse cenário de alta incidência de tuberculose ativa, aumento de casos de DII e melhoria do acesso à terapia com azatioprina e anti-TNF α , o objetivo do

estudo foi avaliar o risco de TB ativa e possíveis variáveis associadas em pacientes com DII sob tratamento em área endêmica do nordeste do Brasil, na América Latina.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Avaliar o risco de tuberculose ativa e os fatores de risco associados nos pacientes com doença inflamatória intestinal sob tratamento, em uso de azatioprina e anti-TNF α , acompanhados em um centro de referência de Salvador, Bahia.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar o risco relativo para desenvolvimento da tuberculose ativa nos pacientes em uso de anti-TNF α , azatioprina e anti-TNF α associada à azatioprina.
- Avaliar a frequência de tuberculose latente prévia ao uso do anti-TNF α .
- Investigar o risco relativo para o desenvolvimento da tuberculose ativa em relação ao sexo, idade, passado de tuberculose latente e o tipo de doença inflamatória.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Doença Inflamatória Intestinal (DII)

As DII correspondem ao grupo das doenças crônicas idiopáticas que acometem o trato gastrointestinal, sendo representada principalmente, pela doença de Crohn e retocolite ulcerativa (ARANTES *et al.*, 2017). Podem afetar indivíduos de qualquer idade, de crianças a idosos, podendo causar significativa morbidade e impacto na qualidade de vida desses pacientes (TORRES *et al.*, 2019). São caracterizadas por apresentar períodos de recidiva e remissão clínica. Apresentam etiopatogenias multifatoriais, estando relacionada à uma resposta auto-imune anormal à microbiota bacteriana intestinal associadas a fatores genéticos, ambientais, alimentares, microbiológicos e imunológicos (GOMOLLÓN *et al.*, 2016; ARANTES *et al.*, 2017; MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS, 2015). Observa-se um aumento da incidência das DII, sendo uma consequência da mudança dos hábitos da sociedade. Nota-se uma maior industrialização das regiões avaliadas e à ocidentalização no estilo de vida. A presença de maus hábitos alimentares e tabagismo são identificados como fatores de risco (LOFTUS *et al.*, 2000).

O trato gastrointestinal desempenha um importante papel na manutenção da homeostase imune, responsável por iniciar uma resposta inflamatória na presença de organismo patogênicos, impedindo doenças através de bactérias comensais, auto-antígenos e antígenos alimentares. Na vigência de um desequilíbrio, entre tolerância e inflamação, podem surgir doenças, como a doença inflamatória intestinal (AHLUWALIA *et al.*, 2018).

A fisiopatologia da DII não é totalmente entendida, porém, acredita-se que uma resposta imune hiperativa contra patógenos intestinais em indivíduos geneticamente suscetíveis teria importante impacto. Alterações da microbiota intestinal, como disbiose microbiana e diversidade da microbiota reduzidas, são encontradas em pacientes com DII (MANICHANH, 2006).

A camada de muco e o epitélio intestinal representam a primeira barreira física e química encontrada pelos patógenos e antígenos. Alterações nessas barreiras, possivelmente em decorrência de fatores ambientais e/ou infecções, resultam em um aumento da permeabilidade intestinal (PETERSON; ARTIS, 2014).

Alguns estudos evidenciaram que os defeitos da barreira epitelial podem representar um mecanismo primário de DII (ANDERSON *et al.*, 2011).

Várias células do sistema imune inato demonstram contribuir para a patogênese da DII. Os neutrófilos perpetuam a inflamação intestinal comprometendo a função da barreira epitelial e liberando múltiplos mediadores inflamatórios (SOUZA; FIOCCHI, 2015). As células dendríticas controlam a relação entre a imunidade inata e adaptativa na manutenção da homeostase. Na DII, observa-se um funcionamento inadequado das células dendríticas. Nesses pacientes com DII, as células dendríticas da mucosa e os macrófagos apresentam expressão aumentada de receptores *toll-like* 2 e 4, cluster de diferenciação 40 (CD40) e receptor de quimiocina C-C tipo 7 (CCR7), que promovem a inflamação induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF, IL-1b, IL-6 e IL-8 (RIMOLDI *et al.*, 2005).

Entre as citocinas pró-inflamatórias, o TNF α , secretado por diversas populações de células imunes e estromais tem se mostrado o foco na doença. Essa citocina tem sido considerada responsável por amplificar e manter a inflamação crônica na DII, permitindo a transcrição de outras citocinas pró-inflamatórias, aumentando moléculas de adesão e ativando a atividade fagocítica de macrófagos (NEURATH, 2014).

Evidências indicam que as células linfóides inatas (ILC) participam da patogênese da inflamação intestinal crônica, como visto pelo aumento e distribuição alterada dos diferentes subconjuntos de ILC da mucosa, principalmente ILC1 e ILC3, em pacientes com DII (GEREMIA *et al.*, 2011).

Ao passo que o sistema imunológico inato induz resposta inflamatória, o sistema imunológico adaptativo desempenha um papel central na progressão dos eventos inflamatórios crônicos observados na DII (XAVIER; PODOLSKY, 2007). Na DC há uma resposta predominante do tipo Th1, com elevada produção de TNF α , interferon gama, IL-12, IL-12 e IL-17, sendo relacionada a uma imunidade mediada por células, com predomínio de macrófagos, formação de granulomas e produção de IgG2. Na RCU, por sua vez, há a resposta do tipo Th2, com elevação de IL-4 e IL-5, envolvendo maior papel da imunidade humoral, auto-imunidade, ativação de linfócitos B, mastócitos e produção de IgG1 (AHLUWALIA *et al.*, 2018).

A DC pode acometer todo o trato gastrointestinal, da boca até o ânus, de forma descontínua, assimétrica e transmural. Por isso, realizar a adequada classificação da doença permite conhecer as características e comportamento da doença, sendo utilizada a classificação fenotípica de Montreal (ZALTMAN *et al.*, 2018; SANDBORN; VAN ASSCHE; REINISCH, 2013). A classificação de Montreal leva em consideração a idade ao diagnóstico, localização e comportamento da doença, conforme demonstrada na Tabela 01 (SATSANGI, 2006).

Tabela 1. Classificação de Vienna e Montreal de doença de Crohn

Montreal	
Idade do diagnóstico	A1: < 16 anos A2: entre 17 e 40 anos A3: > 40 anos
Localização	L1: ileal L2: colônica L3: íleoecolônica L4: doença superior isolada*
Comportamento	B1: não estenosante não penetrante B2: estenosante B3: penetrante p: doença perianal‡

* L4 é um modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando doença concomitante do trato gastrointestinal superior está presente.

‡ "p" é adicionado a B1 -B3 quando doença perianal concomitante está presente.

Fonte: SATSANGI, 2006 (traduzido e adaptado)

A atividade da doença pode ser avaliada pelo *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), que utiliza dados clínicos dos últimos sete dias prévios a consulta, peso e hematócrito (HARVEY; BRADSHAW, 1980). Outro índice, mais simplificado, utilizado para avaliar a atividade da doença de Crohn é o índice de Harvey-Bradshaw (IHB), que avalia dados de apenas um dia, conforme Quadro 01 (ZALTMAN *et al.*, 2018).

Quadro 1. Índice de Harvey-Bradshaw para doença de Crohn

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito ruim 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número evacuações líquidas/dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: Artralgia Uveíte Eritema nodoso Úlceras aftosas Pioderma gangrenoso Fissura anal Nova fístula Abscesso
	Total	Soma escores das variáveis de 1 a 5

Fonte: ZALTMAN, 2018 (adaptado)

Pacientes sem sintomas apresentam o IHB igual ou inferior a quatro, encontrando-se em remissão da doença. Paciente com doença leve a moderada apresentam IHB entre cinco e sete. Aqueles pacientes com IHB igual ou superior a oito são classificados com doença moderada a grave (VERMEIRE *et al.*, 2010). A avaliação da atividade da doença, juntamente com a classificação fenotípica auxilia na estratificação de risco desse paciente e na tomada de decisão da melhor conduta terapêutica (SANDBORN; VAN ASSCHE; REINISCH, 2013).

A RCU apresenta acometimento mais superficial, mucosa e submucosa, do cólon e do reto, com característica contínua. Inicia atingindo a mucosa do reto e pode se estender acometendo o restante do cólon (ORDÁS *et al.*, 2012). A extensão pode ser avaliada pela colonoscopia, conforme a classificação de Montreal

em proctite, colite esquerda e colite extensa, conforme descrição na Tabela 02 (SATSANGI, 2006).

Tabela 2. Classificação de Montreal da extensão da retocolite ulcerativa

Extensão	Anatomia
E1: Proctite	Envolvimento limitado ao reto, até à junção retossigmóide
E2: Colite esquerda	Envolvimento até a flexura esplênica
E3: Colite extensa (pancolite)	Envolvimento se estende pela flexura esplênica

Fonte: SATSANGI, 2006 (traduzido e adaptado)

A atividade ou gravidade da RCU pode ser avaliada pela classificação de Truelove & Witts, por meio de dados clínicos e laboratoriais (GOMOLLÓN *et al.*, 2016). O índice de Litchtiger, conforme demonstrado na Tabela 3, se baseia em oito variáveis clínicas, sendo elas, diarreia (número de dejeções ao dia); se há diarreia noturna; presença e em que porcentagem apresenta sangue nas fezes, incontinência fecal; se há dor abdominal e qual intensidade; qual o bem estar do paciente; qual o grau de sensibilidade abdominal; se é necessário o uso de medicamentos antidiarréicos. Essas variáveis são somadas e resulta no grau de atividade de doença do paciente. Também conhecido como índice de Truelove & Witts modificado, tem sido utilizado em vários ensaios clínicos para adultos (SCHOEPFER *et al.*, 2013).

Tabela 3. Índice de Litchtiger para retocolite ulcerativa

Variáveis	Escore					
	0	1	2	3	4	5
Diarréia (nº dejeções/dia)	0-2	3 ou 4	5 ou 6	7 -- 9	≥10	
Diarréia noturna	Não	Sim				
Sangue visível nas fezes (%)	0	<50	≥50	100		
Incontinência fecal	Não	Sim				
Dor abdominal ou cólica	Ausente	Leve	Moderada	Intensa		
Bem estar geral	Perfeito	Muito bom	Bom	Médio	Ruim	Terrível
Sensibilidade abdominal	Ausente	Leve e localizada	Leve a moderada e difusa	Grave ou irritação		
Uso drogas antidiarréicas	Não	Sim				

Fonte: SCHOEPFER, 2013 (traduzido e adaptado)

Paciente com o índice de Litchtiger menor igual a quatro estão em remissão da doença, o índice entre cinco e dez, com atividade leve a moderada. Pacientes com colite grave são aqueles com o índice superior a dez (ELIA *et al.*, 2007). Assim como na DC, a adequada classificação da RC juntamente com o índice de atividade da doença, auxilia no adequado manejo terapêutico (GOMOLLÓN *et al.*, 2016).

3.2 Terapêutica das DII

3.2.1 Terapia convencional

Diversos fatores podem afetar a escolha da terapia medicamentosa dos pacientes com DII. Estes incluem localização da doença, atividade e gravidade da doença, resposta prévia à terapia e presença de complicações. Ainda são levados em consideração a frequência de recaída, efeitos colaterais e adversos dos medicamentos, manifestações extra-intestinais, considerando as características individuais de cada paciente e a relação do custo e risco *versus* benefício de cada medicamento (TORRES *et al.*, 2019).

A terapêutica inicial da RCU envolve o tratamento com os compostos 5-aminosalicílicos (5-ASA), que incluem a sulfassalazina e a mesalazina. A sulfassalazina, que é composto por ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) ligado à sulfapiridina, através de uma ligação diazo, exerce ação antiinflamatória no cólon, levando ao manejo bem-sucedido da manutenção da remissão da retocolite ulcerativa (SUTHERLAND, 1993). A sulfapiridina é absorvida pelo cólon, acetilada e conjugada pelo fígado e, em seguida, excretada pela urina. Nesse composto, o 5-ASA é o componente terapeuticamente ativo, enquanto que a sulfapiridina funciona apenas como uma molécula transportadora. A dose habitual para RCU é entre 2.400mg/dia a 4.800mg/dia, fracionada, via oral (DAS, 1973; PEPPERCORN; GOLDMAN, 1972).

A mesalazina é denominada como ácido 5-amino salicílico ou 5-ASA. O exato mecanismo de ação ainda é desconhecido, contudo há indícios de que o fármaco está presente em uma certa concentração no local de inflamação, sofrendo transformação em acetil 5-ASA, apresentando efeito tópico e não sistêmico. A dose oral varia entre 2.400mg/dia a 4.800mg/dia, dividindo as tomadas e a tópica 1g ao dia (SANDBORN *et al.*, 2010). A mesalazina tópica é terapia de escolha para

pacientes com proctite. Quanto mais extensa a doença, colite esquerda ou colite extensa, deve-se associar o uso oral dos aminossalicilatos para uma melhor resposta clínica. Caso os pacientes não respondam aos aminossalicilatos, medicamentos imunossupressores, como a azatioprina, 6-mercaptopurina e o metotrexato, podem ser iniciados (GOMOLLÓN *et al.*, 2016). Os derivados 5-ASA não são recomendados para os pacientes com DC, nem para indução, nem para remissão clínica (TORRES *et al.*, 2019).

A azatioprina tem como ação farmacológica a incorporação do metabólito ativo – a 6-tioguanina (6-TGN) – ao ácido desoxirribonucleico (DNA) das células. A 6-TGN possui estrutura análoga às bases púricas, adenina e hipoxantina. A 6-TGN também é o metabólito ativo da 6-mercaptopurina. Esses medicamentos atuam como antagonistas das purinas, inibindo as sínteses de DNA, ácido ribonucleico (RNA) e a protéica, e induzindo à citotoxicidade/imunossupressão, apresentam absorção gastrointestinal e baixa biodisponibilidade. A dose habitual para a indução e manutenção da remissão nos pacientes com DII é 2 a 2,5mg/kg ao dia. O efeito tóxico mais comum da azatioprina é a depressão da medula óssea, efeito este dose-dependente, que pode ser ajustado com a redução ou suspensão do medicamento (LENNARD, 1992; PACHECO NETO *et al.*, 2008).

O metotrexato (MTX), molécula 4-amino-N10 metil ácido pteroglutâmico, é um imunossupressor que inibe a síntese de DNA e a reprodução celular através do bloqueio da enzima dihidrofolato redutase (DHFR). Pode ser administrado por via oral, intravenosa, intramuscular ou intratecal (NEVES; JORGE; BARCELOS, 2009). Após absorção, o metotrexato é metabolizado pelo fígado dando origem a três principais metabólitos: ácido 4-amino-4desoxi-N10-metilpteróico, 7-hidroximetotrexato e MTX-poliglutamato. Tem como consequência o acúmulo intracelular de dihidrofolato, que provoca a inibição na síntese de purinas e timidilato (PATEL *et al.*, 2014). Apresenta vasta aplicação clínica, para doenças autoimunes, antineoplásico e imunossupressor após transplantes. (FEAGAN *et al.*, 2013). O MTX age no ciclo celular, durante a duplicação do DNA e a síntese de histonas, interrompendo a síntese do DNA (MARQUES, 2012).

Os glicocorticóides (GC) apresentam-se como uma importante classe de medicamento na terapêutica nas doenças autoimunes. No caso das DII, os corticosteróides são medicamentos utilizados para auxiliar a indução da remissão

tanto na DC, quanto na RCU e, não devem ser utilizados para manutenção da remissão e seu desmame já deve ser programado para evitar as complicações (GOMOLLÓN *et al.*, 2016). Os corticosteróides são hormônios secretados pela região cortical das glândulas supra-renais. Os GC atuam praticamente sobre todos os órgãos e tecidos, regulando uma grande variedade de funções de células imunes e a expressão de moléculas imunes através de seus mecanismos moleculares. Possuem ação, preferencialmente, sobre certos subgrupos de linfócitos T, suprimindo a função do linfócito T *helper* tipo I e estimulando a apoptose de eosinófilos (MARX, 1995).

O mecanismo fundamental que promove a transativação ou a transrepressão gênica inicia-se com o hormônio cruzando a membrana citoplasmática da célula-alvo por difusão passiva. No citoplasma os GC ligam-se a receptores protéicos específicos. Atuam como fatores de transcrição, alterando a expressão dos genes alvo em resposta a um sinal hormonal específico. A administração pode ser oral, intravenosa e intramuscular (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008). Aqueles pacientes que não respondem ao corticóide endovenoso, podem ser tratados com ciclosporina intravenosa (BRASIL, 2012).

A ciclosporina é um decapeptídeo fúngico originado do *Tolypocladium inflatum gams*, inibidor da calcineurina. É um imunossupressor, que atua inibindo a transcrição do primeiro sinal para ativação dos linfócitos T (BOREL; KIS, 1991). Apresenta boa seletividade, não sendo uma droga citotóxica, exercendo seu efeito restrito em células linfóides e poupando as outras células de linhagem mielóide. A ciclosporina circula associada às lipoproteínas, sendo metabolizada via citocromo P450. Apresenta grande variação na absorção e na velocidade de metabolismo, resultando na biodisponibilidade média de 30% e meia-vida entre 6 e 24 horas (BOREL; KIS, 1991; KAHAN, 1989; GARCIA *et al.*, 2004).

3.2.2 Terapia biológica

Com o advento de estudos que identificaram a presença de citocinas pró-inflamatórias na lâmina própria intestinal de pacientes com DII, surgiu a terapia biológica. Esta terapia tem como objetivo reduzir a resposta imune, resultando na diminuição da inflamação crônica (CARVALHO, 2012).

As diretrizes internacionais, americana e européia, indicam o tratamento com anti-TNF α para pacientes com RCU moderada a grave, que não respondem a terapia convencional e/ou possuem alguma contraindicação ou são intolerantes (GOMOLLÓN *et al.*, 2016; RUBIN *et al.*, 2019). Pacientes com RCU moderada a grave, refratários aos corticóides, devem ser tratados com anti-TNF α ou com a anti integrina (vedolizumabe), de preferência combinado com tiopurinas, ao menos para o infliximabe (GOMOLLÓN *et al.*, 2016). Os pacientes com DC com o IHB maior ou igual a 8, que não respondem ao corticóide, com falha a terapêutica com azatioprina, devem ser tratados com anti-TNF α (Brasil, 2017).

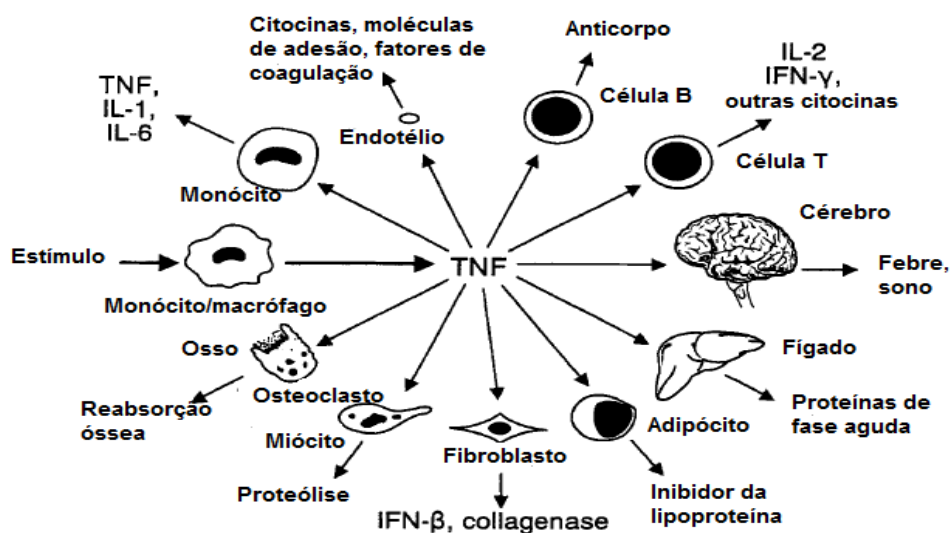
Os anti-TNFs α recomendados para pacientes com DII são infliximabe, adalimumabe e o certolizumabe pegol. O adalimumabe também é um anticorpo monoclonal, administrado por via subcutânea (SANDBORN; VAN ASSCHE; REINISCH, 2013). O certolizumabe pegol é um medicamento humanizado peguilado do fragmento Fab' de um anticorpo monoclonal anti-TNF com alta afinidade pelo TNF α (SANDBORN *et al.*, 2007).

O TNF é uma citocina que possui papel proeminente durante a infecção micobacteriana, resultando na formação de um circuito complexo de outras citocinas capazes de modular a resposta das células T e macrófagos, a infecção e formação do granuloma (QASEM; A NASER, 2018). É produzida, sobretudo, por macrófagos ativados e linfócitos T, atuando no recrutamento e ativação de células do sistema imune, bem como na ativação de fibroblastos e células endoteliais, com importante papel na atividade inflamatória em mucosas (SANDBORN *et al.*, 2007).

O gene que codifica o TNF α é localizado no braço curto do cromossomo 6. Existem dois receptores transmembranas diferentes para o TNF α : a 55 kD proteína (p55) e uma proteína de 75 kD (p75). Após a ligação aos seus receptores junto à membrana, a citocina pró-inflamatória TNF α media múltiplos fatores biológicos, incluindo o recrutamento de neutrófilos para locais de inflamação, indução de edema, ativação de coagulação e indução da formação de granuloma. Níveis aumentados de TNF α foram encontrados nas fezes e tecido intestinal em pacientes com DII (SANDBORN; HANAUER, 1999; PARK *et al.*, 2018).

A citocina TNF α possui diversas atividades biológicas em todo corpo humano, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1. Diversas atividades biológicas da citocina TNF α



Fonte: SANDBORN; HANAUER, 1999 (traduzido)

Estudos *in vivo* demonstraram redução das citocinas Th1 da mucosa, consequentemente diminuindo a ativação da coagulação, reduzindo concentrações de outras citocinas, como IL-1 e IL-6 (SANDBORN; HANAUER, 1999).

O infliximabe é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico, 75% humano e 25% murino, construído pela ligação das regiões variáveis de um TNF monoclonal de camundongo. Seus efeitos ocorrem como consequência do bloqueio direto do TNF α solúvel ou transmembrânico, mas também por induzir apoptose de linfócitos T, recuperar a barreira epitelial e induzir a motilidade dos fibroblastos intestinais. Já, o adalimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, produzido através de cultura celular, bloqueia o TNF α ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular (TORRES *et al.*, 2009).

No Brasil, o infliximabe teve recomendação de incorporação em 2010 pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) do MS, para os casos fulminantes e refratários à terapêutica com corticóide e ciclosporina, em dose única, como alternativa à colectomia. A CONITEC em setembro de 2019 incorporou o uso infliximabe e do vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave (BRASIL, 2019). A dose do infliximabe é 5mg/kg, infusão endovenosa na indução na semana 0, 2 e 6, com manutenção a cada 8 semanas. O adalimumabe apresenta

administração subcutânea, na dose de 160mg na semana 0 e 80mg na semana 2, com manutenção a cada 2 ou 4 semanas. Já o certolizumabe pegol possui dose de indução de 400mg, subcutâneo, na semana 0, 2 e 4, com manutenção de 400mg (2 ampolas) a cada 4 semanas. O certolizumabe pegol possui alta afinidade pelo TNF α humano. O TNF α é uma citocina chave pró-inflamatória com ação central no processo inflamatório. O certolizumabe pegol neutraliza seletivamente o TNF α (TORRES *et al.*, 2009).

Com o melhor entendimento da fisiopatogênese da DII, compreendendo as alterações das citocinas, novos alvos terapêuticos foram identificados e tidos como medicamentos promissores. A terapia biológica foi um importante avanço na terapêutica das DII, porém sabe-se que existe uma elevada incidência de não resposta e/ou perda da resposta ao longo do tempo, pela formação de anticorpo contra o medicamento, sendo necessário o surgimento de novos fármacos (anti integrina, anti IL-23) para auxiliar na indução e remissão clínica (AHLUWALIA *et al.*, 2018; PANÉS *et al.*, 2017).

O vedolizumabe é um medicamento biológico, que atua de forma seletiva reduzindo a inflamação no intestino. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1), antagonista do receptor de integrina $\alpha 4\beta 7$, expressa preferencialmente em linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino. Com isso, o vedolizumabe inibe a adesão de linfócitos para a molécula 1 de adesão celular da mucosa (MAdCAM-1). Essa inibição da adesão resulta em menor inflamação da área e demonstrou prevenir a migração dos linfócitos T auxiliares da memória específica do intestino no tecido parenquimatoso inflamado (TAKEDA, 2020). A dose recomendada é 300mg intravenoso na semana 0 e 2, com manutenção a cada 4 ou 8 semanas, a depender do acometimento do paciente (FEAGAN *et al.*, 2013). O *Food and Drug Administration* (FDA) recomendou a administração do vedolizumabe em pacientes com RCU ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou se apresentaram intolerantes ao tratamento com bloqueadores de TNF α , imunomoduladores ou corticosteróides; ou que demonstraram dependência em relação aos corticosteróides para a indução e manutenção da resposta e da remissão clínica, melhora da cicatrização da mucosa e para o alcance da remissão livre de corticosteróide (TORRES *et al.*, 2019; FDA, 2014).

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} humano, que se liga com elevada afinidade e especificidade ao p40 das citocinas humanas, interleucina-12 (IL-12) e interleucina-23 (IL-23). O ustequinumabe inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor protéico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. Foi evidenciado que tanto a IL-12, como a IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos de pacientes com DC, promovendo a ativação do Th1 e Th17. As duas interleucinas também podem estimular a produção de TNF α por células T, causando a inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Estudos pré-clínicos demonstram que a sinalização IL-12/23 é fundamental para a lesão intestinal nos modelos de rato para DII (AHLUWALIA *et al.*, 2018). A dose recomendada na fase de indução, intravenosa, é de acordo com o peso (≤ 55 kg, 02 frascos de 130mg; > 55 kg a ≤ 85 kg, 03 frascos de 130mg; >85 kg, 04 frascos de 130mg), na semana 0 e 8, seguido da manutenção, subcutânea, a cada 8 ou 12 semanas, individualizando a depender das terapêuticas prévias do paciente (JANSSEN, 2019).

Mais uma classe utilizada são os imunomoduladores, que são os inibidores orais da janus kinase (JAK), tofacitinibe, que bloqueiam JAK1 e JAK3 com elevada afinidade. Esses fármacos modulam a sinalização de vários receptores de citocinas simultaneamente, levando a imunossupressão. O tofacitinibe foi aprovado para o tratamento da RCU; seu uso na DC está, ainda, em análise para avaliar sua eficácia nesse grupo (AHLUWALIA *et al.*, 2018; PANÉS *et al.*, 2017).

No Brasil, os medicamentos disponíveis para o tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) até o momento são os aminossalicilatos, ciclosporina, azatioprina, metotrexato e os anti-TNF α : infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e o vedolizumabe (Brasil, 2019).

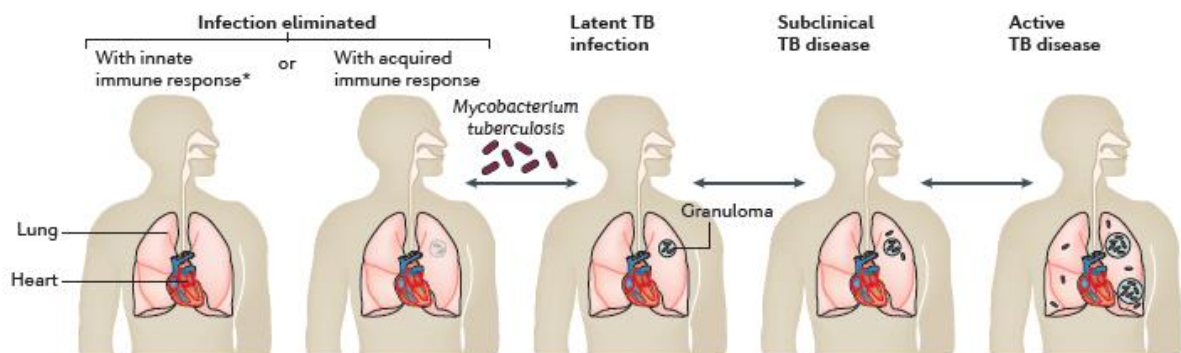
3.3 Tuberculose

A tuberculose continua sendo um problema de saúde pública, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2019, foi a doença infecciosa que mais ocasionou óbitos no mundo. No Brasil, em 2019, foram diagnosticados 73.864 casos novos de TB, um coeficiente de incidência de 35 casos/100 mil habitantes e registrados, em 2018, 4.490 óbitos pela doença, coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos/100 mil habitantes (BRASIL, 2020). A taxa de endemidade é considerada,

conforme banco de dados da OMS e classificada em, baixa (<10/100.000 habitantes); média (10-40/100.000 habitantes) e alta incidência de TB (>40 casos/100.000 habitantes).

Após o contato com o *Mbt*, o indivíduo pode evoluir para cura, permanecer com o patógeno em latência ou evoluir para tuberculose ativa, como evidenciado na figura 2 (PAI *et al.*, 2016). O indivíduo pode eliminar o patógeno, por meio da resposta imune inata ou através da imunidade adquirida (células T). Se o patógeno não for eliminado, as bactérias persistem em um estado de repouso ou latência que pode ser detectado como resultado positivo de TT ou IGRA. Em média, 5 a 10% podem desenvolver tuberculose ativa, seja TB subclínica (sem sintomas) ou com tuberculose ativa (sintomas como tosse, febre e perda de peso). O período de maior risco para o desenvolvimento da tuberculose ativa, são os primeiros 5 anos de infecção. Na grande parcela dos indivíduos, quase 90%, a infecção permanece latente, o agente infeccioso sendo combatido através da formação dos granulomas (PAI *et al.*, 2016; LOPES; PINHEIRO; MONTEIRO, 2019).

Figura 2. O espectro da TB: da infecção do *Mycobacterium tuberculosis* a doença tuberculosa ativa (pulmonar).



Fonte: PAI *et al.*, 2016.

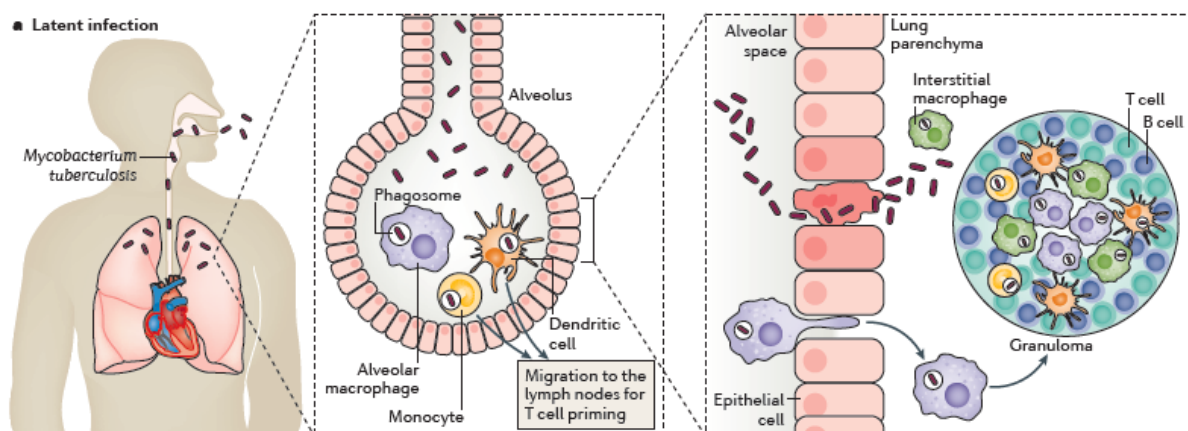
As micobactérias são bactérias aeróbias estritas, que possuem um crescimento lento. Apresentam forma de bastonete que não formam esporos e se diferenciam das demais por reterem fucsina básica em sua parede celular, sendo denominados de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) (LOPES; PINHEIRO; MONTEIRO, 2019).

A via respiratória é a via pela qual os bacilos penetram no organismo, que após a inalação é translocado para o trato respiratório, onde encontram os

macrófagos alveolares, que são o tipo de célula dominante infectada pelo *Mtb*. Os macrófagos infectados invadem o parênquima pulmonar. Em seguida, células dendríticas ou monócitos inflamatórios transportam o *Mtb* para os linfonodos pulmonares para iniciar o estímulo das células T, que irão secretar TNF e interferon gama (PAI *et al.*, 2016; CABRIADA *et al.*, 2019). Na maioria dos pacientes com TB latente, a combinação de macrófagos, células dendríticas e células T é suficiente para manter a infecção controlada (PAI *et al.*, 2016). As células linfóides inatas, como as células T *natural killer* invariáveis, que produzem as células ativadoras de macrófagos, desempenham um papel importante na limitação da infecção precoce (ORME; ROBINSON; COOPER, 2015).

Mtb é um patógeno intracelular, que desenvolveu diversos mecanismos de defesa para sobreviver no hospedeiro, como a formação do granuloma (exemplificado na figura 3), permanecendo viável dentro dos macrófagos humanos, mesmo com resposta imune adequada (PARASA *et al.*, 2013; PALMER, 2017). Os granulomas são características da TB humana, compostos por aglomerados de macrófagos e células gigantes multinucleadas, cercadas por agregados de monócitos/macrófagos recém-recrutados, neutrófilos e linfócitos (PARASA *et al.*, 2013; FLYNN; CHAN; LIN, 2011). Estes granulomas são essenciais para o controle do *Mtb*, porém também são responsáveis por fornecer um ambiente para a sobrevivência, multiplicação, latência e disseminação dos bacilos (PALMER, 2017).

Figura 3. Formação do granuloma na infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*.



Fonte: PAI *et al.*, 2016.

A infecção primária, em sua grande maioria, é assintomática ou branda. O paciente pode desenvolver febre e dor pleurítica esporádica. Os lobos pulmonares médio e inferior são os sítios principais da lesão. A lesão primária costuma cicatrizar espontaneamente e permanece um nódulo calcificado, denominado lesão de Ghon (SILVA *et al.*, 2018).

A OMS define tuberculose latente como uma resposta imune persistente ao *Mtb*, sem sinais de doença ativa. A reativação da tuberculose latente é responsável por uma boa parcela dos casos de TB ativa, principalmente em grupos de alto risco (pacientes HIV positivos, uso de anti-TNF α e indivíduos com erro inato da imunidade) (PAI *et al.*, 2016; ANTON *et al.*, 2019).

A doença ativa apresenta sintomas inespecíficos como febre vespertina, sudorese noturna, perda ponderal, anorexia, mal-estar e fraqueza. Em seguida, os pacientes evoluem com tosse, em alguns casos associada a hemoptise maciça. A tosse é o sintoma mais característico. Para auxiliar o diagnóstico, alguns exames devem ser realizados. A radiografia de tórax pode apresentar alterações como opacidades do parênquima, derrame pleural, atelectasia. Contudo, 15% dos exames podem não apresentar alterações (CONDE *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2018).

O teste tuberculínico, ou reação de Mantoux, é padronizado internacionalmente para triagem da tuberculose. Quando positivo, evidencia que o paciente já esteve em contato com o bacilo ou foi vacinado, não indicando necessariamente doença ativa (SILVA *et al.*, 2018). Este teste é baseado no derivado protéico purificado (DPP), proteínas que estão localizadas na superfície da bactéria. A tuberculina PPD-Rt230 é utilizada no Brasil e aplicada segundo orientações preconizadas pela OMS, por via intradérmica, parte anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mL. A leitura é realizada 48 a 72 horas após aplicação (ANTON *et al.*, 2019). Apresenta como objetivo medir a resposta imune e celular a estes antígenos (ABITBOL *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2018). Deve-se atentar para os casos de falso-positivos, nos casos dos indivíduos expostos à vacinação pelo Bacilo Calmette-Guérin (BCG) (ABREU *et al.*, 2017; SIQUEIRA; ORÉFICE, 2019).

O IGRA utiliza amostras de sangue para comparar a produção de interferon (IFN) gama liberado pelas células em resposta a antígenos. Apresenta boa sensibilidade e especificidade, que não é afetada pela vacinação com a BCG.

Demonstra ser uma excelente ferramenta para o auxílio da tuberculose latente. O princípio da análise é a medida dos níveis *in vitro* do interferon gama produzido por células T que tenham sido estimuladas por antígenos de TB purificados ou sintetizados (SIQUEIRA; ORÉFICE, 2019). A pesquisa do bacilo tem valor preditivo positivo de mais de 95%, porém baixa sensibilidade, de 40%-60%. O método padrão utilizado no Brasil é a coloração por Ziehl-Neelsen (CONDE *et al.*, 2009).

Desde 2013, foi implementado no SUS um recente método genético para o diagnóstico da TB, o *GeneXpert MTB/RIF*, que detecta a presença do material genético do complexo *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina em uma única reação (PAI *et al.*, 2016; LIMA *et al.*, 2017). O método identifica o complexo Mtb a partir da sequência específica do gene *rpoB* na região 81bp, além de verificar a resistência à rifampicina (RIF) por meio das mutações do gene. O ensaio *GeneXpert* é composto de um cartucho plástico para o processamento das amostras líquidas, contendo tampões e reagentes liofilizados de reação em cadeia da polimerase, uma máquina automática e um sistema de software, que analisa amostras respiratórias em 2 h (LIMA *et al.*, 2017). O estudo da patogênese da TB em humanos é restrito pela impossibilidade de conduzir estudos de experimentos de infecção controlados (PALMER, 2017; PARASA *et al.*, 2013).

A OMS estabeleceu uma nova estratégia para atingir a ambiciosa meta de acabar com a epidemia global de tuberculose até 2035. Os grandes desafios são aumentar o rastreamento, melhorar o diagnóstico e tratar os pacientes com TB latente (PAI *et al.*, 2016). No Brasil em 2017, seguindo as orientações da OMS, o Ministério da Saúde, por meio da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose (CGPNCT), lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como problema de saúde pública (BRASIL, 2018).

3.4 Risco de desenvolvimento da tuberculose durante tratamento da DII

A tuberculose latente é definida como indivíduos infectados pelo *Mbt* e que não possuem sinais ou sintomas da doença. Dos casos de TB ativa, cerca de 5% são reativação da TB latente (ANTON *et al.*, 2019). Por isso, identificar os pacientes

com risco de terem TB latente e tratar é importante para prevenir a ativação da doença.

Os inibidores do TNF α podem causar imunossupressão grave, impedindo o adequado controle da infecção, podendo progredir para a tuberculose ativa, sendo a reinfecção e ativação da TB latente um evento observado em várias pesquisas (LOPES; PINHEIRO; MONTEIRO, 2019).

Alguns estudos estão sendo realizados com o intuito de avaliar e compreender melhor a associação, as características clínicas e os fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose em pacientes em uso de anti-TNF α , especialmente nos pacientes com DII. Por representar um importante risco para o desenvolvimento da TB ativa, muitos estudos avaliando a TB latente tem sido realizados. O risco para reativação da TB latente é maior nos primeiros meses após início da terapia com anti-TNF α . Casos de TB com mais de 3 meses após o uso do medicamento é tido como nova infecção (KANG *et al.*, 2018).

Çekiç *et al.* (2015) avaliaram a taxa de TB em pacientes com DII na Turquia em tratamento com anti-TNF α , além do seguimento dos exames para triagem para TB latente. Da amostra de 76 pacientes, 45 (59,2%) foram rastreados com tuberculose latente e tratados com isoniazida. Sendo concluído que pacientes em uso de anti-TNF α e tratados com isoniazida profilática, apresentam menor risco de desenvolver tuberculose ativa.

Dois estudos foram realizados na Coreia do Sul, um por Kim *et al.* (2015), que avaliaram um grupo de 376 pacientes com DII e, destes trinta (8%) pacientes apresentaram TB latente. E, outra investigação, realizada por Kang *et al.* (2018) os quais evidenciaram que 84 (11,4%) entre 740 pacientes apresentaram TB latente, maior parte do diagnóstico pelo IGRA. Ao se avaliar o desenvolvimento de TB ativa, o grupo da Turquia encontrou que três (4, 7%) dos pacientes com DII em uso de anti-TNF α e sem isoniazida desenvolveram TB ativa (ÇEKIÇ *et al.*, 2015).

Mesmo para os pacientes que já foram diagnosticados com TB latente e tratados, tem-se que atentar a possibilidade de nova infecção, principalmente se o indivíduo morar em uma região de alta incidência de TB. A TB ativa é transmissível e usualmente os pacientes apresentam sinais e sintomas clínicos como tosse, febre, astenia e hemoptise. Como visto, a TB ativa pode ser em decorrência da reativação

da TB latente (o anti-TNF α vem sendo associado a um maior risco) ou uma nova infecção, sendo importante investigar novo contato com algum parente com TB, viagens para áreas endêmicas (PAI *et al.*, 2016).

Lee *et al.* (2018), realizaram uma revisão de prontuários na China, buscando casos de tuberculose em pacientes em uso de anti TNF α , atendidos no período de 2004 a 2014. A incidência de tuberculose foi de 1,2% (10/821), sendo 1,5% (9/592) e 0,4% (1/229) nos pacientes recebendo infliximabe e adalimumabe, respectivamente. Dos casos de TB ativa, dois pacientes tinham passado de TB ativa tratada; um paciente tinha passado de TB e, também, foi submetido à profilaxia com isoniazida e, um paciente apresentou PPD positivo e foi submetido a profilaxia. Isto alerta sobre a importância da vigilância, mesmo após passado de tratamento ou de profilaxia para tuberculose.

Riestra *et al.* (2016) realizaram um estudo retrospectivo de caso-controle, baseado em 60 anos de registros de casos, em 4 hospitais públicos espanhóis. Em uma amostra de 4.818 pacientes com DII foram encontrados 34 (0,7%) pacientes com tuberculose e pareado com 102 controles. Dos casos, 68% tinham DC e 32% RCU e, 47% deles em uso de anti-TNF α . Os autores concluíram que há o risco para a TB ativa em pacientes com uso de anti-TNF α e na amostra estudada, principalmente, após os 12 meses de exposição, sendo importante atentar para casos de nova infecção da tuberculose.

Kim *et al.* (2015) avaliaram a incidência e os fatores de risco para o desenvolvimento da tuberculose na Coreia do Sul. Foram recrutados 376 pacientes com DII, destes 277 com DC, 99 com RCU e 294 estavam em uso de infliximabe e 82 com adalimumabe. Dezesesseis (4,2%) pacientes desenvolveram tuberculose ativa. Lorenzetti *et al.* (2014) evidenciaram, na Itália, uma taxa de 0,26% de reativação de TB em uso de anti-TNF α , reforçando que quando associado a um imunossupressor, aumenta ainda mais o risco da TB.

Uma metanálise realizada por Park *et al.* (2018), um grupo asiático, avaliou a tuberculose em pacientes com DII em uso de anti-TNF α . Encontraram uma incidência de 0,26% de TB ativa, sendo ainda maior quando associado o anti TNF α a algum imunossupressor. Os autores alertaram, também, que a incidência de tuberculose nesse grupo vai depender da prevalência de tuberculose na população geral. Observa-se que as taxas de TB ativa, citadas nos estudos acima, variaram

entre 1,2 a 2,2% naqueles paciente em uso de anti-TNF α . Deve-se levar em consideração a prevalência de TB na região de origem, investigar casos de contatos com pessoas doentes e viagens para áreas endêmica para alertar a necessidade do *screening* (KIM *et al.*, 2015).

Pouco encontra-se na literatura relacionando o risco de tuberculose no grupo de pacientes em uso de azatioprina, habitualmente, a descrição do risco é a associação do anti-TNF com a azatioprina (LORENZETI *et al.*, 2014). Investigação, do risco de tuberculose ativa, tem sido realizada naqueles pacientes em programação de transplantes. Um grupo espanhol avaliou o risco de desenvolver TB ativa em pacientes pós transplante pulmonar, sendo evidenciado, que, a azatioprina aumenta o risco de TB ativa nesses pacientes (GUIRAO-ARRABAL *et al.*, 2016).

Dixon *et al.* (2009), em Londres, Inglaterra, evidenciaram que o uso do anti-TNF α em pacientes com doença de Crohn e distúrbios reumatóides tem sido associado a um risco de, aproximadamente, 14 vezes maior de reativação da TB, em comparação com controles saudáveis. Risco maior ainda, cerca de 40 vezes, quando em associação com um imunomodulador.

No Brasil, estudo realizado por Cury; Moss e Oliveira (2014) avaliando o risco de desenvolvimento de TB em pacientes com DII em uso do adalimumabe por 1 ano, identificou que 3 (5%) pacientes desenvolveram TB durante o acompanhamento. Todos os 3 casos, após 6 meses do início do anti-TNF α , sugerindo uma nova infecção. Não foram encontrados, na literatura, estudos no Brasil avaliando o risco do desenvolvimento de TB latente, TB ativa em pacientes com DII em tratamento.

4. Materias e Métodos

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo, incluindo pacientes com DII acompanhados em um centro de referência em Salvador, Bahia, Brasil. O centro da pesquisa é um dos locais de referência do Estado para o tratamento de pacientes com DII e o fornecimento de prescrições para medicamentos de alto custo. No ano da pesquisa, 2018, pelo SUS, a terapia com anti-TNF α era liberada apenas para DC. A coleta de dados foi realizada no período de agosto de 2017 a novembro de 2018. Foram incluídos pacientes diagnosticados com DII de acordo com os critérios do consenso da European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)(KUCHARZIK *et al.*, 2016). Excluídos os pacientes com idade inferior a 18 anos e/ou que não quiseram responder ao questionário.

Um questionário padronizado, estruturado, foi aplicado a cada paciente em entrevista direta, além da revisão dos prontuários. A linha de base da coorte foi definida como o início da prescrição da terapia medicamentosa direcionada para a doença inflamatória intestinal.

A revisão e a entrevista dos prontuários médicos incluíram variáveis demográficas (sexo e idade); etnia autodeclarada (branco, preto, amarelo, pardo e indígena) (IBGE, 2013); tipo de DII, aspectos clínicos da DII (tempo de diagnóstico, idade ao diagnóstico, classificação de Montreal (SATSANGI, 2006), tratamento em andamento). Os pacientes foram rastreados, com o teste tuberculínico, quanto à TB latente antes de iniciar a terapia imunossupressora ou imunobiológica. Avaliados, também, sobre o histórico de TB ativa durante o tratamento (tempo de diagnóstico, localização, critérios de diagnóstico, duração do tratamento com imunossupressor e/ou anti-TNF α antes do diagnóstico de TB ativa); resultados do teste tuberculínico (TT); passado de TB latente.

Os pacientes foram classificados como positivos ou negativos para TB latente, de acordo com os escores do TT e, considerando os seguintes fatores de risco: uso de drogas imunossupressoras, uso de anti-TNF α e radiografia de tórax compatível com passado de TB. Os pacientes foram considerados com TT positivo se o resultado do TT fosse ≥ 10 mm isoladamente ou ≥ 5 mm, com pelo menos, um dos fatores de risco listados acima (ABERRA, 2009; BRASIL, 2019).

O tratamento da TB latente durante a pesquisa seguiu a orientação do MS do Brasil, com isoniazida de 5 a 10mg/kg/dia, com dose máxima de 300mg diariamente por 6 meses. No entanto, desde março de 2020, o MS alterou o tratamento da TB latente para rifapentina associada à isoniazida, com uma dose semanal por 3 meses (BRASIL, 2020).

Os resultados foram apresentados como média e desvio padrão (DP) ou proporção. A taxa de incidência foi calculada pela razão entre o número de casos de TB ativa e o número total de casos avaliados. O risco relativo bruto (*RRcrude*) do desenvolvimento de TB ativa em pacientes tratados com anti-TNF α , azatioprina e anti-TNF α associado à azatioprina, em comparação com outros tratamentos foi obtido com o respectivo intervalo de confiança (IC) 95%. O risco relativo ajustado (*RRadj*) para idade, sexo, tipo de DII e TB latente foi calculado por regressão de Poisson com variância robusta (sexo - Modelo 1; sexo e tipo de DII - Modelo 2; sexo, tipo de DII, TB latente - Modelo 3; e sexo, idade, tipo de DII, tuberculose latente - Modelo 4). A análise estatística foi realizada com o software SPSS [versão 21.0, Chicago, IL] e Stata®, versão 13.3. Valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Geral Roberto Santos sob o número de parecer: 1935.651/2017. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos pacientes antes de qualquer procedimento.

5. RESULTADOS

Foram avaliados trezentos e um pacientes, sendo 186 (61,8%) com RCU e 115 (38,2%) com DC e, média de idade (DP) de 45,8 ($\pm$ 15,0) anos. Houve maior frequência de mulheres (188/301; 62,5%) e de procedentes de área urbana (244/301; 82,7%). A cor da pele autodeclarada mais frequente foi pardo, com 145 (52,5%), seguida pelos negros com 109 (36,2%). Não existiram perdas da atual amostra. As características clínicas e demográficas estão resumidas na Tabela 4.

Tabela 4. Características clínicas e demográficas dos 301 pacientes com DII acompanhados em um centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)

Características (n=301)	n°(%)
Tipo de DII	
Doença de Crohn	115 (38,2)
Retocolite ulcerativa	186 (61,8)
Idade (anos) ¹	45,8 ($\pm$ 15,0)
Duração da doença (meses) ¹	104,9 ($\pm$ 80,3)
DC Montreal - idade ao diagnóstico	
A1 (< 16 anos)	5 (4,35)
A2 (17 a 40 anos)	81 (70,43)
A3 (> 40 anos)	29 (25,22)
DC Montreal - localização da doença	
L1 (íleo terminal)	21 (18,4)
L2 (colônico)	49 (43,0)
L3 (íleo cólico)	44 (38,6)
L4 associado com L1	4 (3,6)
L4 associado com L2	4 (3,6)
L4 associado com L3	6 (5,4)
DC Montreal - comportamento da doença	
B1 (inflamatório)	59 (53,2)
B2 (estenossante)	25 (22,5)
B3 (penetrante)	27 (24,3)
B1 associado com perianal	25 (22,5)
B2 associado com perianal	6 (5,4)
B3 associado com perianal	14 (12,6)
RCU localização	
Proctite	23 (12,7)
Colite esquerda	79 (43,6)
Colite extensa	79 (43,6)

¹ dados expressos em média (desvio padrão); DII: doença inflamatória intestinal; DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa

No geral, 131 (43,5%) pacientes estavam em terapia imunossupressora/biológica, 27 (9,0%) estavam sendo tratados com anti-TNF α em

monoterapia, 31 (10,3%) estavam em uso de anti-TNF α associado à azatioprina, 3 (1,0%) em tratamento com anti-TNF α associado ao metotrexato e 70 (23,3%) usando apenas azatioprina, como mostra a Tabela 5.

Tabela 5. Tratamento em curso dos pacientes com DII em um centro de referência em Salvador/ BA (2017/2018)

Medicamentos	DII n°(%)	DC n°(%)	RCU n°(%)
Sulfassalazina	63 (20,9)	10 (8,7)	53 (28,5)
Mesalazina oral	102 (33,9)	7 (6,1)	95 (51,1)
Mesalazina supositório	125 (41,5)	--	125 (67,2)
Azatioprina	70 (23,2)	42 (36,5)	28 (15,1)
Azatioprina + Anti-TNF α	31 (10,6)	28 (24,3)	3 (1,6)
Metotrexato	3 (1,0)	3 (2,6)	--
Anti-TNF α	30 (8,9)	29 (25,2)	1 (0,5)
Corticóide	2 (0,7)	2 (1,7)	--

DII: doença inflamatória intestinal; DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa

Anti-TNF α : anti fator de necrose tumoral α

O TT foi realizado em 184 pacientes e a radiografia de tórax em 142 pacientes para triagem de TB latente, conforme visto na tabela 6. Um total de 20 (10,9%) pacientes foram diagnosticados e tratados para TB latente. Oito (5,6%) pacientes apresentaram radiografias sugestivas de sequelas de TB. O TT foi maior ou igual a 10 mm em 20 (10,9%) pacientes.

Tabela 6. Resultado do screening para tuberculose latente em pacientes com DII de um centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)

Resultado do screening	n°(%)
TT resultado	n: 184
TT < 5mm	156 (84,8)
5mm $\leq$ TT < 10mm	8 (4,3)
TT $\geq$ 10mm	20 (10,9)
Radiografia de tórax	n: 142
Normal	134 (94,4)
Sugestivo de sequela de TB	8 (5,6)

DII: doença inflamatória intestinal; TB: tuberculose; TT: teste tuberculínico

Um total de oito (2,6%) pacientes desenvolveram TB ativa durante o tratamento, quatro (50%) com RCU e quatro (50%) com DC. A duração da DII em pacientes que desenvolveram TB ativa foi de 111,2 ($\pm$ 58,9) meses. A idade dos pacientes que desenvolveram TB ativa durante o tratamento foi de 40,3 ($\pm$ 14,7) anos no momento da entrevista. Seis (75%) pacientes eram do sexo masculino. O tempo médio (DP) entre o início da terapia com anti-TNF α e o diagnóstico de TB ativa foi de 20,0 (18,7) meses. Um paciente desenvolveu TB ativa três meses após o

início do anti-TNF α e os outros três pacientes desenvolveram após mais de 3 meses. Dois pacientes estavam em tratamento com mesalazina; um com mesalazina associada à azatioprina e outro apenas com azatioprina.

A Tabela 7 mostra as características dos pacientes que desenvolveram TB ativa. TB extrapulmonar foi diagnosticada em dois pacientes (25%). Cinco pacientes (62,5%) desenvolveram TB ativa, apesar da triagem negativa para TB latente. Três (37,5%) pacientes realizaram tratamento para TB latente. De fato, a tuberculose latente foi um fator de risco para tuberculose ativa (RRcrude = 8,28; IC95%: 2,13-32,18), como mostra a Tabela 8.

Tabela 7. Características clínicas e demográficas dos pacientes com DII que desenvolveram tuberculose em um centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)

Sexo/i dade	Tipo DII	Duração DII (meses)	TB prévia	Tratamento durante a TB	Tempo de anti TNF- α antes da TB (meses)	Raio X tórax screening TB latente	TT screening TB latente	Tratamento TB latente	Diagnóstico TB	Localização TB
F/23	DC	26	Não	IFX + AZA	9	Normal	Negativo	Não	Baciloscopia	Pulmonar
F/30	DC	180	Não	IFX + AZA	45	Normal	Negativo	Não	Biópsia	Pleural
M/45	DC	144	Não	ADA + AZA	3	Normal	Negativo	Não	Biópsia	Pleural
M/31	DC	132	Não	ADA + AZA	24	Normal	Negativo	Não	Cultura-escarro	Pulmonar
M/32	RCU	36	Não	MSL	-	Alterado	Negativo	Sim	Cultura-escarro	Pulmonar
M/38	RCU	96	Não	MSL	-	Normal	Positivo	Sim	Cultura-escarro	Pulmonar
M/63	RCU	180	Não	MSL + AZA	-	Normal	SR	Não	Baciloscopia	Pulmonar
M/61	RCU	96	Não	AZA	-	Alterado	Positivo	Sim	Cultura-escarro	Pulmonar

DII: doença inflamatória intestinal; DC: doença de crohn; RCU: retocolite ulcerativa; TB: tuberculose; SR: sem registro

TT teste tuberculínico; IFX: infliximabe; ADA: adalimumabe; AZA: azatioprina; MSL: mesalazina

A frequência de TB ativa em pacientes sob terapia com anti-TNF α foi de 6,5% (4/61); 7,1% (2/28) e 6,1% (2/33) nos pacientes que recebem infliximabe e adalimumabe, respectivamente. Estes quatro pacientes estavam em terapia combinada com azatioprina. A terapia com imunossupressores, especificamente azatioprina, anti-TNF α e a combinação desses dois fármacos, associou-se a um maior risco de incidência de tuberculose ativa, com RR de 5,85 (IC 95%: 1,20 - 28,48); 3,93 (IC 95%: 1,01 - 15,29) e 9,03 (IC 95%: 2,38 - 34,28), respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8. Análise univariada avaliando o risco relativo (IC 95%) de tuberculose ativa em pacientes com DII em centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)

Variável	Total n (%)	Tuberculose n (%)	RR (IC 95%)	p
Sexo				0.027
Femino	188 (62,5)	2 (1,1)	1.0	
Masculino	113 (37,5)	6 (5,3)	4.99 (1.02 - 24.3)	
Idade (anos)				0.158
18-40	185 (61,5)	3 (1,6)	1.0	
41-91	116 (38,5)	5 (4,3)	2.66 (0.65 - 10.91)	
Tipo DII				0.487
RCU	186 (61,8)	4 (2,2)	1.0	
DC	115 (38,2)	4 (3,5)	1.61 (0.41 - 6.34)	
TB latente				<0.001
Não	276 (93,2)	5 (1,8)	1.0	
Sim	20 (6,8)	3 (15,0)	8.28 (2.13 - 32.18)	
Azatioprina				0.013
Não	199 (66,1)	2 (1,0)	1.0	
Sim	102 (33,0)	6 (5,9)	5.85 (1.20 - 28.48)	
Anti-TNF α				0.034
Não	240 (79,7)	4 (1,7)	1.0	
Sim	61 (20,3)	4 (6,5)	3.93 (1.01 - 15.29)	
AZA + Anti-TNF α				<0.001
Não	271 (90,0)	4 (1,5)	1.0	
Sim	30 (10,0)	4 (13,3)	9.03 (2.38 - 34.28)	

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo; DII: doença inflamatória intestinal; RCU: retocolite ulcerativa; DC: doença de Crohn; anti-TNF α : anti fator de necrose tumoral α ; AZA: azatioprina

A análise multivariada reforçou, consistentemente, que a terapia com bloqueadores do TNF α e com a azatioprina aumentou significativamente o risco relativo de desenvolver TB ativa em comparação com outros tratamentos (Tabela 9). Quatro modelos multivariáveis foram avaliados e, em todos, o uso de bloqueadores de TNF α isoladamente ou em combinação com azatioprina foram fatores de risco importantes para a incidência de TB ativa. De fato, quando ajustado para sexo, idade, tipo de DII e TB latente, o anti-TNF α com azatioprina aumentou consistentemente, o risco relativo para 17,8 vezes mais que o tratamento

convencional (IC 95%: 5,91 - 53,67; $p < 0,001$), como mostrado na Tabela 9. Além disso, a TB latente foi um fator de risco independente para a incidência de novos casos de TB ativa, tanto com o uso isolado dos bloqueadores do TNF α , quanto o uso associado à azatioprina (dados não mostrados).

Tabela 9. Análise multivariada avaliando o risco relativo (IC 95%) do desenvolvimento de tuberculose ativa por regressão de Poisson em pacientes com DII em centro de referência em Salvador/BA (2017/2018)

Modelo	Anti TNF- α	valor p	Azatioprina	valor p	Anti TNF- α + azatioprina	valor p
	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)		RR (IC 95%)	
Sem ajuste	3.93 (1.01 - 15.32)	0.048	5.85 (1.20 - 28.56)	0.029	9.03 (2.37 - 34.35)	0.001
Sexo	3.13 (0.69 - 14.27)	0.140	5.63 (1.15 - 27.86)	0.033	7.85 (1.88 - 32.77)	0.005
Sexo, Tipo DII	6.43 (2.33 - 17.74)	<0.001	6.91 (1.50 - 31.80)	0.013	13.53 (4.50 - 40.78)	<0.001
Sexo, Tipo DII, TB latente	10.84 (4.26 - 27.60)	<0.001	5.57 (0.86 - 36.06)	0.071	15.81 (6.07 - 41.23)	<0.001
Sexo, Idade, Tipo DII, TB latente	10.34 (4.28 - 24.96)	<0.001	6.27 (1.03 - 38.05)	0.046	17.81 (5.91 - 53.67)	<0.001

IC: intervalo de confiança; Anti-TNF α : anti fator de necrose tumoral α ; RR: risco relativo; TB: tuberculose.

6. DISCUSSÃO

Segundo a OMS (2019), o Brasil é um dos 30 países com elevada taxa de TB. Portanto, acredita-se que no Brasil o risco de TB ativa esteja próximo de níveis elevados. No entanto, apesar de ser endêmico para TB, pouco se sabe sobre o desenvolvimento de TB ativa em pacientes com DII em tratamento. No presente estudo, foi observado um risco aumentado de TB ativa consistente com o uso de imunossupressores, principalmente após o ajuste para idade, sexo, tipo de DII e TB latente. Especificamente, a terapia combinada com anti-TNF α e azatioprina aumentou o risco de TB ativa em quase dezoito vezes, em comparação com o tratamento convencional. Após robusta pesquisa foi identificado que este é o primeiro estudo realizado no nordeste do Brasil, uma região endêmica de TB na América Latina, caracterizada por baixos indicadores de desenvolvimento, a demonstrar consistentemente essa associação.

O tratamento da TB latente foi realizado em 20 (10,9%) pacientes. Esse achado está próximo de países com taxas mais baixas de TB como a Espanha, onde Taxonera *et al.* (2017) relataram a ocorrência do TT positivo em 11,5% dos pacientes com DII submetidos à triagem para TB latente. Outro estudo espanhol constatou que 30 (7,0%) pacientes com DII apresentaram TB latente antes do tratamento com anti-TNF α . Estudo coreano, realizado em 2015, avaliando o risco de TB ativa em pacientes com DII usando terapia anti-TNF α , encontrou uma frequência de TB latente de 10,6% (BYUN *et al.*, 2015). Kim *et al.* (2015), utilizando radiografia de tórax, IGRA e TST como medidas de rastreamento, confirmaram a TB latente em 30 pacientes (8,0%). Uma taxa semelhante de TB latente pode ser observada em países com carga intermediária e alta de TB, mas o tratamento dessa condição não exclui o risco do paciente com DII desenvolver TB ativa. Pelo contrário, como visto, um histórico de TB latente aumenta o risco de TB ativa durante a terapia com anti TNF α , com azatioprina e com a associação dos dois medicamentos.

A frequência de TB ativa foi de 2,7% (8/301). Ao analisar apenas o grupo sob terapia anti-TNF α , essa frequência aumentou para 6,6%. Um estudo coreano, região com alta prevalência de TB, encontrou uma frequência de 2,0% de TB ativa, em pacientes com DII em uso de terapia com anti-TNF α (KIM *et al.*, 2015). Outro estudo coreano, realizado por Byun *et al.* (2015), mostrou uma taxa de TB de 1,1% (6/525) em pacientes com DII, com 3,1% (5/160) em uso de anti-TNF α . Observou-

se que a prevalência de TB ativa na Coréia foi menor do que o presente estudo, podendo ser uma consequência da pequena amostra de pacientes em uso de anti-TNF α , quando comparada a esses estudos. Um grupo espanhol identificou que 1,2% (4/329) dos pacientes com DII em uso de anti-TNF α desenvolveram TB ativa (JAUREGUI-AMEZAGA *et al.*, 2013) e, uma coorte de 765 pacientes realizada em Portugal relatou 25 casos (3,3%) de TB ativa em pacientes em uso de anti-TNF α (ABREU *et al.*, 2013). Esses estudos europeus mostraram uma baixa prevalência de TB ativa em pacientes em uso de anti-TNF α , muito provavelmente devido à baixa prevalência de TB ativa na população em geral.

Pesquisa realizada em Fortaleza, Brasil, com pacientes, principalmente, reumatológicos e um pequeno grupo com psoríase e doença de Crohn diagnosticou TB ativa em 5 (6,3%) dos 79 pacientes tratados com agentes imunobiológicos e em 1 (4,6%) dos 22 pacientes tratados com outros imunomoduladores/imunossupressores (LOPES; PINHEIRO; MONTEIRO, 2019). Outro estudo realizado em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, avaliando casos de TB ativa em pacientes em uso de Adalimumabe para DC, encontrou uma prevalência de 3,9% (3/77) em um ano de acompanhamento (CURY; MOSS; OLIVEIRA, 2015). Salvador apresenta uma incidência de TB de 49,4 casos/100.000 habitantes/ano. Fortaleza apresenta incidência semelhante com 54,9/100.000 habitantes/ano e Campo Grande tem menor incidência com 23,3/100.000 habitantes/ano, o que pode explicar a taxa semelhante de TB ativa em pacientes imunossuprimidos (BRASIL, 2020).

No grupo de pacientes com TB ativa e sob terapia com anti-TNF α , no presente estudo, foi demonstrado que a associação com azatioprina aumentou o risco relativo bruto de desenvolver TB ativa para 9,03 vezes mais. Byun *et al.* (2015) afirmam que 97,5% dos pacientes com TB ativa, e em uso de terapia anti-TNF α , foram expostos à azatioprina/6-mercaptopurina. Metanálise que avaliou o risco de reativação da TB, quando a terapia anti-TNF α é combinada com agentes imunossupressores, mostrou um risco 13 vezes maior de reativação da TB (LORENZETTI *et al.*, 2014). Como observado no presente estudo e na metanálise citada, o risco de TB ativa aumenta com essa associação, portanto, o cuidado deve ser redobrado. Até o momento, não existe um programa uniforme para prevenir o desenvolvimento de TB ativa em pacientes com DII, em uso de terapia combinada. A

propósito, cada país adota diretrizes nacionais para cuidar desse risco, de acordo com a prevalência local e o risco populacional de TB ativa.

Do total de casos ativos de TB em uso de anti-TNF α , 2 (50%) pacientes apresentaram TB pleural. A apresentação usual de TB ativa descrita, anteriormente, em pacientes sob terapia anti-TNF α é extrapulmonar e disseminada. Abitbol *et al.* (2016) descobriram que 91% da TB ativa, em pacientes sob terapia com anti-TNF α , apresentavam pelo menos, um envolvimento extrapulmonar. Um estudo português relatou que dos 25 pacientes que desenvolveram TB ativa, 15 (60,0%) apresentavam TB extrapulmonar, nove dos quais foram disseminados (KIM *et al.*, 2015). Noções básicas sobre a fisiopatologia da TB, o mecanismo de defesa do hospedeiro e a formação do granuloma explica porque os pacientes, em uso de terapia anti-TNF α , são mais propensos a TB extrapulmonar. O uso de medicamentos anti-TNF α impede a formação de granuloma (PAI *et al.*, 2016; DEBEUCKELAERE *et al.*, 2014). Na presente amostra, acredita-se que a baixa frequência de TB extrapulmonar/disseminada se deva à probabilidade de ser uma nova infecção e não uma reativação.

Geralmente, é descrito um curto período de tempo entre o início da terapia com anti-TNF α e o desenvolvimento da TB ativa, sugerindo a reativação da TB latente. Neste estudo, o intervalo de tempo entre o início da terapia com anti-TNF α e a infecção ativa por TB foi de 20,2 (3-45) meses, com 2 pacientes após 24 e 45 meses, sendo mais sugestivo de uma nova infecção. Um estudo europeu mostrou um intervalo médio de 14,5 meses entre a primeira injeção de anti-TNF α e o diagnóstico de TB ativa, sugerindo também que, apenas uma pequena porção seria devido à reativação da TB (ABITBOL *et al.*, 2016). Pesquisa realizada por Keane *et al.* (2001) demonstraram um intervalo mediano de 3 meses entre o desenvolvimento de TB ativa após o início do anti-TNF α , neste caso indicando uma reativação. Outra pesquisa, realizada em um país asiático mostrou intervalos mais longos, semelhante ao resultado encontrado nesta amostra, evidenciando um tempo médio entre o início da terapia anti-TNF α e o diagnóstico de TB ativa de 23 (2-76) meses, sugerindo uma nova infecção (BYUN *et al.*, 2015). A triagem para TB latente é realizada apenas, antes do início do anti-TNF α . Entretanto, como visto, vários estudos mostraram um tempo médio posterior para o início da TB ativa. Metanálise mostrou que a duração média para o desenvolvimento da TB ativa foi de 7 meses, desde o

início da terapia anti-TNF α e que, após 15 meses o risco aumentou (KEDIA *et al.*, 2020). Um estudo na Turquia, avaliando pacientes com tratamento anterior para TB latente, mostrou o desenvolvimento de TB ativa em $37,5 \pm 27$ (variação: 18-84) meses após o início da terapia anti-TNF α (AKYUZ *et al.*, 2019). Com isso, surge a preocupação em como acompanhar a triagem desses pacientes utilizando medicamentos biológicos, uma vez que uma grande parcela desenvolve a TB ativa 1 ano após a triagem inicial. Talvez, com a realização de uma triagem anual de pacientes com risco de desenvolver TB ativa em países com elevada taxa de TB?

O uso da azatioprina evidenciou um risco relativo de 5,85 (IC 95%), com p de 0,029, risco este compatível com o evidenciado pelo grupo espanhol, que evidenciou, em análise multivariada, risco de TB ativa, nos paciente pós transplante pulmonar, de 10,6, com significância estatística (GUIRAO-ARRABAL *et al.*, 2016). O rastreio infeccioso prévio ao uso da azatioprina não é obrigatório. Este achado serve para alertar sobre a importância do rastreio e vigilância infecciosa, também, previamente o início da azatioprina, uma vez que o uso deste medicamento esta associado a um maior risco de desenvolvimento de tuberculose ativa (TORRES *et al.*, 2019).

O atual estudo apresenta algumas limitações, pois foi realizado em um único centro e com uma pequena amostra de pacientes em uso de terapia com anti-TNF α . Uma avaliação prospectiva desses pacientes poderá fornecer uma quantidade melhor de dados sobre fatores de risco e o desenvolvimento de TB ativa. Faltam melhores conhecimentos sobre os fatores de risco para TB ativa, como histórico de tabagismo, estado nutricional, exposição ocupacional ou familiar à TB.

Sabe-se que a frequência da TB ativa varia entre os países, portanto, uma possível explicação para essa diferença de resultados é um efeito das características epidemiológicas de cada localidade. Os ensaios com anti-TNF α são rigorosos, com critérios rígidos de inclusão, para que eventos adversos, como a TB ativa, sejam melhor avaliados, estudos de vida real são importantes. A maioria dos estudos que relataram a ocorrência de TB ativa em pacientes em tratamento com anti-TNF α foi realizada em países com baixa ou intermediária frequência de tuberculose. Então, houve uma lacuna de conhecimento em países altamente endêmicos. Este estudo mostrou um alto risco de TB ativa em pacientes com DII

submetidos à terapia com anti-TNF α e imunossupressores em uma área endêmica de TB do nordeste do Brasil, na América Latina.

7. CONCLUSÕES

Em conclusão, o tratamento com anti-TNF α e azatioprina aumentou significativamente, o risco de TB ativa em pacientes com DII em uma região endêmica do nordeste do Brasil, na América Latina. Esse risco está presente quando o paciente com DII está sob terapia imunossupressora e anti-TNF α , mas aumenta quando a terapia anti-TNF α foi combinada com azatioprina. A TB ativa tardia, diagnosticada 3 meses após o início da terapia anti-TNF α , foi mais comum, sugerindo uma nova infecção. Esse achado é importante para alertar a necessidade de manter os cuidados e avaliar como rastrear o risco de TB ativa, em pacientes sob terapia biológica e azatioprina.

REFERÊNCIAS

A ANDERSON, Carl; Gabrielle Boucher; Charlie W Lees; Andre Franke; Mauro D'Amato; Kent D Taylor; James C Lee; Philippe Goyette; Marcin Imielinski; Anna Latiano; Caroline Lagacé; Regan Scott; Leila Amininejad; Suzannah Bumpstead; Leonard Baidoo; Robert N Baldassano; Murray Barclay; Theodore M Bayless; Stephan Brand; Carsten Büning; Jean-Frédéric Colombel; Lee A Denson; Martine De Vos; Marla Dubinsky; Cathryn Edwards; David Ellinghaus; Rudolf S N Fehrmann; James A B Floyd; Timothy Florin; Denis Franchimont; Lude Franke; Michel Georges; Jürgen Glas; Nicole L Glazer; Stephen L Guthery; Talin Haritunians; Nicholas K Hayward; Jean-Pierre Hugot; Gilles Jobin; Debby Laukens; Ian Lawrance; Marc Lémann; Arie Levine; Cecile Libioulle; Edouard Louis; Dermot P McGovern; Monica Milla; Grant W Montgomery; Katherine I Morley; Craig Mowat; Aylwin Ng; William Newman; Roel A Ophoff; Laura Papi; Orazio Palmieri; Laurent Peyrin-Biroulet; Julián Panés; Anne Phillips; Natalie J Prescott; Deborah D Proctor; Rebecca Roberts; Richard Russell; Paul Rutgeerts; Jeremy Sanderson; Miquel Sans; Philip Schumm; Frank Seibold; Yashoda Sharma; Lisa A Simms; Mark Seielstad; A Hillary Steinhart; Stephan R Targan; Leonard H van den Berg; Morten Vatn; Hein Verspaget; Thomas Walters; Cisca Wijmenga; David C Wilson; Harm-Jan Westra; Ramnik J Xavier; Zhen Z Zhao; Cyriel Y Ponsioen; Vibeke Andersen; Leif Torkvist; Maria Gazouli; Nicholas P Anagnou; Tom H Karlsen; Limas Kupcinskis; Jurgita Sventoraityte; John C Mansfield; Subra Kugathasan; Mark S Silverberg; Jonas Halfvarson; Jerome I Rotter; Christopher G Mathew; Anne M Griffiths; Richard Gearry; Tariq Ahmad; Steven R Brant; Mathias Chamaillard; Jack Satsangi; Judy H Cho; Stefan Schreiber; Mark J Daly; Jeffrey C Barrett; Miles Parkes; Vito Annese; Hakon Hakonarson; Graham Radford-Smith; Richard H Duerr; Séverine Vermeire; Rinse K Weersma; & John D Rioux. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. **Nature Genetics**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.246-252, 6 fev. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.764>.

ABERRA, Faten N. Comparison of Interferon-Gamma Release Assay Versus Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 136, n. 4, p.1453-1455, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.036>.

ABITBOL, Yael; David Laharie; Jacques Cosnes; Matthieu Allez; Stéphane Nancey; Aurélien Amiot; Alexandre Aubourg; Mathurin Fumery; Romain Altwegg; Pierre Michetti; Elise Chanteloup; Philippe Seksik; Clotilde Baudry; Mathurin Flamant; Guillaume Bouguen; Carmen Stefanescu; Anne Bourrier; Gilles Bommelaer; Nina Dib; Marc André Bigard; Stephanie Viennot; Xavier Hébuterne; Jean-Marc Gornet; Philippe Marteau; Yoram Bouhnik; Vered Abitbol; Stéphane Nahon and the GETAID. Negative Screening Does Not Rule Out the Risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF Treatment: A Descriptive Study on the GETAID Cohort. **Journal Of Crohn's And Colitis**, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1179-1185, 11 jul. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw129>.

ABREU, Cândida; Joana Afonso; Cláudia Camila Dias; Rogério Ruas; António Sarmiento; Fernando Magro. Serial Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-TNF α Therapy. **Journal of Crohn's And Colitis**, [s.l.], v. 11, n. 10, p.1223-1229, 9 jun. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx080>.

ABREU, Cândida; Fernando Magro; João Santos-Antunes; Artur Pilão; Eduardo Rodrigues-Pinto; José Bernardes; Alexandra Bernardo; Sofia Magina; Filipe Vilas-Boas; Susana Lopes; Guilherme Macedo; António Sarmiento. Tuberculosis in anti-TNF- α treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: Analysis of 25 patients matched with a control population. **Journal of Crohn's And Colitis**, [s.l.], v. 7, n. 10, p.486-492, nov. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.004>.

AHLUWALIA, Bani; Luiza Moraes; Maria K. Magnusson & Lena Öhman. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 53, n. 4, p.379-389, 9 mar. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597>.

ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Antiinflamatórios hormonais: glicocorticóides. **Einstein**, São Paulo, v. 6, n.1, p. 159:165, 2008.

ANTON, Camila; Felipe Dominguez Machado; Jorge Mario Ahumada Ramirez; Rafaela Manzoni Bernardi; Penélope Esther Palominos; Claiton Viegas Brenol; Fernanda Carvalho de Queiroz Mello; Denise Rossato Silva. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 45, n. 2, p.1-7, 25 abr. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20190023>.

ARANTES, Jhelly Aparecida Valcanaia; Carlos Henrique Marques dos Santo; Breno Matos Delfino; Bruno Alexandre da Silva; Rafaela Maria Maran de Souza; Thaynara Maria Maran de Souza; Isabella Demeis Flávio; Caroline Gil Ferreira; Samuel Bellin Gomes da Cruz. Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease. **Journal of Coloproctology**, [s.l.], v. 37, n. 4, p.273-278, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2017.06.004>.

AKYUZ, Filiz; CAVUS, Bilger; ILIAZ, Raim; SOYER, Ozlem M.; ORMECI, Asli; EVIRGEN, Sami; ONDER, Semen; KOKSALAN, Kaya; KESKIN, Metin; KARACA, Cetin. Inflammatory bowel disease and mycobacteria. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, [s.l.], v. 31, n. 7, p. 777-780, jul. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

BARROS, Petrilie André Cavalcante de; SILVA, Alberson Maylson Ramos da; LINS NETO, M.Á.d.f. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal of Coloproctology**, [s.l.], v. 34, n. 3, p.131-135, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcol.2014.05.004>.

BOER, Nanne K H.; Laurent Peyrin-Biroulet; Bindia Jharap; Jeremy D. Sanderson; Berrie Meijer; Imke Atreya; Murray L. Barclay; Jean-Frederic Colombel; Anthony

Lopez; Laurent Beaugerie; Anthony M. Marinaki; Adriaan A. van Bodegraven; Markus F. Neurath. Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease: new findings and perspectives. **Journal Of Crohn'S And Colitis**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 610-620, 25 dez. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx181>.

BOREL, J. F.; KIS, Z. L. The discovery and development of cyclosporine (Sandimmune). **Transplant Proc**, v. 23, n. 2, p. 1867-74, 1991

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. (Accessed 21, June 2020 at <https://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico Número Especial - Tuberculose 2020. (Accessed 21, June 2020 at <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>)

BRASIL. Ministério da Saúde. Brasil Livre da Tuberculose: Evolução dos Cenários Epidemiológicos e Operacionais da Doença: Ministério da Saúde; 2019.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO: Secretaria de vigilância em saúde. Brasil: Ministério da Saúde, v. 50, n. 9, mar. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo Mycobacterium tuberculosis no Brasil/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BYUN, Ja Min; Chang Kyun Lee; Sang Youl Rhee; Hyo-Jong Kim; Jung-Wook Kim; Jae-Jun Shim and Jae Young Jang. The Risk of Tuberculosis in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Tumor Necrosis Factor-? Blockers. **Journal of Korean Medical Science**, [s.l.], v. 30, n. 2, p.173-179, 2015. Korean Academy of Medical Sciences (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.2.173>.

CABRIADA, José Luis; Rafael Ruiz-Zorrilla; Jesús Barrio; Ramón Atienza; Alain Huerta; Iago Rodríguez-Lago; Antonio Bernal; César Herrero. Screening for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: Can interferon-gamma release assays replace the tuberculin skin test? **The Turkish Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.292-298, 7 ago. 2019. AVES Publishing Co. <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2018.17162>.

CARVALHO, Ana Teresa Pugas. Terapia Biológica. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, Rj, v. 11, n. 2, p.33-40, dez. 2012.

ÇEKİÇ, Cem; Aslan, Fatih; Vatansever, Sezgin; Topal, Firdevs; Yüksel, EElif Saritas; Alper, Emrah; Ünsal, Belkis. Latent tuberculosis screening tests and active

tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy. **Annals of Gastroenterolog**, Turkey, v. 2, n. 28, p.241-246, abr. 2015.

CONDE, Marcus Barreto; Fernando Augusto Fiuza de Melo; Ana Maria Campos Marques; Ninarosa Calzavara Cardoso; Valeria Goes Ferreira Pinheiro; Paulo de Tarso Roth Dalcin; Almério Machado Junior; Antonio Carlos Moreira Lemos; Antônio Ruffino Netto; Betina Durovni; Clemax Couto Sant'Anna; Dinalva Lima; Domenico Capone; Draurio Barreira; Eliana Dias Matos; Fernanda Carvalho de Queiroz Mello; Fernando Cezar David; Giovanni Marsico; Jorge Barros Afiune; José Roberto Lapa e Silva; Leda Fátima Jamal; Maria Alice da Silva Telles; Mário Hiroyuki Hirata; Margareth Pretti Dalcolmo; Marcelo Fouad Rabahi; Michelle Cailleaux-Cesar; Moises Palaci; Nelson Morrone; Renata Leborato Guerra; Reynaldo Dietze; Silvana Spíndola de Miranda; Solange Cesar Cavalcante; Susie Andries Nogueira; Tatiana Senna Galvão Nonato; Terezinha Martire; Vera Maria Nader Galesi; Valdério do Valle Dettoni. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol.**, Brasília, Df, v. 10, n. 35, p.1018-1048, ago. 2009.

CURY, Didia B.; MOSS, Alan C.; OLIVEIRA, Rogério A. de. Sa1140 Rate of de novo TB Infection in an IBD Population Treated With Adalimumab in Brazil. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 148, n. 4, p. 238-238, abr. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(15\)30780-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(15)30780-0).

DAS KM, Eastwood MA, McManus JPA, Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and the acetylator phenotype. **N Eng J Med** 1973;289(10):491-5

DEBEUCKELAERE, Celine; MUNTER, Paul de; VAN BLEYENBERGH, Pascal; WEVER, Walter de; VAN ASSCHE, Gert; RUTGEERTS, Paul; VERMEIRE, Severine. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. **Journal Of Crohn'S And Colitis**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 550-557, jun. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.11.008>

DIXON, W G; K, L Hyrich; K, D Watson; M, Lunt; J Galloway; A, Ustianowski; D P M Symmons. 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). **Annals of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 69, n. 3, p.522-528, 22 out. 2009. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.118935>.

ELIA, Paula Peruzzi; Homero Soares Fogaça; Rodrigo G. G. Rego Barros; Cyrla Zaltman e Celeste Siqueira C Elia. Análise descritiva dos perfis social, clínico, laboratorial e antropométrico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, internados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 44, n. 4, p.332-339, dez. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032007000400010>.

FEAGAN BG, Rutgeerts P, Sands BE, Paul Rutgeerts; Bruce E. Sands; Stephen Hanauer; Jean-Frédéric Colombel; William J. Sandborn; Gert Van Assche; Jeffrey

Axler; Hyo-Jong Kim; Silvio Danese; Irving Fox; Catherine Milch for the GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. **N Engl J Med**. 2013;369(8):699–710

FLYNN, J L; CHAN, J; LIN, P L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. **Mucosal Immunology**, [s.l.], v. 4, n. 3, p.271-278, 23 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.14>.

GARCIA, Solange Cristina; Luciana dos Santos Lopes; Karen Lilian Schott; Sandra Trevisan Beck; Valdeci Juarez Pomblum. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. **J Bras Patol Med Lab**, [s.i.], v. 40, n. 6, p.393-401, dez. 2004.

GEREMIA, Alessandra; Carolina V. Arancibia-Cárcamo; Myles P.P. Fleming; Nigel Rust; Baljit Singh; Neil J. Mortensen; Simon P.L. Travis and Fiona Powrie. IL-23–responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. **The Journal of Experimental Medicine**, [s.l.], v. 208, n. 6, p.1127-1133, 16 maio 2011. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20101712>.

GOMOLLÓN, Fernando; Axel Dignass; Vito Annese; Herbert Tilg; Gert Van Assche; James O. Lindsay; Laurent Peyrin-Biroulet; Garret J. Cullen; Marco Daperno, Torsten Kucharzik; Florian Rieder, Sven Almer, Alessandro Armuzzi, Marcus Harbord; Jost Langhorst; Miquel Sans; Yehuda Chowers; Gionata Fiorino; Pascal Juillerat; Gerassimos J. Mantzaris; Fernando Rizzello; Stephan Vavricka; Paolo Gionchetti, on behalf of ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1. **Journal of Crohn's and Colitis**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.3-25, 22 set. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.

GUIRAO-ARRABAL, E; F. Santos; J. Redel-Montero; J.M. Vaquero; S. Cantisán; E. Vidal; Á. Torre-Giménez; A. Rivero; J. Torre-Cisneros. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use. **Transplant Infectious Disease**, Córdoba, Espanha, v. 4, n. 18, p. 512-519, 29 fev. 2016.

HARVEY, R.f.; BRADSHAW, J.m. A SIMPLE INDEX OF CROHN'S-DISEASE ACTIVITY. **The Lancet**, [s.l.], v. 315, n. 8167, p.514-514, mar. 1980. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)92767-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(80)92767-1).

HONG, S. N; H. J. Kim; K. H. Kim; S.-J. Han; I. M. Ahn & H. S. Ahn. Risk of incident Mycobacterium tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in South Korea. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 45, n. 2, p.253-263, 7 nov. 2016. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13851>.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Característica étnico-raciais da população. Classificações e Identidade. Rio de Janeiro, 2013.

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. **Bula do medicamento** Stelara (ustequinumabe), 2019. Disponível em:

https://www.janssen.com/brasil/sites/www_janssen_com_brazil/files/prod_files/live/stelara_pub_vps.pdf

JAUREGUI-AMEZAGA, Aranzazu; Fanny Turon; Ingrid Ordás; Marta Gallego; Faust Feu; Elena Ricart; Julián Panés. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. **Journal Of Crohn's And Colitis**, [s.l.], v. 7, n. 3, p.208-212, abr. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.012>.

JESS, Tine; Lene Riis; Ida Vind; Karen Vanessa Winther; Sixten Borg; Vibeke Binder; Ebbe Langholz; Ole Østergaard Thomsen and Pia Munkholm. Changes in Clinical Characteristics, Course, and Prognosis of Inflammatory Bowel Disease during the Last 5 Decades: A Population-Based Study from Copenhagen, Denmark. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.481-489, abr. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20036>.

KANG, Jieun; Dae Hyun Jeong; Minkyu Han; Suk-Kyun Yang; Jeong-Sik Byeon; Byong Duk Ye; Sang Hyoung Park; Sung Wook Hwang; Tae Sun Shim and Kyung-Wook Jo. Incidence of Active Tuberculosis within One Year after Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment according to Latent Tuberculosis Infection Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Korean Medical Science**, [s.l.], v. 33, n. 47, p.1-10, 2018. Korean Academy of Medical Sciences (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e292>.

KAHAN, B. D. Cyclosporine. **N Engl J Med**, v. 321, n. 25, p. 1725-38, 1989.

KEANE, Joseph; Sharon, G; Robert P Wise; Elizabeth Mirabile-Levens; John Kasznica; William D. Schwiertman; Jeffrey N. Siegel; M. Miles Braun. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α –Neutralizing Agent. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 345, n. 15, p.1098-1104, 11 out. 2001. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa011110>.

KIM, Eun Soo; Geun Am Song; Kwang Bum Cho; Kyung Sik Park; Kyeong Ok Kim; Byung Ik Jang; Eun Young Kim; Seong Woo Jeon; Hyun Seok Lee; Chang Heon Yang; Yong Kook Lee; Dong Wook Lee; Sung Kook Kim; Tae Oh Kim; Jonghun Lee; Hyung Wook Kim; Sam Ryong Jee; Seun Ja Park; Hyun Jin Kim. Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents. **World Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 21, n. 11, p.3308-3316, 21 mar. 2015. Baishideng Publishing Group Inc. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i11.3308>.

KORNBLUTH, Asher. Infliximab approved for use in Crohn's disease: A report on the fda gi advisory committee conference. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s.l.], v. 4, n. 4, p.328-329, nov. 1998. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.3780040415>.

KOTZE PG, Underwood FE, Damião AOMC, Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, Iade B, Bosques-Padilla F, Teixeira FV, Juliao-Banos F, Simian D, Ghosh S, Panaccione R, Ng SC, Kaplan GG. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the

Caribbean: a systematic review. **ClinGastroenterolHepatol** 2020, 18:304-312. [doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.030].

KUCHARZIK T, Rieder F, Juillerat P, Armuzzi A, Harbord M, Sans M, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. **J Crohn's Colitis**. 2016;11(1):3–25.

LEE, Choon Kin; Sunny H Wong; Grace Lui; Whitney Tang; Lai San Tam; Margaret Ip; Esther Hung; Minhu Chen; Justin C. Wu; Siew C. Ng. A Prospective Study to Monitor for Tuberculosis During Anti-tumour Necrosis Factor Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Immune-mediated Inflammatory Diseases. **Journal of Crohn's And Colitis**, [s.l.], v. 12, n. 8, p.954-962, 11 maio 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy057>.

LENNARD, L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 43, n. 4, p.329-339, out. 1992. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02220605>.

LIMA, Taiza Maschio de; Naiara Cristina Ule Belotti; Susilene Maria Tonelli Nardi; Heloisa da Silveira Paro Pedro. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.65-76, jun. 2017. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s2176-62232017000200008>.

LOFTUS, E. V; M D Silverstein; W J Sandborn; W J Tremaine; W S Harmsen; A R Zinsmeister. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. **Gut**, [s.l.], v. 46, n. 3, p.336-343, 1 mar. 2000. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.46.3.336>.

LOPES, Diana Maria de Almeida; PINHEIRO, Valéria Goes Ferreira; MONTEIRO, Helena Serra Azul. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 45, n. 6, p.1-7, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180225>.

LORENZETTI, Roberto; Angelo Zullo; Lorenzo Ridola; Andrea Picchianti Diamanti; Bruno Laganà; Luigi Gatta; Alberto Migliore; Alessandro Armuzzi; Cesare Hassan & Vincenzo Bruzzese. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. **Annals of Medicine**, [s.l.], v. 46, n. 7, p.547-554, 8 ago. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2014.941919>.

MANICHANH, C. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. **Gut**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.205-211, 1 fev. 2006. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.073817>.

MAÑOSA, Míriam; DOMÈNECH, Eugeni; CABRÉ, Eduard. Current incidence of active tuberculosis in IBD patients treated with anti-TNF agents: Still room for

improvement. **Journal of Crohn's and Colitis**, [s.l.], v. 7, n. 10, p.499-500, nov. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.021>.

MARANHÃO, Débora Davalos de Albuquerque; VIEIRA, Andrea; CAMPOS, Tércio de. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **Jornal Brasileiro de Medicina**. São Paulo, p. 9-15. jan. 2015.

MARTINS, Adalberto Lima; VOLPATO, Rhaisa Almeida; ZAGO-GOMES, Maria da Penha. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. **Bmc Gastroenterology**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-7, 18 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-018-0822-y>.

MARQUES, S. A. Metotrexato na Psoríase: Consenso Brasileiro de Psoríase. Sociedade Brasileira de Dermatologia: Botucatu, SP. 2012. 172 p.; 1 ed.; 24 cm. ISBN 978-85-89240-04-8

MARX, J. (1995). Immunology: How the Glucocorticoids Suppress Immunity. **Science**, 270(5234), 232–233. doi:10.1126/science.270.5234.232

NEURATH, Markus F.. Cytokines in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.329-342, 22 abr. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3661>.

NEVES, Clarinda; JORGE, Rosa; BARCELOS, Anabela. A Teia de Toxicidade do Metotrexato. **Acta Reumatológica Portuguesa**, Portugal, v. 24, p. 11-34, jan. 2009.

ORDÁS, Ingrid; Lars Eckmann; Mark Talamini; Daniel C Baumgart; William J Sandborn. Ulcerative colitis. **The Lancet**, [s.l.], v. 380, n. 9853, p.1606-1619, nov. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60150-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60150-0).

ORME, Ian M; ROBINSON, Richard T; COOPER, Andrea M. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. **Nature Immunology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 57-63, 18 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3048>

PACHECO NETO, Maurílio; Atecla Nunciata Lopes Alves; Alexandre Soriano Fortini; Marcelo do Nascimento Burattini; Nairo Massakazu Sumita; Miguel Srougi; Pedro Renato Chocair. Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. **J Bras Patol Med Lab**, [s.i.], v. 44, n. 3, p.161-167, jun. 2008.

PAI, Madhukar; Marcel A. Behr; David Dowdy; Keertan Dheda; Maziar Divangahi; Catharina C. Boehme; Ann Ginsberg; Soumya Swaminathan; Melvin Spigelman; Haileyesus Getahun; Dick Menzies and Mario Raviglione. Tuberculosis. **Nature Reviews Disease Primers**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.1-23, 27 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.

PALMER, Mitchell V. Emerging Understanding of Tuberculosis and the Granuloma by Comparative Analysis in Humans, Cattle, Zebrafish, and Nonhuman Primates. **Veterinary Pathology**, [s.l.], v. 55, n. 1, p.8-10, 18 dez. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300985817712795>.

PANÉS, Julian; William J Sandborn; Stefan Schreiber; Bruce E Sands; Séverine Vermeire; Geert D'Haens; Remo Panaccione; Peter D R Higgins; Jean-Frederic Colombel; Brian G Feagan; Gary Chan; Michele Moscariello; Wenjin Wang; Wojciech Niezychowski; Amy Marren; Paul Healey; Eric Maller. Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. **Gut**, [s.l.], v. 66, n. 6, p.1049-1059, 16 fev. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312735>.

PARASA, V. R; Muhammad Jubayer Rahman; Anh Thu Ngyuen Hoang; Mattias Svensson; Susanna Brighenti and Maria Lerm Modeling Mycobacterium tuberculosis early granuloma formation in experimental human lung tissue. **Disease Models & Mechanisms**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.281-288, 7 nov. 2013. The Company of Biologists. <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.013854>.

PARENTE, José Miguel Luz; Claudio Saddy Rodrigues Coy; Viriato Campelo; Mírian Perpétua Palha Dias Parente; Leonardo Araújo Costa; Renata Mendes da Silva; Celso Stephan; José Murilo Robilotta Zeitune. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 21, n. 4, p.1197-1206, 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1197>.

PARK, Dong Il, Tadakazu Hisamatsu; Minhu Chen; Siew Chien Ng; Choon Jin Ooi; Shu Chen Wei; Rupa Banerjee; Ida Normiha Hilmi; Yoon Tae Jeen; Dong Soo Han; Hyo Jong Kim; Zhihua Ran; Kaichun Wu; Jiaming Qian; Pin-Jin Hu; Katsuyoshi Matsuoka; Akira Andoh; Yasuo Suzuki; Kentaro Sugano; Mamoru Watanabe; Toshifumi Hibi; Amarender S. Puri; Suk-Kyun Yang. Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. **Intestinal Research**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.4-16, 2018. Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. <http://dx.doi.org/10.5217/ir.2018.16.1.4>.

PATEL, Vishal; Wang Y; MacDonald JK; McDonald JWD; Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 8, n. 8, p.1-34, 26 ago. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006884.pub3>.

PEPPERCORN, Mark A.; GOLDMAN, Peter. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s.l.], v. 3, n. 181, p.555-562, jun. 1972.

PETERSON, Lance W.; ARTIS, David. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. **Nature Reviews Immunology**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.141-153, 25 fev. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3608>.

QASEM, Ahmad; A NASER, Saleh. TNF α inhibitors exacerbate Mycobacterium paratuberculosis infection in tissue culture: a rationale for poor response of patients with Crohn's disease to current approved therapy. **Bmj Open Gastroenterology**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-8, jul. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2018-000216>.

RIESTRA, Sabino; Ruth de Francisco; Miguel Arias-Guillén; Cristina Saro; María García-Alvarado; José M. Duque; Juan José Palacios; Fernando Muñoz; Lorena Blanco; Olegario Castaño; Isabel Pérez-Martínez; Pablo Martínez-Cambor; Dolores Pérez-Hernández and Adolfo Suárez. Risk factors for tuberculosis in inflammatory bowel disease: anti-tumor necrosis factor and hospitalization. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, [s.l.], v. 108, p.541-549, 2016. Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2016.4440/2016>.

RIMOLDI, Monica; Marcello Chieppa; Valentina Salucci; Francesca Avogadri; Angelica Sonzogni; Gianluca M Sampietro; Angelo Nespoli; Giuseppe Viale; Paola Allavena & Maria Rescigno. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. **Nature Immunology**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.507-514, 10 abr. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ni1192>.

RUBIN, David T; Ashwin N. Ananthakrishnan; Corey A. Siegel; Bryan G. Sauer and Millie D. Long. ACG Clinical Guideline. **The American Journal of Gastroenterology**, [s.l.], v. 114, n. 3, p.384-413, mar. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>.

SANDBORN, William J.; Brian G. Feagan; Simeon Stoinov; Pieter J. Honiball; Paul Rutgeerts; David Mason; Ralph Bloomfield and Stefan Schreiber, for the PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 357, n. 3, p.228-238, 19 jul. 2007. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa067594>.

SANDBORN, William J.; Joshua Korzenik; Bret Lashner; Jonathan A. Leighton; Uma Mahadevan; James F. Marion; Michael Safdi; Charles A. Sninsky; Raman M. Patel; Keith A. Friedenberg; Preston Dunnmon; David Ramsey and Sunanda Kane. Once-Daily Dosing of Delayed-Release Oral Mesalamine (400-mg Tablet) Is as Effective as Twice-Daily Dosing for Maintenance of Remission of Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 138, n. 4, p.1286-1296, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.054>.

SANDBORN, William J.; HANAUER, Stephen B.. Antitumor Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Review of Agents, Pharmacology, Clinical Results, and Safety. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s.l.], v. 5, n. 2, p.119-133, maio 1999. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/00054725-199905000-00008>.

SANDBORN, William J; VAN ASSCHE, G; REINISCH, W. Adalimumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: ULTRA 2 Trial Results. **Gastroenterology & Hepatology**, Estados Unidos, v. 5, n. 9, p.257-265, maio 2013.

SATSANGI, J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. **Gut**, [s.l.], v. 55, n. 6, p.749-753, 1 jun. 2006. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.

SCHOEPFER, Alain M.; Christoph Beglinger; Alex Straumann; Ekaterina Safroneeva; Yvonne Romero; David Armstrong; Carsten Schmidt; Michael Trummel; Valérie Pittet and Stephan R. Vavricka. Fecal Calprotectin More Accurately Reflects Endoscopic Activity of Ulcerative Colitis than the Lichtiger Index, C-reactive Protein, Platelets, Hemoglobin, and Blood Leukocytes. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s.l.], v. 19, n. 2, p.332-341, fev. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1097/mib.0b013e3182810066>.

SILVA, Maria Elizabete Noberto; Deisiane Souza de Lima; José Elinardo dos Santos; Ana Cristina Flor Monteiro; Cristiane Maria Mendes Torquato; Valcleria Alves Freire; Daniela Barbosa de Castro Ribeiro; Anderson Clayton Sá Feitosa; Andréa Bessa Teixeira. General aspects of tuberculosis: an update on the etiologic agent and treatment. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [s.l.], v. 50, n. 3, p.228-232, 2018. Revista Brasileira de Analises Clinicas. <http://dx.doi.org/10.21877/2448-3877.201800717>.

SEGURTB study group from GETECCU. Early Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's And Colitis**, [s.l.], v. 11, n. 7, p.792-800, 17 fev. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx022>.

SIQUEIRA, Rubens Camargo; ORÉFICE, Fernando. The potential of the IGRA (Interferon Gamma Release Assay) test for the diagnosis of ocular tuberculosis. Review and comparative analysis with the tuberculosis skin test Felipe. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, [s.l.], v. 78, n. 3, p.202-209, 2019. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0034-7280.20190130>.

SOLOVIC, I.; J.J. Gomez-Reino; H.L. Rieder; S. Ehlers; H.J. Milburn; B. Kampmann; B. Hellmich; R. Groves; S. Schreiber; R.S. Wallis; G. Sotgiu; E.H. Scho`lvinck; D. Goletti; J.P. Zellweger; R. Diel; L. Carmona; F. Bartalesi; P. Ravn; A. Bossink; R. Duarte; C. Erkens; J. Clark; G.B. Migliori and C. Lange. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.1185-1206, 7 jun. 2010. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00028510>.

SOUZA, Heitor S. P. de; FIOCCHI, Claudio. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.13-27, 2 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.

SUTHERLAND, Lloyd R.. Sulfasalazine Revisited. **Annals of Internal Medicine**, [s.l.], v. 118, n. 7, p.540-549, 1 abr. 1993. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00009>.

TAXONERA, Carlos; Ángel Ponferrada; Fernando Bermejo; Sabino Riestra; Cristina Saro; María Dolores Martín-Arranz; José Luis Cabriada; Manuel Barreiro-de Acosta; María Luisa de Castro; Pilar López-Serrano; Jesús Barrio; Cristina Suarez; Eva Iglesias; Federico Argüelles-Arias; Isabel Ferrer; Ignacio Marín-Jiménez; Alejandro

Hernández-Camba; Guillermo Bastida; Manuel Van Domselaar; Pilar Martínez-Montiel; David Olivares; Cristina Alba, a Javier; Gisbertu; on behalf of the

TAKEDA Pharmaceuticals America Inc. Entyvio (vedolizumab for intravenous infusion): **US prescribing information**. 2014. Disponível em: <http://general.takedapharm.com/content/file.aspx?filetypecode=ENTYVIOPI&CountryCode=US&LanguageCode=EN>. Accessed 06 Jul 2020.

TORRES, Joana; Stefanos Bonovas; Glen Doherty; Torsten Kucharzik; Javier P. Gisbert; Tim Raine; Michel Adamina; Alessandro Armuzzi; Oliver Bachmann; Palle Bager; Livia Biancone; Bernd Bokemeyer; Peter Bossuyt; Johan Burisch; Paul Collins; Alaa El-Hussuna; Pierre Ellul; Cornelia Frei-Lanter; Federica Furfaro; Christian Gingert; Paolo Gionchetti; Fernando Gomollon; Marien González-Lorenzo; Hannah Gordon²⁵; Tibor Hlavaty; Pascal Juillerat; Konstantinos Katsanos; Uri Kopylov; Eduards Krustins; Theodore Lytras; Christian Maaser; Fernando Magro; John Kenneth Marshall; Pär Myrelid; Gianluca Pellino; Isadora Rosa; Joao Sabino; Edoardo Savarino; Antonino Spinelli; Laurents Stassen; Mathieu Uzzan; Stephan Vavricka; Bram Verstockt; Janindra Warusavitarne; Oded Zmora; Gionata Fiorino; on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.4-22, 11 nov.2019. Oxford University Press (OUP). doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180

TORRES, Ulysses dos Santos; Geni Satomi; Luiz Sérgio Ronhi; João Gomes Netinho. Infliximabe na doença de crohn: experiência clínica de um centro terciário paulista. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, [s.l.], v. 29, n. 1, p.38-45, mar. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-98802009000100005>.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). ENTYVIO (vedolizumab) for injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2014. 2014. [Internet]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125476s000lbl.pdf

VERMEIRE, Severine; Stefan Schreiber; William J. Sandborn; Cécile Dubois and Paul Rutgeerts. Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey–Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.357-363, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.01.001>.

VIANA, Laila Almeida; Marina Pontello Cristelli; Daniel Wagner Santos; Melissa Gaspar Tavares; Marcus Taver Costa Dantas; Claudia Rosso Felipe; Helio Tedesco Silva; Jose Medina Pestana. Influence of epidemiology, immunosuppressive regimens, clinical presentation, and treatment on kidney transplant outcomes of patients diagnosed with tuberculosis: a retrospective cohort analysis. **American Journal Of Transplantation**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 1421-1431, 17 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15220>.

VICTORIA, Carlos Roberto; SASSAK, Ligia VIANA, Laila Almeida *et al.* Influence of epidemiology, immunosuppressive regimens, clinical presentation, and treatment on kidney transplant outcomes of patients diagnosed with tuberculosis: a retrospective

cohort analysis. **American Journal Of Transplantation**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 1421-1431, 17 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15220>.

Yukie; NUNES, Hélio Rubens de Carvalho. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, [s.l.], v. 46, n. 1, p.20-25, mar. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032009000100009>.

XAVIER, R. J.; PODOLSKY, D. K.. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, [s.l.], v. 448, n. 7152, p.427-434, jul. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06005>.

YONEKURA, Claudia Leiko; Rene Donizeti Ribeiro Oliveira; David C. Tilton; Roberto Ranza; Aline Ranzolin; André L. Hayata; Ângela Duarte; Inês G. Silveira; Hellen M. da S. de Carvalho; Júlio C. Bertacini de Moraes; Mirhelen Mendes de Abreu; Valéria Valim; Washington Bianchi; Claiton Viegas Brenol; Ivanio A. Pereira; Izaias Costa; José C. Macieira; José R.S. Miranda; Luiz S. Guedes-Barbosa; Manoel B. Bertolo; Maria Fátima Lobato da C. Sauma; Marília B.G. Silva; Marlene Freire; Morton A. Scheinberg; Roberto A. Toledo; Sheila K.F. Oliveira; Vander Fernandes; Marcelo M. Pinheiro; Glaucio Castro; Walber Pinto Vieira; Cesar Emile Baaklini; Antonio Ruffino-Netto; Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro; Ieda Maria Magalhães Laurindo; Paulo Louzada-Junior. 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 (english Edition)**, [s.l.], v. 57, p.477-483, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.005>.

ZABANA, Yamile; Eugeni Domenech; Antonio Lopez San Roman; Belen Beltran; Jose Luis Cabriada; Cristina Saro; Robert Aramendiz; Daniel Ginard; Joaquin Hinojosa; Javier P. Gisbert; Miriam Manosa; Eduard Cabre; Miquel A. Gassull. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. **Inflammatory Bowel Diseases**, [s.l.], v. 14, n. 10, p.1387-1391, out. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20496>.

ZALTMAN, Cyrla; Adérson Omar Mourão Cintra Damião; Andrea Vieira; Carlos F. Magalhães Francesconi; Genoile Oliveira Santana; Julio Maria Fonseca Chebli; Marco Antônio Zerôncio. Crohn's Disease Guidelines. **Int J Inflamm Bowel Dis**: Oficial Publication of the Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease, [s.i.], v. 4, n. 1, p.1-44, jan. 2018.

Apêndices

Instrumento de coleta

APÊNDICE A

Questionário – Num. do Protocolo:

1. Tipo de DII: (1) Doença de Crohn (2) Retocolite Ulcerativa
2. Procedência: (1) Zona rural (2) Zona urbana (9) Não se aplica (NSA)
3. Gênero: (1) Masculino (2) Feminino (9) NSA
4. Idade [em anos]: ()
5. Etnia/cor (autodeclaração): (1) Negro (2) Branco (3) Pardo (4) Amarelo (5) indígena (9) Sem declarar.
6. Estado civil: (1) Solteiro (2) Casado (3) Divorciado (4) Viúvo (5) NSA
7. Filhos: (1) Um (2) Dois (3) Três ou mais (4) Nenhum (9) NSA
8. Religião: (1) Católica (2) Evangélica (3) Espírita (9) NSA
9. Escolaridade: (1) Alfabetização (2) Fundamental completo (3) Fund. Incomp. (4) Ensino médio comp. (5) Ens. médio incomp. (6) Superior incomp. (7) Superior compl. (9) Sem declarar.
10. Renda familiar (salários mínimos): (1) Até 1 (2) Mais de 1 a 2 (3) Mais de 2 a 3 (4) Mais de 3 a 5 (5) Mais de 5 a 10 (6) Mais de 10 a 20 (7) Mais de 20 (8) Sem renda
11. Ocupação:
12. Tempo de doença (meses):

MONTREAL

13. Data do diagnóstico:
14. Idade ao diagnóstico: (1) < 16 anos (2) 17 a 40 anos (3) >40anos
15. DC - Localização: (1) Íleo (2) Cólon (3) Íleo-cólon (9) NSA
16. DC - Comportamento: (1) Não estenosante e não penetrante (2) Estenosante (3) Penetrante (9) NSA

17. DC – Acometimento de TGI superior: (1) Sim (2) Não (9) NSA (8) Sem registro

18. DC – Doença Perianal: (1) Sim (2) Não (9) NSA (8) Sem registro

MEDICAMENTO EM USO ATUAL

19. Em uso de sulfassalazina: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e uso:

20. Em uso de mesalazina oral: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e uso:

21. Em uso de mesalazina supositório: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e uso:

22. Em uso de prednisona: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e uso:

23. Em uso de budesonida: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e uso:

24. Em uso azatioprina/6-mercaptopurina: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e uso:

25. Em uso de metotrexato: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/dia e uso:

26. Outro imunossupressor (como ciclosporina e tacrolimus): (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, qual: dose/dia e uso:

27. Em uso de infliximabe: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/aplicação e uso:

28. Tempo de uso do infliximabe (em meses): () (9) NSA

29. Número estimado de aplicações (infliximabe): () (9) NSA

30. Em uso de adalimumabe: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, dose/aplicação e uso:

31. Tempo de uso do adalimumabe (em meses): () (9) NSA

32. Número estimado de aplicações (adalimumabe): () (999) NSA

33. Outros biológicos: (1) Sim (2) Não (9) NSA se sim, qual: dose/dia e uso:

34. Possui efeito colateral após introdução do medicamento da DII (1) Sim (2) Não se sim, qual:

35. Uso de medicamentos para outras doenças crônicas: (1) Sim (2) Não (9) NSA. se sim, qual(is):

36. Número de medicamentos para DII:

37. Qual o modo de aquisição dos medicamentos?

TUBERCULOSE

- 38. Tuberculose: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 39. Tuberculose pulmonar: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 40. Tuberculose pleural: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 41. Tuberculose miliar: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 42. Tuberculose ganglionar: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 43. Tuberculose intestinal: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 44. Tuberculose outras, citar:
- 45. Idade no momento do diagnóstico:
- 46. Diagnóstico da tuberculose: (1) Baciloscopia (2) Cultura de escarro
(3) Biópsia (4) PCR no fragmento (5) Outros:
- 47. Realização de PPD antes do tratamento: (1) Não reator – inferior a 5mm
(2) Reator fraco – entre 5 e 9 mm (3) Reator forte – 10 mm ou mais
(9) NSA (8) Sem registro
- 48. Raio-x de tórax antes do início do tratamento: (1) Normal (2) Alterado
(8) Sem registro (9) NSA se alterado, descrever alteração:
- 49. Fez tratamento para tuberculose latente: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 50. Vacinação BCG: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 51. Tuberculose antes do diagnóstico: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 52. Tuberculose antes do diagnóstico de DII (tempo em anos): () (99) NSA
- 53. Tuberculose durante o tratamento: (1) Sim (2) Não (9) NSA
- 54. Tuberculose durante o tratamento (tempo em meses): () (999) NSA
- 55. Tuberculose durante o uso de imunossupressor (tempo de uso do imunossupressor em meses): () (999) NSA
- 56. Tuberculose durante o uso de anti-TNF α (tempo de uso do anti-TNF α em meses): () (999) NSA
- 57. Número de episódios de tuberculose após início do tratamento de DII: ()
(9) NSA

APÊNDICE B**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Estudo da aderência ao tratamento e do desenvolvimento de tuberculose em pacientes com doença inflamatória intestinal em um centro de referência em Salvador-BA

DURANTE A LEITURA DO DOCUMENTO ABAIXO FUI INFORMADO QUE POSSO INTERROMPER PARA FAZER QUALQUER PERGUNTA, COM O OBJETIVO DE TIRAR DÚVIDAS, PARA O MEU MELHOR ESCLARECIMENTO.

Eu, _____ fui procurado por Dra. Genoile Oliveira Santana Silva, médica, com registro no Conselho Regional de Medicina do estado da Bahia nº 8259, sobre projeto de pesquisa com o título acima citado. Neste estudo, fui selecionado (a) por frequentar o ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Geral Roberto Santos para participar desta pesquisa, que foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa.

Dra. Genoile Oliveira Santana Silva explicou-me que, no período de _____, os pacientes que comparecerem ao ambulatório acima citado e que concordarem em participar desta pesquisa, responderão a um questionário com perguntas relacionadas à sua doença.

As perguntas que me serão feitas serão dados pessoais (idade, endereço, telefone, onde nasci e onde moro) e perguntas sobre minha doença.

A Dra. Genoile Oliveira Santana Silva explicou-me que os resultados desta pesquisa serão publicados em revista médica, no entanto, a mesma garantiu-me que os dados serão publicados na revista médica SEM constar o meu nome e o meu endereço (dados pessoais).

Fui plenamente informado que posso negar-me a responder as perguntas do questionário. Estou ciente que caso tenha alguma reclamação a fazer, poderei contatar com a Dra. Genoile Oliveira Santana Silva pelo telefone 71- 999572121, ou

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa, pelo telefone (71) 3117-7519, ou no Ambulatório do Hospital Geral Roberto Santos. Assim, considero-me satisfeito (a) com as explicações deste documento, assim como as explicações da Dra. Genoile Oliveira Santana Silva, inclusive durante a leitura deste documento, realizada pela mesma e que foi de forma pausada e clara, quando também tive oportunidade de fazer perguntas. Portanto, no momento concordo em participar desta pesquisa.

COMO TENHO DIFICULDADE PARA LER (*Í SIM OU Í NÃO*) O ESCRITO ACIMA, ATESTO TAMBÉM QUE A DRA. GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA QUANDO DA LEITURA PAUSADA DESTE DOCUMENTO ESCLARECEU MINHAS DÚVIDAS E COMO TEM A MINHA CONCORDÂNCIA PARA PARTICIPAR DO ESTUDO, CONCORDEI COLOCAR ABAIXO A MINHA IMPRESSÃO DO DEDO POLEGAR.

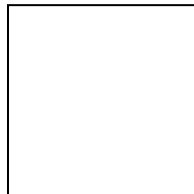
Salvador, ____ de _____ de 20__.

NOME: _____

ASSINATURA: _____

OU

Impressão digital



TESTEMUNHAS:

1.NOME: _____

ASSINATURA: _____

2.NOME: _____

ASSINATURA: _____

Genoile Oliveira Santana Silva (CREMB 8259)

DOCUMENTO EM DUAS (2) VIAS, UMA PARA SER ENTREGUE A PESSOA (OU RESPONSÁVEL) QUE VAI PARTICIPAR DA PESQUISA.

ANEXO A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

HOSPITAL GERAL ROBERTO SANTOS - BA 												
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP												
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Estudo da aderência ao tratamento e do desenvolvimento de tuberculose em pacientes com doença inflamatória intestinal em um centro de referência em Salvador-BA. Pesquisador: Geniele Oliveira Santana Silva Área Temática: Versão: 1 CAAE: 64959317.9.0000.5028 Instituição Proponente: Hospital Geral Roberto Santos - BA Patrocinador Principal: Financiamento Próprio												
DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.935.051												
Apresentação do Projeto: O presente estudo trata-se de uma pesquisa de corte transversal, através da aplicação de um questionário aplicado em portadores de Doença Inflamatória Intestinal (DII), acompanhados no ambulatório do HGRS que vierem a ser atendidos durante o período de maio de 2017 a maio de 2018, além da revisão de prontuários para a coleta de informações adicionais. Serão analisadas variáveis epidemiológicas, como gênero, idade, etnia/cor, procedência, estado civil, renda mensal, escolaridade e variáveis relacionadas ao uso de medicamentos para DII e para outras doenças crônicas além de variáveis relacionadas à atividade da doença como Índice de Harvey-Bradshaw, que estabelece a progressão da DC a partir da avaliação do bem-estar geral, ocorrência de dor abdominal, número de evacuações líquidas por dia, presença de massa abdominal e complicações sistêmicas, Escore de Lichtiger, que estabelece a progressão da RCU a partir da avaliação do bem estar geral, ocorrência de diarreia, diarreia noturna, sangue visível nas fezes, incontinência fecal e dor abdominal; variáveis relacionadas à adesão medicamentosa propriamente dita, através do Teste de Morisky-Green (TMG), validado nos EUA em hipertensos, utilizando como padrão-ouro o controle da pressão arterial.												
Objetivo da Pesquisa: Descrever o grau de adesão à terapia medicamentosa e a frequência de tuberculose em pacientes												
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2">Endereço: Estrada do Sabão, s/nº</td> <td>CEP: 41.100-000</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Estrela do Sobrado</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>UF: BA</td> <td>Município: SALVADOR</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (71)3117-7510</td> <td>Fax: (71)3387-9489</td> <td>E-mail: csp/hgrs-ba@gmail.com</td> </tr> </table>	Endereço: Estrada do Sabão, s/nº		CEP: 41.100-000	Bairro: Estrela do Sobrado			UF: BA	Município: SALVADOR		Telefone: (71)3117-7510	Fax: (71)3387-9489	E-mail: csp/hgrs-ba@gmail.com
Endereço: Estrada do Sabão, s/nº		CEP: 41.100-000										
Bairro: Estrela do Sobrado												
UF: BA	Município: SALVADOR											
Telefone: (71)3117-7510	Fax: (71)3387-9489	E-mail: csp/hgrs-ba@gmail.com										

ANEXO B**Comprovante de submissão do artigo científico**

09-Jul-2020

Dear Mrs. Rocha,

Your manuscript entitled "Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Journal of Crohn's and Colitis.

Your manuscript ID is ECCO-JCC-2020-0786.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/ecco-jcc> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/ecco-jcc>.

Thank you for submitting your manuscript to the Journal of Crohn's and Colitis.

Sincerely,

Journal of Crohn's and Colitis Editorial Office

ANEXO C

Artigo Científico

Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America

Flora Maria Lorenzo Fortes^{1,4}; Ney Boa-Sorte^{1,2}; Victor D. Mariano²; Laíla D. Andrade³; Fernanda A. Oliveira²; Monique C. A. Santos²; Cláudia Ivanilda N. dos Santos²; Catharina A. Passos²; Valdiana C. Surlo⁴; Neogélia P. de Almeida⁴; Jaciane A. M. Fontes⁴; Andrea M. Pimentel⁴; Raquel R. dos Santos⁵; Genoile Oliveira Santana^{1,2}

¹Pharmaceutical Sciences Pos-graduation Program, State University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

²Life Sciences Department, Medicine, State University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

³Department of Medicine, FTC University, Salvador, Bahia, Brazil.

⁴Outpatient Gastroenterology Unit, General Hospital Roberto Santos, Salvador, Bahia, Brazil.

⁵Department of Sciences of Nutrition, School of Nutrition, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil.

Author Contributions:

F.M.L.F: Study design, patient identification, data collection, drafting of the manuscript, critical revision of the manuscript, statistical analysis, manuscript review.

N.B.S: statistical analysis;

V.D.M, L.D.A, F.A.O., M.C.A.S, C.I.N.S, C.A.P, V.C.S,N.P.A, J.A.M.F, A.M.P: patient identification, data collection.

R.R.S: manuscript review, technical or material support;

G.O.S: Study design, manuscript revision, supervision of the study and full access to all of the data in the study, responsible for the integrity of the data.

Abstract

Background and aim: in the scenario of high active tuberculosis (TB) incidence, increase of inflammatory bowel disease (IBD) cases and improvement of the access to anti-TNF α therapies, the aim of the study is to evaluate the risk of active tuberculosis and possible associated variables in IBD patients under treatment from an endemic area in Latin America.

Methods: retrospective cohort study including IBD patients followed up at a referral center in Salvador, Bahia, Brazil. A standard questionnaire was filled with medical records review and interview included demography variable (sex, age); type of IBD, clinical aspects of IBD disease; history of active TB during treatment; active TB characteristics and evolution; initial screening and results and how long after the start of anti-TNF TB was developed. **Results:** A total of 301 IBD patients were evaluated, 186 (61.8%) with ulcerative colitis and 115 (38.2%) with Crohn's disease. The mean (SD) age was 45.8 (± 15.0) years. There was a high frequency of females (62.5%) and from urban area (82.7%). Therapy with immunosuppressants, specifically azathioprine, anti-TNF α and the combination of these two drugs were associated with a higher risk of active tuberculosis incidence, with RR_{crude} of 5.85 (1.20 - 28.48); 3.93 (1.01 - 15.29) and 9.03 (2.38 - 34.28), respectively. Multivariate analysis reinforces, consistently, that therapy with TNF α blockers significantly increased the relative risk of developing active TB comparing to other treatments. Four multivariable models were evaluated and in all of them the use of TNF α blockers alone or in combination with azathioprine were important risk factors for the incidence of active tuberculosis. In fact, when adjusted for sex, age, type of IBD and latent TB, anti-TNF α with azathioprine increases consistently the relative risk to 17.8 times more than conventional treatment (CI95%: 5.91 - 53.67; $p < 0.001$). **Conclusion:** treatment with anti-TNF α significantly increases the risk of active TB in IBD patients from an endemic area in Latin America. This risk is increased when anti-TNF α is combined with azathioprine. Late TB, diagnosed 3 months after the start of anti-TNF α was the most frequent, suggesting a new TB infection.

Key-words: inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; tuberculosis; anti-TNF

1. Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) have a higher incidence and prevalence in developed countries.¹ In countries of Latin America including Brazil, the number of cases is increasing, as shown in a recent systematic review evaluating studies in Latin America and Caribbe that showed an increased incidence in Brazil from 0.68/100,000 person-years in 1991-1995 to 5.5/100,000 person-years in 2015. The same study showed that the prevalence of CD in Brazil rose from 0.24 per 100,000 persons (1986–1990) to 24.1 (2014), and the prevalence of UC rose from 0.99 to 14.1 in the same period.² In the northeast region on this country the prevalence is of 12.8/100,00 persons.³

Biological therapy emerged with the advent of studies that identified the key presence of pro-inflammatory cytokines in IBD patients.^{4,5} The appearance and release of drugs blocking tumor necrosis factor alpha (TNF α) for the treatment of IBD patients have changed the course of these diseases, being effective to induce clinical remission and mucosal healing.⁶ Anti-TNF α therapy for the management of immune-mediated

inflammatory diseases has led to a better prognosis and quality of life for these patients. In Brazil, CD patients using anti TNF increased from 29.6% (2005-2012) to 43.4% (2013/2014).² However, as a consequence, an increased risk of infections was observed, including tuberculosis (TB).^{7,8}

TB is also a very common infectious disease in Brazil, being considered a serious public health problem.^{9,10} Globally, it is estimated that 10 million people develop TB every year, a number that, according to the United Nations (UN)¹¹, has remained stable. In Brazil, in 2019, 73.864 new cases of TB were reported, with an incidence of 35 cases/100.000 person-year, ranging between 11.9/100,000 person-year and 104.6/100,000 person-years. After contact with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), the individual can evolve to cure, remain with the pathogen in latency or evolve to active TB. The airway is a gateway to the bacilli, which after inhalation is translocated to the respiratory tract, where it finds the macrophage alveoli.¹² Then, dendritic cells or inflammatory monocytes transport Mtb to the pulmonary lymph nodes to initiate stimulation of T cells, which secrete TNF α , gamma interferon and contribute to the granuloma formation.^{12,13} Granulomas are characteristic of human TB, composed of clusters of macrophages and multinucleated giant cells, surrounded by newly recruited monocyte/macrophage aggregates, neutrophils and lymphocytes.^{14,15} These granulomas are essential for the control of Mtb, but they are also responsible for providing an environment for the survival, multiplication, latency and dissemination of Mtb.¹⁶

Due to the probable association between anti-TNF α therapy and the development of active TB, several studies have been carried out. Previous studies have reported several cases of active TB in patients with immune-mediated inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.^{8,17} In Spain, Mañosa, Domènech and Cabré (2013)¹⁸ reported an incidence of 1.2% (4/330) of active tuberculosis in IBD patients under anti-TNF α therapy. Lee *et al.* (2018)¹⁹, in a Korean study, showed an incidence of active tuberculosis of 1.4% (9/661) in patients with Crohn's disease (CD) being treated with anti-TNF α . However, studies in Brazil and Latin America about the development of active TB in IBD patients under treatment are scarce.²⁰

In this scenario of high active TB incidence, increase of IBD cases and improvement of the access to anti-TNF α therapies, the aim of the study is to evaluate the risk of active TB and possible associated variables in IBD patients under treatment from an endemic TB area in Latin America.

2. Materials and Methods

2.1 Data Source and study design

We performed a retrospective cohort study including IBD patients followed up at a referral center in Salvador, Bahia, Brazil. The research center is the state's reference center for treatment of IBD patients and the provision of prescriptions for high-cost drugs. In the

year of the research, anti-TNF α therapy was only released for CD by the state health program. Data collection was carried out from August 2017 to November 2018. Patients diagnosed with IBD according to the ECCO consensus criteria (European Crohn's and Colitis Organization)¹ were included. A standardized questionnaire was applied to each patient under direct interview besides review of medical charts. The cohort baseline was set as the date of the first immunosuppressive or immunobiological therapy prescription, when the TB screening was first carried out. The patients were screened for latent TB before starting immunosuppressive or immunobiological therapy. Medical records review and interview included demography variable (sex, age); self-declared ethnicity; type of IBD, clinical aspects of IBD disease (time of diagnosis, age at diagnosis, Montreal classification²¹, ongoing treatment).

This research was approved by the Roberto Santos General Hospital Research Ethics Committee under the opinion number: 1935.651/2017. The Informed Consent Term (ICF) was signed by the patients before any procedure.

2.2 Criteria for TB diagnosis

Interview and medical record review about history of active TB during treatment (time of diagnosis, location, diagnostic criteria, duration of treatment with immunosuppressant and/or anti-TNF α before the diagnosis of active TB); results of tuberculin skin test (TST); past of latent TB infection (LTBI). Patients were classified as positive or negative according to the TST scores and considering the following risk factors: use of immunosuppressive drugs, use of anti-TNF α and chest radiography consistent with past TB. Patients were considered to have a positive TST if the TST result was ≥ 10 mm alone or ≥ 5 mm with at least one of the risk factors listed above.^{9,22}

The treatment of LTBI during the research followed the guidance of the Brazilian Ministry of Health, with isoniazid from 5 to 10mg/kg/day, with a maximum dose of 300mg daily for 6 months. However, since March 2020, the Ministry of Health has changed the treatment of latent tuberculosis to rifapentine associated with isoniazid, with a weekly dose for 3 months.²³

The Brazilian Ministry of Health defines as active TB case a person with either typical symptoms of active TB, bacterial confirmation (smear and/or rapid molecular test and/or culture) and chest radiography.⁹ Active TB was included for analysis when diagnosis of active TB occurred during the interview or it happened during the IBD treatment.

2.3 Statistical analysis

The results are presented as means and standard deviation (SD) or proportion. The incidence rate was calculated by the ratio of the number of cases of active TB to the total number of cases evaluated. The crude relative risk (RR_{crude}) of active TB development in patients treated with anti-TNF α , azathioprine and anti-TNF α plus azathioprine comparing to

other treatments was obtained with respective CI95%. Adjusted RR (RR_{adj}) for age, sex, type of IBD and latent TB was calculated using Poisson regression with robust variance (sex – Model 1; sex and IBD type – Model 2; sex, IBD type, latent TB – Model 3; and sex, age, IBD type, latent TB – Model 4). Statistical analysis was performed with SPSS software [version 21.0, Chicago, IL] and Stata®, version 13.3. P value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Three hundred and one patients were evaluated, 186 (61.8%) with UC and 115 (38.2%) with CD and a mean (SD) age of 45.8 (± 15.0) years. There was a higher frequency of females (188/301; 62.5%) and from urban area (244/301; 82.7%). The self-declared skin color more frequent was mixed race, with 145 (52.5%), followed by blacks with 109 (36.2%). Demographic and clinical characteristics are summarized in Table 1.

Overall, 131 (43.5%) patients were on immunosuppressive/biological therapy, 27 (9.0%) were being treated with anti-TNF α in monotherapy, 31 (10.3%) were using anti-TNF α associated with azathioprine, 3 (1.0%) in anti-TNF α treatment associated with methotrexate and 70 (23.3%) using only azathioprine, as shown in table 2.

The TST was performed in 184 patients and chest radiography in 142 patients for screening of LTBI. A total of 20 (10.9%) patients were diagnosed and treated for LTBI. Eight (5.6%) patients had X-rays suggestive of TB sequelae. The TST was greater or equal than 10 mm in 20 (10.9%) patients.

A total of eight (2.6%) patients developed active TB during treatment, four (50%) with UC and four (50%) with CD. The IBD duration in patients who developed active TB was 111.2 (± 58.9) months. The age of patients which developed active TB during treatment was 40.3 (± 14.7) years at the moment of the interview. Six (75%) patients were male. The mean (sd) time between the start of anti-TNF α therapy and the diagnosis of active TB was 20.0 (18.7) months. One patient developed active TB three months after the start of anti-TNF α and the other three patients developed after more than 3 months. Two patients were under treatment with mesalazine, one with mesalazine associated to azathioprine and one with azathioprine only.

Table 3 shows the characteristics of the patients that developed active TB. Extrapulmonary TB was diagnosed in two patients (25%). Five patients (62.5%) developed active TB, despite of the negative screening for LTBI. Three (37.5%) patients performed treatment for LTBI. In fact, latent tuberculosis was a risk factor for active tuberculosis ($RR_{crude}=8.28$; CI95%: 2.13-32.18) as shown in table 4.

The frequency of active TB in patients undergoing anti-TNF α therapy was 6.5% (4/61); 7.1% (2/28) and 6.1% (2/33) in patients receiving infliximab and adalimumab, respectively. These four patients were in combination therapy with azathioprine. Therapy

with immunosuppressants, specifically azathioprine, anti-TNF α and the combination of these two drugs were associated with a higher risk of active tuberculosis incidence, with RR_{crude} of 5.85 (1.20 - 28.48); 3.93 (1.01 - 15.29) and 9.03 (2.38 - 34.28), respectively (table 4).

Multivariate analysis reinforces, consistently, that therapy with TNF α blockers significantly increased the relative risk of developing active TB comparing to other treatments (table 5). Four multivariable models were evaluated and in all of them the use of TNF α blockers alone or in combination with azathioprine were important risk factors for the incidence of active TB. In fact, when adjusted for sex, age, type of IBD and latent TB, anti-TNF α with azathioprine increases consistently the relative risk to 17.8 times more than conventional treatment (CI95%: 5.91 - 53.67; $p < 0.001$), as shown in table 5. In addition, latent TB was an independent risk factor for the incidence of new cases of active tuberculosis both isolated TNF α blockers and azathioprine-associated use (data not showed).

4. Discussion

According to the WHO¹¹, Brazil is one of the 30 higher TB burden countries. So, it is believed that in Brazil the risk of active TB should be close to high levels. However, despite being endemic for TB, little is known about development of active TB in IBD patients under treatment. In our study, we observed an increased risk of active TB consistent with the use of immunosuppressants, especially after adjusting for age, sex, type of IBD and latent TB. Specifically, the combination therapy with anti-TNF α and azathioprine increased the risk of active TB by nearly eighteen times compared to conventional treatment. To our knowledge, this is the first study conducted in northeastern Brazil, an endemic region of TB in Latin America, characterized by low development indicators, to consistently demonstrate this association.

The treatment of LTBI was performed in 20 (10.9%) patients. This finding is close to countries with lower rates of TB as Spain, where Taxonera *et. al.* (2017)²⁴ reported the occurrence of positive TST in 11.5% of IBD patients undergoing screening for LTBI. Another Spanish study found that 30 (7.0%) patients with IBD have LTBI prior to the treatment with anti-TNF α .²⁵ Korean study⁶, conducted in 2015, assessing the risk of active TB in IBD patients using anti-TNF α therapy found a frequency of LTBI of 10.6%. Kim *et al.* (2015)²⁶ using chest radiography, IGRA and TST as screening measures, confirmed LTBI in 30 patients (8.0%). A similar rate of LTBI can be observed in countries with intermediate and high TB burden, but the treatment of this condition does not exclude the risk of the IBD patient developing active TB. Instead, as seen, a history of latent TB increases the risk of active TB during immunosuppressive therapy.

The frequency of active TB in our sample was 2.7% (8/301). When analyzing only the group using anti-TNF α therapy, this frequency increases to 6.6%. A Korean study, region with a high prevalence of TB, found a frequency of 2.0% of active TB in patients with IBD using

anti-TNF α therapy.²⁶ Another Korean study, conducted by Byun *et al.*⁶, showed a TB rate of 1.1% (6/525) in IBD patients, with 3.1% (5/160) using anti-TNF. It can be seen that the prevalence of active TB in Korea was lower than the present study. It may be due to our small sample of patients using anti TNF when compared to these studies. A Spanish group identified that 1.2% (4/329) of IBD patients using anti-TNF developed active TB²⁵ and a cohort of 765 patients performed in Portugal reported 25 cases (3.3%) of active TB while on anti-TNF α therapy.²⁷ These European studies showed a low prevalence of active TB in patients using anti-TNF α , very likely due to the low prevalence of active TB in the general population.

Research carried out in Fortaleza/Brazil with mostly rheumatological patients and a small group with psoriasis and Crohn's disease diagnosed active TB in 5 (6.3%) of the 79 patients treated with immunobiological agents and in 1 (4.6%) of the 22 patients treated with other immunomodulators/immunosuppressants.²⁸ Another study conducted in São Paulo/Brazil, evaluating active TB cases in patients using Adalimumab found a prevalence of 3.9% (3/77) in one year of follow-up.²⁰ Salvador had TB incidence of 49.4 cases/100,000 person-year. Both cities have similar incidences, Fortaleza with 54.9/100,000 person-year and São Paulo 50.9/100,000 person-year, which may explain the similar rate of active TB in immunosuppressive patients.¹⁰

In the group of patients with active TB and under anti-TNF α therapy in our study, it was shown that the association with azathioprine increased the crude relative risk to 9.03 times more. Byun *et al.*⁶ brings that 97.5% of patients with active TB and using anti-TNF α therapy were exposed to azathioprine/6-mercaptopurine. Metanalysis evaluating the risk of reactivation of TB when anti-TNF α therapy is combined with immunosuppressive agents showed a 13-fold increased risk of TB reactivation.²⁹ As seen in the present study and in the metanalysis cited, the risk for active TB increases with this association, so care must be redoubled. Until now there is no uniform program to prevent the development of active TB in IBD patients under combotherapy. By the way each country adopts national guidelines to care this risk according to the local prevalence and populational risk of active TB.

Of the total active TB cases using anti-TNF α , 2 (50%) patients had pleural TB. The usual presentation of active TB described previously in patients under anti-TNF α therapy is extrapulmonary and disseminated. Abitbol *et al.* (2016)³⁰ found that 91% of active TB in patients under anti-TNF α therapy had at least one extrapulmonary involvement. A Portuguese study reported that of the 25 patients who developed active TB in their study, 15 (60.0%) had extrapulmonary TB, nine of which were disseminated.²⁶ Understanding the pathophysiology of TB, the host's defense mechanism and granuloma formation explains why patients using anti- TNF α therapy are more prone to extrapulmonary TB. The use of anti-TNF drugs prevents the formation of granuloma.^{12,31} In the present sample, it is believed that the low frequency of extrapulmonary/disseminated TB is due to the probability of being a new infection and not a reactivation.

Usually, a short period of time between the start of anti-TNF α therapy and the development of active TB is described, being suggestive of reactivation of LTBI. In our study, the range time between onset of anti-TNF α therapy until active TB infection was 20.2 (3-45) months, with 2 patients after 24 and 45 months, being more suggestive of a new infection. An European study showed an average interval of 14.5 months between the first injection of anti-TNF α drugs and the diagnosis of active TB, also suggesting that only a small portion would be due to reactivation of TB.³⁰ A study by Keane *et al.* (2001)³² demonstrated a median interval of 3 months between the development of active TB after the initiation of anti-TNF α , in this case indicating a reactivation. A survey carried out in a Korean country showed longer intervals, similar to the result found by us, showing an average time between the beginning of anti-TNF therapy and active TB diagnosis of 23 (2-76) months, may suggest a new infection.⁶ The screening for LTBI is only conducted before the start of anti-TNF. However, as seen, numerous articles have shown an average time later for the onset of active TB. Metanalysis showed that the average duration for the development of active TB was 7 months from the start of anti-TNF α therapy and that after 15 months the risk increased even more.³³ A study in Turkey evaluating patients with a past treatment for LTBI, showed the development of active TB at 37.5 ± 27 (range: 18–84) months after starting anti-TNF α therapy.⁴ With that, the concern arises on how to follow the screening of these patients using biological. Perhaps conducting an annual screening of patients at risk of developing active TB in countries with a high TB burden?

Our study has some limitations, it was a study carried out in a single center and with a small sample of patients using anti-TNF α therapy. A prospective assessment of these patients could provide a better amount of data on risk factors and the development of active TB. Better knowledge about risk factors for active TB such as smoking history, nutritional status, occupational or family exposure to tuberculosis are lacking.

It is known that the frequency of active TB varies between countries, so a possible explanation for this difference in results is an effect of epidemiological characteristics of each locality. Trials with anti-TNF α are rigorous, with strict inclusion criteria, so adverse events, such as active TB, are best studied with real-life studies. Most studies that reported the occurrence of active TB in patients undergoing anti-TNF α treatment were carried out in countries with a low or intermediate frequency of tuberculosis. Then, there was a knowledge gap in high endemic countries. This study showed a high risk of active TB in IBD patients undergoing to anti-TNF α and immunosuppressive therapy in an endemic area in Latin America.

5. CONCLUSION

In conclusion, treatment with anti-TNF α significantly increases the risk of active TB in IBD patients from an endemic area in Latin America, region with a high TB burden. This risk is

present when the IBD patient is under immunosuppressive and anti-TNF α therapy but increase when anti-TNF α therapy is combined with azathioprine. Late active TB, diagnosed 3 months after the start of anti-TNF α therapy was the most common, suggesting a new infection. This finding is important to alert the need to maintain care and evaluate how to screen for active TB risk in patients under biological therapy. A prospective multicentric study is expected to our better knowledge of the risk factors related to the development of active TB in IBD patients.

Acknowledgments

We would like to acknowledge all the patients and the PICIN/UNEB.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of 301 IBD patients from a referral center in Salvador/BA (2017/2018)

Characteristics(total n=301)	N°(%)
Type of IBD	
Crohn's disease	115 (38.2)
Ulcerative colitis	186 (61.8)
Age (years) ¹	45.8(15.0)
Duration of the disease (month) ¹	104.9 (80.3)
CD Montreal - age at diagnosis	
A1 (< 16 years)	5(4.35)
A2 (17 to 40 years)	81(70.43)
A3 (> 40 years)	29(25.22)
CD Montreal - disease location	
L1 (terminal ileum)	21(18.4)
L2 (colon)	49(43.0)
L3 (ileum colic)	44(38.6)
L4 associated with L1	4(3.6)
L4 associated with L2	4(3.6)
L4 associated with L3	6(5.4)
CD Montreal - disease behavior	
B1 (inflammatory)	59(53.2)
B2 (stricture)	25(22.5)
B3 (penetrating)	27(24.3)
B1 associated with perianal	25(22.5)
B2 associated with perianal	6(5.4)
B3 associated with perianal	14(12.6)
UC location	
Proctitis	23(12.7)
Left colitis	79(43.6)

Extensive colitis	79(43.6)
-------------------	----------

IBD: inflammatory bowel disease; ¹. data expressed as mean (standard deviation); CD: Crohn's disease; UC: ulcerative colitis

Table 2. Ongoing treatment of IBD patients from a referral center in Salvador/ BA (2017/2018)

Medicaments	IBD N °(%)	CD n°(%)	UC n°(%)
Sulfasalazine	63(20.9)	10(8.7)	53(28.5)
Oral Mesalazine	102(33.9)	7(6.1)	95(51.1)
Topic Mesalazine	125(41.5)	--	125(67.2)
Azathioprine	70(23.2)	42(36.5)	28(15.1)
Azathioprine + Anti-TNF α	31(10.6)	28(24.3)	3(1.6)
Methotrexate + Anti-TNF α	3(1.0)	3(2.6)	--
Anti-TNF α	27(8.9)	29(25.2)	1(0.5)
Steroid	2(0.7)	2(1.7)	--

IBD: inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: ulcerative colitis; Anti-TNF α : anti tumor necrosis factor alpha

Table 3. Clinical and demographic characteristics of IBD patients under treatment who developed active tuberculosis from a referral center in Salvador/BA (2017/2018)

Sex/age	IBD type	IBD duration (months)	Previous TB	Treatment during TB	Anti TNF- α time before TB (months)	Chest X-ray screening LTBI	TST screening LTBI	LTBI treatment	Diagnostic TB	TB location
F/23	CD	26	No	IFX + AZA	9	Normal	Negative	No	Smear	Pulmonary
F/30	CD	180	No	IFX + AZA	45	Normal	Negative	No	Biopsy	Pleural
M/45	CD	144	No	ADA + AZA	3	Normal	Negative	No	Biopsy	Pleural
M/31	CD	132	No	ADA + AZA	24	Normal	Negative	No	Sputum culture	Pulmonary
M/32	UC	36	No	MSL	-	Changed	Negative	Yes	Sputum culture	Pulmonary
M/38	UC	96	No	MSL	-	Normal	Positive	Yes	Sputum culture	Pulmonary
M/63	UC	180	No	MSL + AZA	-	Normal	NR	No	Smear	Pulmonary
M/61	UC	96	No	AZA	-	Changed	Positive	Yes	Sputum culture	Pulmonary

IBD: inflammatory bowel disease; CD: crohn's disease; UC: ulcerative colitis; TB: tuberculosis; NR: no registry
LTBI: latent tuberculosis infection; TST: tuberculin skin test; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; AZA: azathioprine; MSL: mesalazine

Tabel 4. Univariate analysis assessing the relative risk (CI95%) of IBD patients under treatment who developed active tuberculosis from a referral center in Salvador/BA (2017/2018)

	Total	Active Tuberculosis	RR (CI95%)	p
Variable	N (%)	N (%)		
Sex				0.027
Female	188 (62.5)	2 (1.1)	1.0	
Male	113 (37.5)	6 (5.3)	4.99 (1.02 - 24.3)	
Age (years)				0.158
18-40	185 (61.5)	3 (1.6)	1.0	
41-91	116 (38.5)	5 (4.3)	2.66 (0.65 - 10.91)	
IBD type				0.487
RCU	186 (61.8)	4 (2.2)	1.0	
CD	115 (38.2)	4 (3.5)	1.61 (0.41 - 6.34)	
Latent TB				<0.001
No	276 (93.2)	5 (1.8)	1.0	
Yes	20 (6.8)	3 (15.0)	8.28 (2.13 - 32.18)	
Azathioprine				0.013
No	199 (66.1)	2 (1.0)	1.0	
Yes	102 (33.0)	6 (5.9)	5.85 (1.20 - 28.48)	
Anti-TNF α				0.034
No	240 (79.7)	4 (1.7)	1.0	
Yes	61 (20.3)	4 (6.5)	3.93 (1.01 - 15.29)	
Aza + Anti-TNF α				<0.001
No	271 (90.0)	4 (1.5)	1.0	
Yes	30 (10.0)	4 (13.3)	9.03 (2.38 - 34.28)	

CI: confidence interval; RR: relative risk; IBD: inflammatory bowel disease; UC: ulcerative colitis; CD: Crohn's disease; TB: tuberculosis; Anti-TNF α : anti tumor necrosis factor alpha; AZA: azathioprine

Tabel 5. Multivariate analysis assessing the relative risk (CI95%) of developing active tuberculosis by Poisson Regression in IBD patients under treatment from a referral center in Salvador/BA (2017/2018)

Model	Anti-TNF α	p value	Azathioprine	p value	Anti-TNF α + azathioprine	p value
	RR (CI 95%)		RR (CI 95%)		RR (CI 95%)	
No adjustment	3.93 (1.01 - 15.32)	0.048	5.85 (1.20 - 28.56)	0.029	9.03 (2.37 - 34.35)	0.001
Sex	3.13 (0.69 - 14.27)	0.140	5.63 (1.15 - 27.86)	0.033	7.85 (1.88 - 32.77)	0.005
Sex, type IBD	6.43 (2.33 - 17.74)	<0.001	6.91 (1.50 - 31.80)	0.013	13.53 (4.50 - 40.78)	<0.001
Sex, type IBD, latent TB	10.84 (4.26 - 27.60)	<0.001	5.57 (0.86 - 36.06)	0.071	15.81 (6.07 - 41.23)	<0.001
Sex, Age, Type IBD, latent TB	10.34 (4.28 - 24.96)	<0.001	6.27 (1.03 - 38.05)	0.046	17.81 (5.91 - 53.67)	<0.001

IBD: inflammatory bowel disease; CI: confidence interval; RR: Relative Risk

References

1. GOMOLLÓN, Fernando et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1. Journal Of Crohn's And Colitis, [s.l.], v. 11, n. 1, p.3-25, 22 set. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>.
2. KOTZE, Paulo Gustavo; UNDERWOOD, Fox E.; DAMIÃO, Aderson Omar Mourão Cintra; FERRAZ, Jose Geraldo P.; SAAD-HOSSNE, Rogerio; TORO, Martin; IADE, Beatriz; BOSQUES-PADILLA, Francisco; TEIXEIRA, Fábio Vieira; JULIAO-BANOS, Fabian. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. Clinical Gastroenterology And Hepatology, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 304-312, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.030>.
3. PARENTE, José Miguel Luz et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. World Journal Of Gastroenterology, [s.l.], v. 21, n. 4, p.1197-1206, 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i4.1197>.
4. AKYUZ, Filiz; CAVUS, Bilger; ILIAZ, Raim; SOYER, Ozlem M.; ORMECI, Asli; EVIRGEN, Sami; ONDER, Semen; KOKSALAN, Kaya; KESKIN, Metin; KARACA, Cetin. Inflammatory bowel disease and mycobacteria. European Journal Of Gastroenterology & Hepatology, [s.l.], v. 31, n. 7, p. 777-780, jul. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

5. CARVALHO, Ana Teresa Pugas. Terapia Biológica. Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Rj, v. 11, n. 2, p.33-40, dez. 2012.
6. BYUN, Ja Min et al. The Risk of Tuberculosis in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Tumor Necrosis Factor- γ Blockers. Journal Of Korean Medical Science, [s.l.], v. 30, n. 2, p.173-179, 2015. Korean Academy of Medical Sciences (KAMJE).
7. ABREU, Cândida et al. Serial Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Anti-TNF γ Therapy. Journal Of Crohn's And Colitis, [s.l.], v. 11, n. 10, p.1223-1229, 9 jun. 2017. Oxford University Press (OUP).
8. KANG, Jieun et al. Incidence of Active Tuberculosis within One Year after Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment according to Latent Tuberculosis Infection Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Journal Of Korean Medical Science, [s.l.], v. 33, n. 47, p.1-10, 2018. Korean Academy of Medical Sciences (KAMJE).
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de Tuberculose. (Accessed 21, June 2020 at <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf>)
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico Número Especial - Tuberculose 2020. (Accessed 21, June 2020 at <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>)
11. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. PAI, Madhukar et al. Tuberculosis. Nature Reviews Disease Primers, [s.l.], v. 2, n. 1, p.1-23, 27 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.
13. CABRIADA, José Luis et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease: Can interferon-gamma release assays replace the tuberculin skin test?. The Turkish Journal Of Gastroenterology, [s.l.], v. 29, n. 3, p.292-298, 7 ago. 2019. AVES Publishing Co.
14. PARASA, V. R. et al. Modeling Mycobacterium tuberculosis early granuloma formation in experimental human lung tissue. Disease Models & Mechanisms, [s.l.], v. 7, n. 2, p.281-288, 7 nov. 2013. The Company of Biologists. <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.013854>.

15. FLYNN, J L; CHAN, J; LIN, P L. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. *Mucosal Immunology*, [s.l.], v. 4, n. 3, p.271-278, 23 mar. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.14>.
16. PALMER, Mitchell V.. Emerging Understanding of Tuberculosis and the Granuloma by Comparative Analysis in Humans, Cattle, Zebrafish, and Nonhuman Primates. *Veterinary Pathology*, [s.l.], v. 55, n. 1, p.8-10, 18 dez. 2017. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0300985817712795>.
17. YONEKURA, Claudia Leiko 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 (english Edition)*, [s.l.], v. 57, p.477-483, 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.005>.
18. MAÑOSA, Míriam; DOMÈNECH, Eugeni; CABRÉ, Eduard. Current incidence of active tuberculosis in IBD patients treated with anti-TNF agents: Still room for improvement. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 7, n. 10, p.499-500, nov. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.04.021>.
19. LEE, Choon Kin et al. A Prospective Study to Monitor for Tuberculosis During Anti-tumour Necrosis Factor Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Immune-mediated Inflammatory Diseases. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 12, n. 8, p.954-962, 11 maio 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy057>.
20. CURY, Didia B.; MOSS, Alan C.; OLIVEIRA, Rogério A. de. Sa1140 Rate of de novo TB Infection in an IBD Population Treated With Adalimumab in Brazil. *Gastroenterology*, [s.l.], v. 148, n. 4, p. 238-238, abr. 2015. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(15\)30780-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(15)30780-0).
21. SATSANGI, J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, [s.l.], v. 55, n. 6, p.749-753, 1 jun. 2006. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
22. ABERRA, FatenN.. Comparison of Interferon-Gamma Release Assay Versus Tuberculin Skin Test for Tuberculosis Screening in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, [s.l.], v. 136, n. 4, p.1453-1455, abr. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.036>.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de recomendação. Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTb). (Accessed June 21, 2020 at

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Rifapentina_Isoniazida_LTB_CP_14_2020_.pdf)

24. TAXONERA, Carlos et al. Early Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 11, n. 7, p.792-800, 17 fev. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx022>.

25. JAUREGUI-AMEZAGA, Aranzazu et al. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 7, n. 3, p.208-212, abr. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.012>.

26. KIM, Eun Soo et al. Significant risk and associated factors of active tuberculosis infection in Korean patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF agents. *World Journal Of Gastroenterology*, [s.l.], v. 21, n. 11, p.3308-3316, 21 mar. 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i11.3308>.

27. ABREU, Cândida et al. Tuberculosis in anti-TNF- α treated patients remains a problem in countries with an intermediate incidence: Analysis of 25 patients matched with a control population. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 7, n. 10, p.486-492, nov. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.03.004>.

28. LOPES, Diana Maria de Almeida; PINHEIRO, Valéria Goes Ferreira; MONTEIRO, Helena Serra Azul. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in patients undergoing treatment with immunobiologic agents: a four-year experience in an endemic area. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, [s.l.], v. 45, n. 6, p.1-7, 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180225>.

29. LORENZETTI, Roberto et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals Of Medicine*, [s.l.], v. 46, n. 7, p.547-554, 8 ago. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2014.941919>.

30. ABITBOL, Yael et al. Negative Screening Does Not Rule Out the Risk of Tuberculosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF Treatment: A Descriptive Study on the GETAID Cohort. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 10, n. 10, p.1179-1185, 11 jul. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw129>.

31. DEBEUCKELAERE, Celine; MUNTER, Paul de; VAN BLEYENBERGH, Pascal; WEVER, Walter de; VAN ASSCHE, Gert; RUTGEERTS, Paul; VERMEIRE, Severine. Tuberculosis infection following anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease, despite negative screening. *Journal Of Crohn's And Colitis*, [s.l.], v. 8, n. 6, p. 550-557, jun. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.11.008>.

32. KEANE, Joseph et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor ?–Neutralizing Agent. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 345, n. 15, p.1098-1104, 11 out. 2001. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa011110>.

33. KEDIA, Saurabh; MOULI, Venigalla Pratap; KAMAT, Nagesh; SANKAR, Jeeva; ANANTHAKRISHNAN, Ashwin; MAKHARIA, Govind; AHUJA, Vineet. Risk of Tuberculosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Infliximab or Adalimumab Is Dependent on the Local Disease Burden of Tuberculosis. *The American Journal Of Gastroenterology*, [s.l.], v. 115, n. 3, p. 340-349, mar. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000527>.