



UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA  
PROGRAMA DE MESTRADO EM SAÚDE MATERNO INFANTIL

**LENITA DE MELO LIMA**

TUBERCULOSE EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS  
EM UM CENTRO PEDIÁTRICO ESPECIALIZADO NO RIO DE JANEIRO

RIO DE JANEIRO

2024

LENITA DE MELO LIMA

TUBERCULOSE EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS  
EM UM CENTRO PEDIÁTRICO ESPECIALIZADO NO RIO DE JANEIRO

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Materno-Infantil, Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do  
título de Mestre em Saúde Materno Infantil.

Orientadoras:

Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant’Anna

Rafaela Baroni Aurilio

Adriana Rodrigues Fonseca

RIO DE JANEIRO

2024

L732t      Lima, Lenita de Melo  
Tuberculose em pacientes com doenças reumáticas  
imunomediadas em um centro pediátrico especializado no Rio de  
Janeiro/ Lenita de Melo Lima. -- Rio de Janeiro, 2023.  
84f

Orientadora: Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant'Anna.

Co-orientadoras: Rafaela Baroni Aurilio e Adriana Rodrigues  
Fonseca.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro,  
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Programa de  
Pós-graduação em Saúde Materno Infantil, 2023.

1. Tuberculose. 2. Doenças reumáticas imunomediadas. 3. Estudo  
observacional. 4. Crianças. 5. Adolescentes. - Dissertação. I.  
Sant'Anna, Maria de Fátima Bazhuni Pombo, orient. II. Aurilio,  
Rafaela Baroni, coorient. III. Fonseca, Adriana Rodrigues, coorient.  
IV. Título.

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

LENITA DE MELO LIMA

**TUBERCULOSE EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS  
EM UM CENTRO PEDIÁTRICO ESPECIALIZADO NO RIO DE JANEIRO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Saúde  
Materno-Infantil, Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do  
título de Mestre em Saúde Materno Infantil.

Aprovada em 19/02/2024:

---

Prof. Dra. Thalita Fernandes de Abreu, IPPMG-UFRJ

---

Prof. Dra. Ekaterini Simões Goudouris, IPPMG-UFRJ

---

Prof. Dra. Ana Paula Gomes dos Santos, UFRJ

## AGRADECIMENTOS

A Deus, autor de todos os momentos, sou grata pelas bênçãos, aprendizados e pelo amor que emanam de Sua divina presença.

Aos meus pais, Orlando e Lucimar, e à minha irmã, Letícia, pelo apoio incondicional e inspiração constante, desde a infância. Sem vocês, nada disso seria possível.

Ao meu marido, Francisco, pelo companheirismo, paciência, incentivo e amor diário, mesmo nos momentos mais difíceis.

Às mulheres fortes, comprometidas e talentosas, Rafaela, Adriana e Maria de Fátima, por toda ajuda, amizade, paciência e orientação.

Ao professor Clemax, sempre gentil, atencioso e acolhedor. O senhor é inspiração. Foi uma honra poder aprender e conviver com uma pessoa tão brilhante.

Para Aninha (dra. Ana Alice Parente), meu carinho e admiração. Obrigada pelo incentivo e por acreditar, sempre.

A minha residente (na pediatria e na pneumologia) e hoje parte da equipe de pneumologia pediátrica, Michely, pela amizade e partilha no aprendizado, conhecimento e nas dúvidas. Seguimos aprendendo juntas!

Para equipe da pneumologia pediátrica do IPPMG, minha dupla Stella e todos os residentes e pós-graduandos do serviço, vocês fazem a diferença na vida de cada uma dessas crianças e são referência em pesquisa de qualidade, com ética e comprometimento. Na pneumopediatria do IPPMG, encontramos uma família, que nos permite crescer e aprender, somos privilegiadas.

Para equipe do arquivo do IPPMG, em especial ao Edilson, pela disponibilidade e gentileza em todos os momentos.

Aos professores do mestrado do IPPMG, especialmente ao professor Marcelo Land e ao professor Luis Alfredo, pelas aulas maravilhosas e pelo incentivo.

Muito obrigada a cada um que contribuiu direta ou indiretamente para que essa dissertação pudesse ser realizada.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”. (Madre Teresa de Calcuta)

## RESUMO

LIMA, Lenita de Melo. **Tuberculose em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas em um centro pediátrico especializado no Rio de Janeiro**. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

**Introdução:** Os pacientes com doenças reumáticas imunomediadas (DRIMs) são um grupo de risco para a tuberculose (TB). Considerando a limitada disponibilidade de estudos sobre TB em crianças e adolescentes com DRIMs, esta pesquisa busca avaliar o perfil desses pacientes, além de fornecer perspectivas valiosas ao desenvolvimento de estratégias de rastreamento e tratamento da TB.

**Objetivo:** Descrever crianças e adolescentes com DRIMs e diagnóstico de TB acompanhados em hospital terciário no Rio de Janeiro.

**Metodologia:** Estudo descritivo, observacional e ambidirecional avaliados no período entre 01 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2022. A seleção da amostra foi de conveniência e o diagnóstico de TB pulmonar (TBP) foi baseado no sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil (SDP-MS) e/ou achados radiográficos sugestivos de TBP, associados ou não a baciloscopia, cultura e/ou teste rápido molecular para TB (TRM-TB) detectado. O diagnóstico de TB extrapulmonar (TBEP) também baseou-se em achados clínicos e/ou radiográficos sugestivos de TBEP, associados a cultura, TRM-TB e/ou histopatológico compatível. O diagnóstico das DRIMs foi estabelecido de acordo com os critérios de classificação vigentes para cada doença. Para análise dos dados foi utilizada estatística descritiva com média e desvio padrão (distribuição normal); frequência absoluta e percentual, para as categóricas e o programa estatístico usado foi o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20.0 para Windows.

**Resultados:** Quinze pacientes com DRIMs e TB foram incluídos, sendo 8 (53%) do sexo feminino. A idade média no diagnóstico das DRIMs foi de 7,10 anos ( $DP \pm 0,57$  anos) e a idade média no diagnóstico da TB foi de 9,81 anos ( $DP \pm 0,88$  anos). Houve 9 casos de TBP e 6 casos de TBEP - pleural (2), articular/osteoarticular (1), cutânea (1), oftálmica (1) e peritoneal (1). As DRIMs observadas nestes 15 pacientes incluíram artrite idiopática juvenil (9), lúpus eritematoso sistêmico juvenil (3), dermatomiosite juvenil (1), poliarterite nodosa (1) e síndrome autoinflamatória indiferenciada (1). Entre os imunossupressores/imunobiológicos, metotrexato (8) foi o mais utilizado, seguido pelos corticosteroides (6), etanercepte (2), micofenolato mofetila (1), ciclosporina A (1), adalimumabe (1) e tocilizumabe (1). Os sintomas mais comuns foram febre e perda ponderal. Segundo o SDP-MS, o diagnóstico de TBP possível ou muito provável ocorreu em 7/8 pacientes. GeneXpertMTB/RIF® foi realizado em 6 pacientes, cujo resultado detectado sem resistência à rifampicina ocorreu em 2 pacientes; XpertUltra® foi realizado em 5 pacientes, sendo em 3 deles com traços com resistência à rifampicina indeterminada. Uma paciente abandonou o seguimento e um paciente faleceu.

**Conclusão:** A AIJ foi a DRIM mais prevalente e os pacientes em uso de terapias imunossupressoras não biológicas foram a maioria. Febre e perda ponderal foram os sintomas mais frequentes nos casos de TBP, porém são achados inespecíficos e podem ser sinais sugestivos de atividade de algumas DRIMs e também representar outras infecções. A aplicação do SDP-MS mostrou-se importante para o diagnóstico da TBP em crianças, enquanto os TRM-TB desempenharam um papel significativo na identificação de formas extrapulmonares da doença. Esses achados ressaltam a complexidade na abordagem terapêutica dos pacientes pediátricos com DRIMs e TB, enfatizando a necessidade de suspeitar e investigar a TB nesse grupo previamente ao uso, não somente da terapia biológica, mas também das drogas imunossupressoras.

Palavras-chave: Tuberculose. Doenças reumáticas imunomediadas. Crianças e adolescentes. *Mycobacterium tuberculosis*. Imunossupressores e imunobiológicos.



## ABSTRACT

LIMA, Lenita de Melo. **Tuberculosis among children and adolescents with rheumatic diseases in a tertiary pediatric center in Rio de Janeiro**. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

**Introduction:** Patients with immune-mediated rheumatic diseases (IMRDs) are at risk for tuberculosis (TB). Considering the limited availability of studies on TB in children and adolescents with IMRDs, this research aims to assess the profile of these patients and provide valuable insights into the development of TB screening and treatment strategies.

**Objective:** Describe children and adolescents with IMRDs and TB who were being treated in a tertiary university center in Rio de Janeiro, Brazil.

**Methodology:** Descriptive, observational, and ambidirectional study evaluated from January 1, 1995, to December 31, 2022. The sample selection was convenience-based, and the diagnosis of pulmonary TB (PTB) was based on the scoring system of the Brazilian Ministry of Health (SS-MoH-Brazil) and/or suggestive radiographic findings of PTB, associated or not with smear microscopy, culture, and/or molecular rapid test for TB (MRT-TB) detected. The diagnosis of extrapulmonary TB (EPTB) was also based on clinical and/or radiographic findings suggestive of EPTB, associated with culture, TRM-TB, and/or histopathological findings compatible with TB. The diagnosis of IMRDs was established according to the classification criteria in force for each disease. Descriptive statistics were used for data analysis with mean and standard deviation (for normally distributed variables); absolute and percentage frequency, for categorical variables, and the statistical program used was the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 for Windows.

**Results:** Fifteen patients with IMRDs and TB were included, with 8 (53%) being female. The mean age at IMRD diagnosis was 7.10 years ( $SD \pm 0.57$  years), and the mean age at TB diagnosis was 9.81 years ( $SD \pm 0.88$  years). There were 9 cases of PTB and 6 cases of EPTB - pleural(2), articular/osteoarticular(1), cutaneous(1), ophthalmic(1), and peritoneal(1). The IMRDs observed in these 15 patients included juvenile idiopathic arthritis (9), juvenile systemic lupus erythematosus (3), juvenile dermatomyositis (1), polyarteritis nodosa (1), and undifferentiated autoinflammatory syndrome (1). Among immunosuppressants/immunobiologics, methotrexate (8) was the most used, followed by corticosteroids (6), etanercept (2), mycophenolate mofetil (1), cyclosporine A (1), adalimumab (1), and tocilizumab (1). The most common symptoms were fever and weight loss. According to the SS-MoH-Brazil, the diagnosis of PTB possible or very probable occurred in 7/8 patients. GeneXpertMTB/RIF® was performed in 6 patients, with no rifampicin resistance detected in 2 patients; XpertUltra® was performed in 5 patients, with 3 of them showing traces of rifampicin resistance undetermined. One patient was lost to follow-up, and one patient died.

**Conclusion:** Juvenile idiopathic arthritis was the most prevalent IMRD, and the majority of patients were on non-biological immunosuppressive therapies. Fever and weight loss were the most frequent symptoms in PTB cases, although they are nonspecific findings and may suggest activity of some IMRDs or represent other infections. The application of SS-MoH-Brazil was important for the diagnosis of PTB in children, while MRT-TB played a significant role in identifying extrapulmonary forms of the disease. These findings highlight the complexity in the therapeutic approach to pediatric patients with IMRDs and TB, emphasizing the need to suspect and investigate TB in this group prior to the use of biological and immunosuppressive therapy.

Keywords: Tuberculosis. Immune-mediated rheumatic diseases. Children and adolescents. *Mycobacterium tuberculosis*. Immunosuppressants and immunobiologics.

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b> – Sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes sem confirmação bacteriológica.....	18
<b>Quadro 2</b> – Comparação entre prova tuberculínica e IGRAs.....	21
<b>Quadro 3</b> – Principais medicações biológicas para o tratamento de doenças reumáticas imunomediadas na pediatria .....	25
<b>Tabela 1</b> - Descrição das variáveis de estudo .....	33
<b>Quadro 4</b> – Descrição dos pacientes com tuberculose e doenças reumáticas imunomediadas. IPPMG-UFRJ. 1995-2022 .....	44

## LISTA DE FIGURAS

<b>Fluxograma 1</b> – Casos de tuberculose latente, tuberculose pulmonar e extrapulmonar – resultados da revisão integrativa publicada .....	30
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA – Adalimumabe;  
AIJ - Artrite idiopática juvenil;  
BCG - *Bacillus Calmette-Guérin*;  
BLyS - Fator estimulador de linfócitos B;  
CEP - Comitê de ética em pesquisa;  
CTLA4 - Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico;  
DMJ – Dermatomiosite juvenil;  
DRIM – Doença reumática imunomediada;  
ESJ – Esclerodermia sistêmica juvenil;  
ETA – Etanercepte;  
FFM - Febre familiar do Mediterrâneo;  
FR – Fator reumatoide;  
GPA - Granulomatose com poliangiíte;  
HIV - Vírus da imunodeficiência humana;  
IFX – Infliximabe;  
IGRA - *Interferon-g release assay*;  
IL – Interleucina;  
ILTB - Infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*;  
IPPMG - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira;  
LESJ – Lúpus eritematoso sistêmico juvenil;  
MS - Ministério da Saúde;  
M. tb - *Mycobacterium tuberculosis*;  
MVK - Deficiência de mevalonato kinase;  
MTX – Metotrexato;  
OMS - Organização Mundial da Saúde;  
PAM - Poliangiíte microscópica;  
PPD - *Purified protein derivative*;  
PT - Prova tuberculínica;  
RIP – Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida;

RIPE - Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol;  
SAF – Síndrome do anticorpo anti-fosfolípide;  
SDP-MS - Sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil;  
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*;  
SS – Síndrome de Sjögren;  
TALE - Termo de assentimento livre e esclarecido;  
TB – Tuberculose;  
TBP – Tuberculose pulmonar;  
TBEP – Tuberculose extrapulmonar;  
TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido;  
TGF- $\beta$  - fator de transformação do crescimento beta;  
TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa;  
TRAPS - Síndrome periódica associada ao receptor de TNF;  
TRM-TB – Teste rápido molecular para tuberculose;  
UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>14</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE .....	14
2.2 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.....	16
2.3 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA .....	17
2.4 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE.....	21
2.5 DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS E TUBERCULOSE .....	22
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>31</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	31
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	32
<b>5 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
5.1 TIPO DE ESTUDO .....	32
5.2 LOCAL DO ESTUDO.....	32
5.3 POPULAÇÃO ESTUDADA e PERÍODO DO ESTUDO.....	33
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	33
5.5 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	33
5.6 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	33
5.7 COLETA DE DADOS .....	37
5.7.3 Fase retrospectiva .....	37
5.7.4 Fase prospectiva .....	37
5.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS .....	37
<b>6 QUESTÕES ÉTICAS.....</b>	<b>38</b>
<b>7 RESULTADOS .....</b>	<b>38</b>
7.1 ARTIGO PUBLICADO - TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RHEUMATIC DISEASES - CASE SERIES.....	38
7.2 DESCRIÇÃO DOS CASOS DE TUBERCULOSE .....	44
<b>8 DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
<b>9 LIMITAÇÕES .....</b>	<b>49</b>
<b>10 CONCLUSÃO.....</b>	<b>49</b>

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
APÊNDICE A – FICHA CLÍNICA.....	62
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .....	64
APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE) .....	66
APÊNDICE D – ARTIGO PUBLICADO - TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RHEUMATIC DISEASES USING BIOLOGIC AGENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW .....	68
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....	79



## 1 INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a tuberculose (TB) foi a segunda causa de morte por um único agente infeccioso no mundo em 2022, atrás apenas da Covid-19, causando quase o dobro de mortes que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) nesse mesmo ano (WHO, 2023). Estima-se que ocorrem, anualmente, mais de 10 milhões de casos novos de TB no mundo (WHO, 2023).

Em 2022, 1,3 milhão de casos ocorreram entre crianças (0-14 anos), equivalente a 12% do total de casos de TB (WHO, 2023). No Brasil, dos 78.057 casos novos de TB diagnosticados em 2022, 3,5% (2.703) ocorreram em menores de 15 anos de idade, a maior proporção registrada desde 2012 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A dificuldade do isolamento bacteriológico na criança ocorre pela doença ser paucibacilar nessa faixa etária e também pela dificuldade na coleta de espécimes respiratórios de forma adequada. No Brasil, o diagnóstico de tuberculose pulmonar (TBP) em crianças e em adolescentes, sem confirmação bacteriológica, baseia-se no sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil (SDP-MS). Já na tuberculose extrapulmonar (TBEP), o diagnóstico clínico nem sempre é suficiente e requer a realização de exames complementares, como exames bacteriológicos (baciloscopia e cultura), moleculares (GeneXpert MTB/RIF® ou Xpert Ultra®) e histopatológicos das amostras clínicas coletadas, além de exames de imagem, quando pertinentes (SILVA et al, 2021).

Outro problema mundial é a infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou infecção latente por TB (ILTB). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define ILTB como estado de persistente resposta imune à estimulação por antígenos do *Mycobacterium tuberculosis* (M. tb) sem evidências de manifestações clínicas da TB ativa (WHO 2023; PLASCENCIA 2016).

O risco do desenvolvimento da TB ativa após a exposição ao bacilo está relacionado à idade, com risco cumulativo maior entre as crianças menores de 5 anos de idade e os adolescentes (15-18 anos) (MARAIS et al, 2004; MARTINEZ et al, 2020; YOUNGUI et al, 2022). Caso não haja reconhecimento da ILTB e seu tratamento adequado, a ativação ocorre em 5-10% dos casos (PLASCENCIA et al, 2016; CDC, 2020).

Destaca-se a importância, na ILTB, da confirmação da infecção pelo M. tb e da ausência de evidências da TB ativa. No Brasil, tanto a prova tuberculínica (PT) quanto os IGRAs (do inglês, *interferon-gama release assays*) podem ser utilizados como marcadores de infecção pelo

bacilo da TB, para auxiliar no diagnóstico de ILTB, não havendo evidências suficientes para priorização de qualquer dos exames, nem a necessidade de sua realização em série (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

As doenças reumáticas (DRs) imunomediadas (DRIMs) são um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações funcionais do sistema musculoesquelético de causa não traumática, as quais frequentemente cursam com manifestações constitucionais e acometimento de variados órgãos e sistemas que abrangem principalmente as doenças autoimunes do tecido conjuntivo, síndromes autoinflamatórias e vasculites sistêmicas primárias.

Apesar do avanço do tratamento das DRIMs, as infecções, particularmente a TB, permanecem sendo uma preocupação constante. Os pacientes com DRIMs têm uma frequência de TB maior que a população em geral - de duas a dez vezes maior em adultos com DRIMs -, devido à imunossupressão pela doença de base e ao tratamento com medicações imunossupressoras e imunobiológicas (LEITE JUNIOR, RAMOS, ROBAZZI, 2017; ANTON et al, 2019; PIOTTO et al, 2022). Sendo assim, o rastreio para ILTB e a identificação da TB ativa antes do início do tratamento específico são essenciais nesses pacientes.

O presente estudo tem por objetivo descrever o perfil epidemiológico e clínico de crianças e adolescentes com DRIMs e diagnóstico de TB acompanhadas em hospital terciário universitário no Rio de Janeiro, Brasil.

## **2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE**

Em 1882, Robert Koch descobriu o agente causador da TB, doença infecciosa, transmitida por gotículas respiratórias, causada pelo *M.tb* (PAI, BEHR, 2016). A TB afeta primariamente os pulmões, mas pode acometer outros órgãos e sistemas. Trata-se de um agravo de notificação compulsória em todo território nacional e sua eliminação permanece como um desafio para a saúde pública. (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023)

Em 1993, a TB foi considerada uma emergência global e uma série de medidas foram desenvolvidas para reduzir o número de casos no mundo desde então. Em 2017, o Ministério da Saúde do Brasil lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, de acordo com a estratégia intitulada *End-TB* da OMS, visando reduzir o número de

casos e de mortes pela doença, para menos de 10 casos por 100 mil habitantes e limitar o número de mortes anuais para menos de 230 até 2035 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

A persistência da TB como um desafio significativo no Brasil está intrinsicamente ligada a uma complexa interação de fatores. Desigualdades socioeconômicas, acesso limitado a serviços de saúde, condições de moradia precárias e a coexistência com outras comorbidades contribuem para as altas taxas da doença. Um estudo ecológico realizado em mais de 5 mil municípios brasileiros identificou a aglomeração familiar e a taxa de desemprego como as variáveis socioeconômicas mais associadas com a incidência de tuberculose (PELISSARI et al, 2018).

Nos anos de 2020 e 2021, durante a pandemia de Covid-19, ocorreu uma redução na incidência de TB quando comparados aos anos anteriores (2016 a 2019), no Brasil e no mundo. Essa queda da incidência, simultânea ao período da pandemia, pode ser atribuída, dentro outros fatores, à dificuldade de acesso aos serviços de saúde para detecção da TB e às medidas de restrição da Covid-19. (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023). Em 2020, uma parte substancial da população afetada pela tuberculose enfrentou limitações no acesso aos serviços de saúde devido à realocação de recursos para combater a pandemia, resultando na subnotificação dos casos. (PINHEIRO et al, 2022).

A doença segue como uma das principais causas de morte no mundo, e as crianças (com idade inferior a 15 anos) representaram 16% do total de mortes pela doença em 2022 (WHO, 2023). No Brasil, nesse mesmo ano, foram diagnosticados 1.788 (2,3%) casos novos em menores de 10 anos e 1.202 (1,5%) em menores de 5 anos. Dentre os casos novos de TB diagnosticados em menores de 15 anos, a proporção de casos em menores de 5 anos apresentou um aumento de 10,9% em comparação com 2019, passando de 33,8% para 37,5% em 2022 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

O Rio de Janeiro encontra-se entre os estados cujas populações vivem sob maior risco de adoecimento por TB (84,1 casos por 100 mil habitantes), atrás apenas de Amazonas e Roraima (84,1 e 75,9 casos por 100 mil habitantes, respectivamente); o risco de morte por TB no Rio de Janeiro também é alto (5,0 óbitos por 100 mil habitantes) (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023).

## 2.2 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A infecção na infância se dá por meio da inalação de aerossóis contendo o *M.tb*, provenientes da tosse, fala ou espirros de um adolescente ou de um adulto doente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a). A maioria dos indivíduos infectados com *M. tb* não desenvolve a doença (cerca de 90%) (HEEMSKERK, 2015).

No pulmão, os macrófagos e as células dendríticas encontram o *M. tb* e podem entrar em apoptose ou progredir para necrose. Os macrófagos sobreviventes auxiliam na formação precoce do granuloma, levando à eliminação ou latência clínica (HEEMSKERK, 2015). Tais eventos incluem a expressão de citocinas antimicobacterianas como o interferon gama e o fator de necrose tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ) (MOUTINHO, 2011). O  $\text{TNF}\alpha$  desempenha, assim, um importante papel na resposta imunológica contra o *M. tb*, na formação e manutenção da integridade do granuloma (ACAR et al, 2017; LEITE JUNIOR, RAMOS, ROBAZZI, 2017; CHAER et al, 2020; NOGUERA-JULIAN et al, 2020; CALZADA-HERNANDEZ et al, 2015). O  $\text{TNF}\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória secretada pelos monócitos, macrófagos e linfócitos T. Em sinergia com interferon gama, aumenta a expressão de moléculas de adesão intercelular (essenciais para a manutenção do granuloma) e estimula a produção do composto bactericida a partir de intermediários de nitrogênio e oxigênio (PARIGI et al, 2020; KILIC et al, 2012). Assim, o granuloma, composto de macrófagos e linfócitos diferenciados, restringe o crescimento e disseminação do *M. tb*, resultando em um balanço dinâmico entre patógeno e hospedeiro e a indução da ILTB.

As micobactérias podem evitar a resposta imune inibindo a formação do fagolisossoma e apoptose, além de bloquear a resposta dos macrófagos ao interferon gama. As células dendríticas residentes do pulmão podem migrar para os linfonodos regionais, apresentando micobactérias vivas e antígenos micobacterianos, ativando células T ingênuas, células B e células T reguladoras. No pulmão, células T e células B ativadas (atraídas para o pulmão por quimiocinas) controlam o crescimento bacteriano pela produção de citocinas e anticorpos. Células T reguladoras controlam a inflamação através da produção de interleucina (IL) 10 e do fator de transformação do crescimento beta ( $\text{TGF-}\beta$ ) (HEEMSKERK, 2015).

Após a inalação das partículas infectantes, alguns pacientes se tornarão infectados e desenvolverão um processo pneumônico localizado, o foco de Ghon. O bacilo pode migrar desse foco pulmonar por via linfática, acometendo linfonodos hilares e formando o complexo de Ghon (MOUTINHO, 2011).

Caso a imunidade não seja capaz de deter a proliferação bacilar, esse foco inicial culmina com a TBP de primo-infecção. Isso ajuda a compreender por que há uma baixa presença de bacilos na infância, já que uma pequena população de bactérias pode ser suficiente para desencadear a doença. A TBEP ocorre quando os bacilos chegam à corrente sanguínea, levando à disseminação hematogênica, que pode ocorrer logo após a infecção primária ou de qualquer doença ativa (HEEMSKERK, 2015; SANT'ANNA et al, 2002; CARVALHO et al, 2018; AURILIO et al, 2020a).

De outro modo, essa infecção inicial pode ficar quiescente por anos, ou décadas, configurando ILTB. Posteriormente, por algum defeito no sistema imune, o bacilo quiescente pode ser reativado e voltar a proliferar, promovendo destruição do tecido pulmonar, seguido de complicações, como escavações, onde a proliferação bacilar é exponencial, sendo denominada de TBP do tipo adulto. Isso explica o fato de os adolescentes serem, em sua maioria, bacilíferos (SANT'ANNA et al, 2002; CARVALHO et al, 2018; AURILIO et al, 2020a).

### 2.3 DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Tendo em vista a dificuldade do isolamento bacteriológico na população pediátrica, pela sua característica paucibacilar, o diagnóstico de TBP em crianças e em adolescentes, sem confirmação bacteriológica, baseia-se no sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil, com alta sensibilidade e especificidade para a doença. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a; SILVA et al, 2021). Esse sistema valoriza dados clínicos, radiológicos e epidemiológicos e não envolve a confirmação bacteriológica, sabidamente difícil na infância (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a; SILVA et al, 2021), e está demonstrado no **Quadro 1**.

O sistema de pontuação para o diagnóstico da TB em crianças e adolescentes desenvolvido no Brasil foi recomendado, nas normas nacionais pelo Programa Nacional de Controle da Tuberculose, a partir de 2002 (SANT'ANNA, 2002 e 2003; MARCH e AURILIO, 2017) e validado em crianças sem e com HIV (DAVID et al, 2017; ROSSONI et al, 2020).

O diagnóstico de TBP é considerado como muito provável quando a pontuação é superior a 40; TBP possível quando os pontos somam um valor entre 30 e 35; e TBP pouco provável se a pontuação é inferior a 25 pontos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a). Nos casos com pontuação igual ou superior a 30, o início do tratamento está indicado.

**Quadro 1** – Sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil para diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes sem confirmação bacteriológica.

<b>Manifestações clínicas</b>	<b>Pontos</b>
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, perda ponderal e sudorese noturna por mais de 2 semanas	+15
Sem sintomas ou sintomas com duração inferior a 2 semanas	0
Infecção respiratória que melhora com antibióticos para patógenos comuns ou sem antibióticos	-10
<b>Achados na radiografia de tórax</b>	<b>Pontos</b>
Linfadenopatia hilar ou nódulos miliares E/OU Condensação ou infiltração (com ou sem cavitação) por mais de 2 semanas, que se mantém inalterada E/OU Condensação ou infiltração (com ou sem cavitação) por mais de 2 semanas, que piora ou não melhora com antibióticos para patógenos comuns	+15
Condensação ou infiltração de qualquer tipo por menos de 2 semanas	+5
Normal	-5
<b>História de contato com TB</b>	<b>Pontos</b>
Contato próximo nos últimos 2 anos	+10
Contato ocasional ou sem contato	0
<b>Resultados dos testes tuberculínicos</b>	<b>Pontos</b>
Enduração > ou = 10mm OU IGRAs positivos ou indeterminados	+10
Enduração entre 5 e 9mm	+5
Enduração < 5mm	0
<b>Estado nutricional</b>	<b>Pontos</b>
Desnutrição severa	+5
Estado nutricional normal ou sem desnutrição severa	0

Interpretação do resultado: diagnóstico muito provável: pontuação > 40 pontos; diagnóstico possível: pontuação entre 30 e 35 pontos; e diagnóstico pouco provável: pontuação < ou = 25 pontos.

Legenda: IGRAs - *interferon-gama release assays*

Adaptado de: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a e 2022.

A TB primária geralmente se manifesta como um quadro infeccioso insidioso, frequentemente sem sinais específicos de localização. Sintomas como emagrecimento, perda de apetite, febre leve e sudorese podem estar presentes. Esta forma da doença é mais prevalente em crianças, especialmente na faixa etária inferior a 10 anos (SILVA et al, 2021; MINISTÉRIO

DA SAÚDE, 2019a). Nos adolescentes, observa-se frequentemente o desenvolvimento da TB do tipo adulto, caracterizada por formas extensas da doença, sendo que mais da metade dos pacientes nessa faixa etária apresenta a forma bacilífera (SILVA et al, 2021). Nos casos de TBEP, os sinais e sintomas dependem dos órgãos acometidos, sendo a TB ganglionar periférica a forma mais frequente de TBEP nas crianças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a).

A radiografia de tórax é o exame de imagem de escolha na avaliação inicial e no acompanhamento da TBP (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a) e são considerados sinais sugestivos de TB ativa: aumento mediastinal e/ou linfonodal, opacificação alveolar, derrame pleural, nódulos miliares, escavações (GIE, 2017 e 2003).

A tomografia computadorizada de tórax pode demonstrar alterações em pequenas estruturas pulmonares, sendo que as alterações mais descritas na TBP são: nódulos centrolobulares, áreas de consolidação lobar ou opacidades em vidro fosco, cavidades e alterações de vias aéreas (espessamento das paredes, dilatação e aproximação de brônquios) (CAPONE, CAPONE, SOUZA, 2012). O padrão radiológico conhecido como "árvore em brotamento", caracterizado por nódulos no espaço aéreo associados a ramificações lineares, representa a alteração mais indicativa de atividade da TB na tomografia (CAPONE, CAPONE, SOUZA, 2012). Embora esses achados sejam significativos, a tomografia é utilizada de maneira complementar em casos suspeitos de TBP, dado que, na maioria das situações, a radiografia de tórax é suficiente para o diagnóstico.

A baciloscopia é um exame de baixo custo, rápido e de fácil realização, todavia, tem baixa sensibilidade, requerendo mais de uma amostra e não permite diferenciar entre as outras micobactérias (Gholoobi et al, 2014; Gill et al 2022). A coleta de espécimes para exame bacteriológico em crianças até a idade escolar requer, em sua quase totalidade, o emprego de métodos como lavado gástrico e o escarro induzido, uma vez que até a faixa etária dos 5-6 anos as crianças não conseguem expectorar (MARCH e AURILIO, 2017). A comprovação bacteriológica, pela paucibacilaridade, é baixa nessa idade – geralmente, menor que 20%. (MARCH e AURILIO, 2017).

A cultura para o *M. tb* ainda é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da TB, tem alta especificidade (maior que 99%), todavia, exige um tempo prolongado para seu resultado (GILL et al, 2022; CARVALHO et al, 2018). Diferentemente das crianças, nos adolescentes, o diagnóstico de TB pode ser buscado pelo exame de escarro empregando-se os métodos bacteriológicos convencionais ou pelos métodos moleculares.

No Brasil está padronizado o teste rápido molecular para TB (TRM-TB), inicialmente com a plataforma GeneXpert MTB/RIF® e a partir de 2019 com Xpert Ultra®, em substituição à baciloscopia direta, no diagnóstico (SILVA et al, 2021). É um teste rápido, altamente automatizado e independente do operador, além de permitir o processamento de diferentes materiais (líquidos orgânicos, aspirados de gânglio periférico, líquido) (MARCH e AURILIO, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Em pacientes de diferentes idades e utilizando diferentes espécimes, a sensibilidade do Xpert Ultra® varia entre 90-95% e especificidade entre 86-99% (HOEL et al, 2020; MEKKAOUI et al, 2021; PIERSIMONI et al, 2019). Em um estudo com crianças (NICOL ET AL, 2018), o Xpert Ultra® teve uma sensibilidade e especificidade de 75,3% e 96,9%, respectivamente, em comparação com o resultado de cultura da mesma amostra.

Na TBEP, o diagnóstico clínico nem sempre é suficiente e requer a realização de exames complementares, devendo ser realizados exames bacteriológicos (baciloscopia e cultura), moleculares (GeneXpert MTB/RIF® ou Xpert Ultra®) e histopatológicos das amostras clínicas coletadas, além de exames de imagem, como radiografia ou tomografia computadorizada (SILVA et al, 2021).

Para evidenciar a infecção pelo M. tb, pode-se utilizar PT ou IGRAs, uma vez que ambas demonstram resposta imune à infecção pelo bacilo. A PT é feita pela injeção intradérmica, pela reação de Mantoux, usando o PPD (do inglês - *purified protein derivative*), e detecta infecção prévia pelo M. tb ou outra micobactéria, embora outras micobactérias sejam incomuns em nosso meio. Pode, assim, muito raramente, resultar em teste falso-positivo, por não ser específica do M. tb. (IANNONE, CANTINI, LAPADULA, 2014; MARCH e AURILIO, 2017). Os IGRAs são testes mais específicos por detectarem a resposta imune contra os antígenos do M. tb, não presentes na BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) ou em outras micobactérias (IANNONE, CANTINI, LAPADULA, 2014). Todavia, os IGRAs são exames de custo mais elevado que a PT e que necessita de laboratório para sua realização (TEBRUEGGE et al, 2015; CARVALHO et al, 2018), além de não estarem indicados em crianças com idade inferior a 2 anos de idade (CARVALHO et al, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Outra limitação pertinente à PT e aos IGRAs está relacionada ao estado imunológico dos pacientes. Indivíduos imunossuprimidos devido a doenças subjacentes ou em tratamento com terapias imunossupressoras podem apresentar resultados falso-negativos em IGRAs e/ou PT (IANNONE, CANTINI, LAPADULA, 2014; TEBRUEGGE et al, 2015; STARKE, 2014). Da mesma forma, crianças com menos de 5 anos também podem obter resultados



indeterminados em PT ou IGRAs (STARKE, 2014). Enquanto a PT destaca-se por sua longa tradição e acessibilidade, os IGRAs destacam-se por sua especificidade, proporcionando opções distintas para a detecção da infecção pelo *M. tb* – **quadro 2** mostra um comparativo entre os dois métodos.

**Quadro 2** – Comparação entre prova tuberculínica e IGRAs.

Prova tuberculínica	IGRAs
Necessidade de retorno à unidade para leitura do exame	Uma única ida à unidade
Injeção intradérmica	Amostra de sangue
Detecta infecção prévia pelo <i>M. tb</i> ou outra micobactéria e vacinação com BCG	Detectam a resposta imune específica contra os antígenos do <i>M. tb</i>
Menor custo	Maior custo
Efeito booster	Não ocorre efeito booster
Necessidade de treinamento	Necessidade de laboratório
Imunossuprimidos ou em uso de terapias imunossupressoras e crianças menores de 5 anos podem apresentar IGRAs e/ou PT com resultado falso-negativo	

Legenda: IGRAs - *interferon-gama release assays*; *M. tb* – *Mycobacterium tuberculosis*; PT – prova tuberculínica.

Adaptado de: Starke, 2014.

Atualmente, os IGRAs estão indicados para o rastreio da ILTB e para investigação da infecção pelo *M. tb* na TB ativa (conforme descrito no Quadro sobre o SDP-MS) em pessoas vivendo com HIV com CD4+ superior a 350 células/mm<sup>3</sup>, crianças (entre 2 e 10 anos de idade) contatos de casos de TB ativa, pessoas candidatas a transplante de células-tronco ou de órgãos sólidos e pessoas que iniciarão ou já estão em uso de imunobiológicos e/ou imunossupressores. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE 2023). No caso dos pacientes que não se enquadram nas características citadas, a PT mantém-se como teste de escolha para o rastreio da ILTB e investigação da infecção pelo *M. tb*.

## 2.4 TRATAMENTO DA TUBERCULOSE

O tratamento da TB é dividido em duas fases: a intensiva, cujo objetivo é reduzir rapidamente a população bacilar e eliminar os bacilos com resistência natural a algum fármaco;

e a de manutenção, que busca eliminar os bacilos latentes ou persistentes e reduzir a possibilidade de recidiva da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a).

O esquema básico para TB em adultos e adolescentes no Brasil é composto por quatro medicamentos na fase intensiva – rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE) por dois meses - e dois na fase de manutenção – rifampicina e isoniziada (RI) por 4 meses. Já o esquema em crianças com idade inferior a 10 anos é composto por três fármacos na fase intensiva – rifampicina, isoniazida e pirazinamida (RIP) por 2 meses – e o RI na fase de manutenção – cuja duração também é de 4 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a).

A fim de melhorar a adesão ao tratamento da TB na infância, foram incorporados ao SUS, em 2019, comprimidos dispersíveis com as drogas combinadas RIP e RI (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Quanto aos desfechos do tratamento, no Brasil, em 2021, 66,5% dos casos de TBP foram encerrados como cura, enquanto 14% abandonaram o tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023), porcentagens semelhantes às observadas no Rio de Janeiro no mesmo ano - 64,9% dos casos de TB foram curados, enquanto 14,3% abandonaram o tratamento (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023). A taxa de mortalidade, no estado do Rio de Janeiro, em 2022, foi de 4,4 óbitos por 100000 habitantes (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023).

O tratamento de pessoas com ILTB ou tratamento preventivo de TB é uma estratégia preventiva importante para o controle da TB, por ser a principal intervenção capaz de prevenir a progressão da ILTB para doença ativa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023; CARVALHO et al, 2018). A ampliação do tratamento preventivo de TB está entre as dez recomendações prioritárias para o alcance das metas de eliminação da TB. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023)

Até 2021, os esquemas de tratamento disponibilizados pelo sistema único de saúde (SUS) para ILTB eram isoniazida por seis ou nove meses ou rifampicina por quatro meses. A partir de 2021, um novo esquema preventivo foi incorporado, rifapentina associada a isoniazida, com doses semanais durante três meses, buscando menor quantidade de doses e a maior segurança relativa. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023).

## 2.5 DOENÇAS REUMÁTICAS IMUNOMEDIADAS E TUBERCULOSE

As DRIMs são um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por alterações funcionais do sistema musculoesquelético de causa não traumática, as quais frequentemente

cursam com manifestações constitucionais e acometimento de variados órgãos e sistemas. Abrangem principalmente as doenças autoimunes do tecido conjuntivo, como artrite idiopática juvenil (AIJ), lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), miopatias inflamatórias idiopáticas, esclerodermia localizada e sistêmica juvenis (ELJ e ESJ), síndrome de Sjögren (SS), síndrome do anticorpo anti-fosfolípide (SAF), doença mista do tecido conjuntivo, síndromes de superposição, as síndromes autoinflamatórias e as vasculites sistêmicas primárias (PETTY et al, 2021).

A fisiopatogenia das DRIMs está associada à desregulação imune, assim, a maioria dos tratamentos destinam-se a suprimir e controlar esses processos, com fármaco modificador do curso da doença sintético em monoterapia ou em associação com agentes imunobiológicos ou corticosteroides (HASSAN, 2021). Como o sistema imunológico é responsável pela defesa contra patógenos, a frequência e gravidade de certas infecções pode aumentar, como resultado da imunossupressão. No entanto, as próprias DRIMs conferem um risco inicial aumentado de infecções, em adultos e crianças (HIGGINS, 2018).

Os corticosteroides são medicamentos de amplo espectro com efeitos na supressão imune e em processos inflamatórios, sendo utilizados para tratar DRIMs e também reações alérgicas, entre outros (HIGGINS, 2018). Os corticosteroides podem aumentar o risco de reativação da TB, por meio de vários mecanismos que interferem na resposta imunológica celular, incluindo a inibição do efeito das linfocinas e da quimiotaxia dos monócitos, a diminuição da produção de IL-1 e TNF $\alpha$ , e o comprometimento da ativação das células T. Além disso, o uso de corticosteroides aumenta o risco de PT ou IGRA falso-negativos (CANTINI et al, 2019). A dose imunossupressora de corticosteroides é de 2mg/kg/dia, administrada por um período de 14 dias ou mais, utilizando prednisona ou prednisolona, ou em casos de pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 30mg/kg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O metotrexato (MTX) é a fármaco modificador do curso da doença mais utilizada no tratamento da AIJ, uma das DRIMs mais frequentes na faixa etária pediátrica (FERRARA et al, 2018). É indicada também no tratamento de outras DRIMs, interferindo no metabolismo do ácido fólico, com efeito final anti-inflamatório. A ação do MTX sobre o granuloma e a multiplicação do *M. tb* é incerta (CANTINI et al, 2019). A maioria das crianças usando MTX no tratamento das DRIMs não parece ter risco aumentado para infecções como TB quando em monoterapia (HIGGINS, 2018).

A ciclosporina A é um imunossupressor, inibidor da calcineurina, que atua, principalmente, inibindo a ativação de células T. É utilizada, na reumatologia pediátrica, na AIJ

sistêmica, dermatomiosite juvenil (DMJ) e na síndrome de ativação macrofágica (CHIGHIZOLA, ONG, MERONI, 2016; CANTINI et al, 2019). Não há estudos sobre TB em crianças com DRIMs em uso de ciclosporina A. Na faixa etária pediátrica, em um estudo que avaliou a segurança de medicações sistêmicas utilizadas para o tratamento de psoríase - 7,7% dos pacientes fizeram uso de ciclosporina A e não houve casos de TB (BRONCKERS et al, 2017). Um estudo em Taiwan com adultos com dermatomiosite demonstrou que o uso de ciclosporina, ciclofosfamida e MTX não aumentaram o risco de TB nesses pacientes (WU et al, 2015).

O micofenolato de mofetila é um fármaco imunossupressor utilizado no tratamento de DRIMs, incluindo o LESJ, a DMJ, a esclerodermia refratária, e algumas vasculites primárias. O ácido micofenólico, metabólito ativo do micofenolato mofetila, inibe seletivamente a proliferação de linfócitos T e B, reduzindo o recrutamento de linfócitos e monócitos aos sítios de inflamação (SUEHIRO et al, 2004). Estudo do uso do micofenolato de mofetila em doença renal grave no LESJ, não relatou aparecimento de TB (BURATTI et al, 2001).

Leflunomida é uma medicação imunossupressora metabolizada no corpo para sua forma ativa, a teriflunomida, que atua inibindo a enzima mitocondrial diidro-orotato desidrogenase. Essa ação impede a síntese de uridina monofosfato pirimidina, ativando o gene P53. A ativação do P53 restringe a progressão da fase G1 para a fase S no ciclo celular. Essa restrição interrompe a proliferação de linfócitos ativados e autoimunes, promovendo efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (PADDA e GOYAL, 2023). Um estudo em crianças com AIJ em uso de leflunomida não relatou casos de TB (FOELDVARI e WIERK, 2010).

A azatioprina é um análogo da purina que se converte em seus metabólitos ativos, mercaptopurina e tioguanina. Seus metabólitos são incorporados ao DNA em replicação e interrompem a divisão. A interrupção desse processo impede a proliferação de linfócitos ativados e autoimunes, com consequentes efeitos anti-inflamatórios (MOHAMMADI e KASSIM, 2023). Um estudo de 2005 comparou a segurança e eficácia da leflunomida com a do metotrexato no tratamento da AIJ, em um ensaio randomizado e controlado e não houve casos de TB nos dois grupos de pacientes (SILVERMAN et al, 2005).

A ciclofosfamida possui efeitos imunossupressores e seletividade para células T. Sua eficácia comprovada na nefrite lúpica severa e nas vasculites sistêmicas, além da possibilidade do uso de alta dose de ciclofosfamida intravenosa, ampliou o uso da medicação. O medicamento diminui a secreção de interferon-gama e IL-12, enquanto aumenta a secreção de citocinas Th2 como IL-4 e IL-10 no líquido cefalorraquidiano e no sangue periférico (OGINO e TADI, 2023).

Um estudo com LESJ em pacientes em uso de ciclofosfamida não teve casos de TB em sua casuística (OPASTIRAKUL e CHARTAPISAK, 2005).

A melhor compreensão da fisiopatologia das DRIMs pediátricas tem permitido a descoberta de novos potenciais alvos terapêuticos (SBP, 2023). A partir de 1975, houve o desenvolvimento dos fármacos imunobiológicos, medicações que atuam nos processos de sinalização ou interação celulares, resultando na ativação e/ou regulação da resposta imune. Eles são derivados de organismos vivos, produzidos a partir de técnicas de biologia molecular, atuando como anticorpos monoclonais ou antagonistas de receptores ou citocinas, por isso o termo “biólogo” ou “imunobiológico” (FERNANDES, GOMES, KUCHIKI, 2021).

O Quadro 3 mostra os principais imunobiológicos aprovados ou em estudo para o tratamento de DRIMs pediátricas e seu alvo de ação.

Quadro 3 – Principais medicações biológicas para o tratamento de doenças reumáticas imunomediadas na pediatria.

Medicação	Alvo de ação	Classe	Principais indicações/ uso “off label”
Etanercepte	TNF $\alpha$	Proteína de fusão dimérica	AIJ/ DMJ
Infliximabe		Anticorpo monoclonal quimérico	Doença de Crohn / AIJ, uveíte não infecciosa, sarcoidose, Kawasaki e arterite de Takayasu
Adalimumabe		Anticorpo monoclonal completamente humanizado	AIJ, uveíte não infecciosa, artrite relacionada à entesite, retocolite ulcerativa e doença de Crohn/ vasculites (arterite de Takayasu) e sarcoidose
Rituximabe	Células B CD20	Anticorpo monoclonal quimérico	Linfoma não Hodgkin B, leucemias de linfócitos B; GPA; PAM/ trombocitopenia imune primária, LESJ, AIJ poliarticular, FR

			positivo, DMJ, esclerodermia, esclerose múltipla
Belilumabe	BLyS	Anticorpo monoclonal completamente humanizado	LESJ
Canaquinumabe	IL1	Anticorpo monoclonal completamente humanizado	AIJ sistêmica, criopirinopatias, TRAPS, MVK, FFM
Tocilizumabe	IL6	Anticorpo monoclonal humanizado	AIJ sistêmica e poliarticular / uveíte não infecciosa, esclerodermia, arterite de Takayasu, mutações com ganho de função STAT3
Ustequinumabe	IL12/23	Anticorpo monoclonal completamente humanizado	Psoríase em placas moderada a grave/ AIJ relacionada à entesite, AIJ psoriásica
Secuquinumabe	IL17	Anticorpo monoclonal completamente humanizado	Artrite psoriásica, artrite relacionada à entesite, psoríase/ AIJ relacionada a entesite, AIJ psoriásica
Abatacepte	CTLA4	Proteína de fusão completamente humanizada	AIJ / uveíte não infecciosa, DMJ, haploinsuficiência, deficiência LRBA

Legenda: AIJ - artrite idiopática juvenil; BLyS - fator estimulador de linfócitos B; CTLA4 - antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico; DMJ - dermatomiosite juvenil; FFM - febre familiar do Mediterrâneo; FR - fator reumatoide; GPA - granulomatose com poliangiíte; IL - interleucina; LESJ - lúpus eritematoso sistêmico juvenil; MVK - deficiência de mevalonato kinase; PAM - poliangiíte microscópica; TNF $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa; TRAPS - síndrome periódica associada ao receptor de TNF.

Adaptado de: SBP, 2023.

Imunobiológicos constituem-se em fármacos que permitiram modificar favoravelmente o curso das DRIMs nos pacientes reumáticos, sejam isolados ou em associação com outras

medicações imunossupressoras, com melhora da qualidade de vida relacionada à saúde e ao prognóstico (LEE et al, 2017).

Com o desenvolvimento dos imunobiológicos, verificou-se aumento no risco de infecções, em especial as granulomatosas como a TB, devendo-se manter o paciente sob vigilância infecciosa, rastrear e tratar infecções precocemente (CHAER et al, 2020; CONITEC, 2019; GUERRERO-LALEONA et al, 2017; TARKIAINEN et al, 2015) e excluir, antes do início do tratamento, infecções como a TB, tanto na sua forma ativa quanto na latente (HSIN et al, 2015).

Dentre os imunobiológicos, os que atuam no TNF $\alpha$ , foram os primeiros desenvolvidos e testados em adultos com artrite reumatoide (AR), com resultados positivos, estimulando seu uso em outras doenças e ampliando o campo de ação às crianças, especialmente nos casos refratários à medicação tradicional (OLIVEIRA et al, 2007).

Etanercepte (ETA) foi o primeiro fármaco anti-TNF $\alpha$  aprovado para o tratamento de AIJ em 1998 (NOGUERA-JULIAN et al, 2020). Adalimumabe (ADA) e tocilizumabe (TCZ) foram o segundo e terceiro biológicos utilizados em pacientes com AIJ (CAKAN et al, 2020).

A exposição a esses fármacos tem sido associada à ativação da TB em pacientes com infecção late, mesmo após a suspensão do tratamento, com progressão para TB doença (LEITE JUNIOR et al, 2017; NOGUERA-JULIAN et al, 2020; CALZADA-HERNANDEZ et al, 2015), uma vez que o bloqueio desta citocina interrompe a habilidade do sistema imune em conter o *M. tb* dentro de granulomas (PARIGI et al, 2020). Em alguns casos, desenvolvem-se manifestações extrapulmonares ou formas disseminadas de TB (NOGUERA-JULIAN et al, 2020).

Quanto ao risco de TB, estudos sugerem que o risco é maior com o infliximabe (IFX) ou ADA quando comparado ao ETA (KILIC et al, 2012; HSIN et al, 2015; GUERRERO-LALEONA et al, 2017). Essa diferença pode ocorrer devido a diferença de afinidade nos receptores dos dois fármacos, o IFX tem afinidade pelo receptor TNF 1 e o ETA pelo receptor TNF 2. O receptor TNF 2 tem um papel menos significativo na defesa contra a TB. O IFX e ADA reduzem a produção de interferon gama entre 65-70%, em contraste com ETA que quase não causa alteração no interferon gama (KILIC et al, 2012).

Atualmente, o rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20 utilizado para granulomatose com poliangiíte e poliangiíte granulomatosa em maiores de 2 anos, doenças autoimunes do tecido conjuntivo refratárias (LESJ, DMJ, ESJ, SS) e para linfomas/leucemias B. (SBP, 2023). Por sua ação direcionada aos linfócitos B, a terapia com rituximabe não

interfere na integridade do granuloma, assim, casos de TB ativa são raros (CANTINI et al, 2019). Um estudo retrospectivo de 2016, que avaliou o uso de do rituximabe em pacientes com AIJ e LES juvenil não teve casos de TB ativa (REIS, AGUIAR, BRITO, 2016).

A IL-1 parece estar envolvida com a hipersensibilidade tardia ao M. tb. Porém, a IL-1 não tem um papel fundamental no controle da infecção, podendo explicar o risco mínimo de desenvolvimento de TB em pacientes tratados com fármacos anti-IL1 (ATIKAN et al, 2016). A única medicação que atua bloqueando a IL-1 disponível no Brasil para tratamento de AIJ e das síndromes autoinflamatórias mediadas por IL-1 é o canakinumabe (SBP, 2023). Dois ensaios clínicos randomizados em pacientes com AIJ sistêmica em uso de canakinumabe não tiveram casos de TB ativa registrados (NUPERTO et al, 2012).

A IL-6 é produzida por células do sistema imune inato, atuando na ativação de macrófagos, osteoclastos, células B e T, sendo também o principal mediador da produção de reagentes de fase aguda pelo fígado (SBP, 2023). Tocilizumabe e sarilumabe são dois biológicos com ação anti-IL-6 disponíveis, porém somente o tocilizumabe é aprovado para uso na AIJ subtipos sistêmico e poliarticular, e disponível no Brasil (SBP, 2023; FERNANDES, GOMES, KUCHIKI, 2021). Apesar da IL-6 ter um papel importante na manutenção do granuloma, não foram reportados casos de TB em 30 estudos avaliados por Cantini et al em adultos (CANTINI et al, 2019). Em crianças com AIJ em uso de tocilizumabe, não houve casos de TB (XAVIER, MACHADO, 2017).

Existem também as proteínas de fusão que contêm fração Fc de IgG ligada a uma molécula de CTLA-4, com objetivo de bloquear o sítio de ligação do CD80/CD86 na célula apresentadora de antígenos, impedindo assim o sinal coestimulador essencial à ativação do linfócito T. O abatacepte é a medicação dessa classe liberada para tratamento de AIJ. Quanto ao risco de TB, Cantini et al em seu estudo, encontraram 17 casos de TB ativa em adultos com artrite reumatóide em uso de abatacepte, e uma taxa de incidência de 0,08 (95% CI 0.05–0.13) (CANTINI et al, 2019). Em um estudo de 2020, em crianças com AIJ em uso de abatacepte, não houve casos de TB (BRUNNER et al, 2020), assim como em uma série de casos que avaliou o uso de abatacepte em associação com anakinra (RECORD, BEUKELMAN, CRON, 2011).

Cada país determina suas diretrizes quanto ao rastreio da ILTB nos pacientes com diferentes DRIMs. A diretriz europeia orienta o rastreio para ILTB antes do início dos imunobiológicos, com radiografia de tórax e os IGRAs (preferível à PT). O rastreio também deve ser considerado nos pacientes com alto risco para ILTB antes do início de imunossupressores não-biológicos (de acordo com dose e duração do tratamento)



(FRAGOULIS et al, 2022). A diretriz americana recomenda o rastreio para todos os pacientes que irão iniciar terapia com biológicos, com o uso dos IGRAs ou da PT (IANNONE, CANTINI, LAPADULA, 2014). A periodicidade com que o rastreio deve ser repetido ainda não está bem definida (FRAGOULIS et al, 2022).

A avaliação da ILTB, no Brasil, na população geral, inclui a realização de PT ou IGRA e radiografia de tórax. A história epidemiológica de contato com TB recente também precisa ser considerada. Em caso de PT  $\geq 5$  mm ou IGRA positivo ou indeterminado, e/ou radiografia de tórax com achados sugestivos de ILTB e/ou epidemiologia de contato com TB nos últimos dois anos, deve ser realizado o tratamento preventivo de TB, iniciando fármaco biológico após um mês do início deste. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a; CDC 2020).

Em 2022, o Ministério da Saúde incorporou o IGRA para diagnóstico de ILTB em crianças de 2 a 10 anos de idade, pessoas vivendo com HIV, pré-transplante e pessoas em uso de imunossupressor (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023).

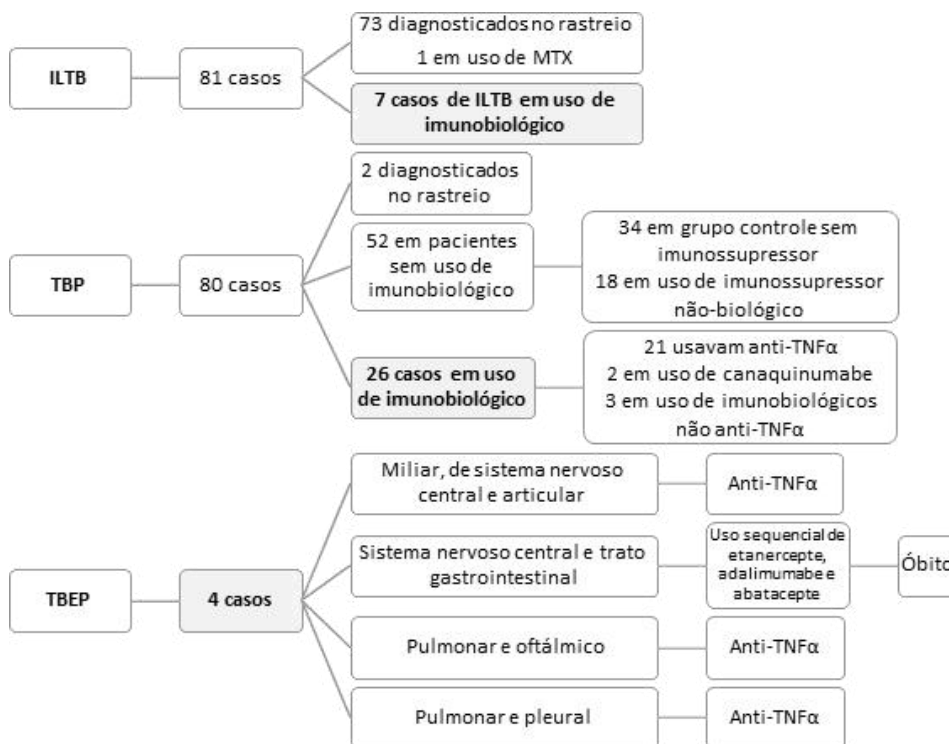
Foi realizada uma revisão integrativa referente à TB em crianças e adolescentes com DRIMs em uso de imunobiológicos, publicada como artigo e disponível no Apêndice D. Trinta e sete estudos foram incluídos, com um total de pacientes de 36198, sendo 30246 doentes reumáticos pediátricos em uso de imunobiológicos. Houve 81 casos de ILTB, 80 casos de TBP e 4 casos de TBEP. Em 34 estudos, a doença avaliada foi a AIJ. Em 3 outros estudos foram analisados a AIJ, LESJ, DMJ, febre familiar do mediterrâneo, espondiloartrites, vasculites primárias e outras colagenoses (LIMA et al, 2023).

Entre os 81 casos de ILTB descritos, a maioria (73/81) foi diagnosticada no rastreio, antes do início da terapia biológica, e nenhum caso evoluiu para a TB doença ao longo do acompanhamento. Apenas 7 casos foram diagnosticados durante o tratamento com imunobiológico: 5 em uso de ETA, 1 em uso de IFX e 1 em uso sequencial de IFX, ADA e ETA. Todos haviam sido rastreados antes do início do biológico. Um caso de ILTB ocorreu em uso de MTX, após terapia prévia com ETA. Nesse caso, não há relato de rastreio pré-imunobiológico (LIMA et al, 2023).

Dos casos de TBP identificados, dois foram diagnosticados durante o rastreio inicial, enquanto cinquenta e dois foram encontrados em pacientes pediátricos que não estavam utilizando imunobiológicos (34 no grupo controle sem imunossupressores e 18 que estavam utilizando imunossupressores não biológicos). Os outros 26 casos de TBP foram em pacientes em uso de imunobiológicos, 21 anti-TNF $\alpha$ , 2 canaquinumabe e 3 medicações não anti-TNF $\alpha$  - não especificadas no referido estudo (LIMA et al, 2023).

Dos 4 casos de TBEP: 1 foi miliar, de sistema nervoso central e articular; 1 de sistema nervoso central e trato gastrointestinal; 1 pulmonar e oftálmico; e 1 pulmonar e pleural. Três estavam em uso de anti-TNF $\alpha$  e 1 fez uso sequencialmente de ETA, ADA e abatacepte, tendo feito diagnóstico de TBEP em uso de abatacepte. Este último, teve desfecho fatal, após complicações do acometimento do sistema nervoso central, sendo o único óbito relatado em todos os estudos incluídos (LIMA et al, 2023). No fluxograma 1 encontra-se um resumo dos casos de ILTB, TBP e TBEP encontrados na revisão.

Fluxograma 1 – Casos de tuberculose latente, tuberculose pulmonar e extrapulmonar – resultados da revisão integrativa publicada.



Legenda: TNF $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa; ILTB – tuberculose latente; MTX – metotrexato; rastreio – rastreio para tuberculose ativa ou latente; TBEP – tuberculose extrapulmonar; TBP – tuberculose pulmonar.

Referência: LIMA et al, 2023.

Dezessete artigos (total de 8492 pacientes) não relataram nenhum caso de TB ativa ou ILTB e também tinham a AIJ como doença mais frequente. A maioria (10/17) foi de trabalhos com medicações anti-TNF $\alpha$ . Apenas 8 estudos avaliaram o risco de TB em DRIMs pediátricas.

Um deles era um estudo caso-controle, que avaliava o risco de TB em crianças com AIJ em Taiwan, outros dois estudos retrospectivos sobre segurança dos anti-TNF $\alpha$ /biológicos em relação à TB, um prospectivo de avaliação de TB durante o tratamento com agentes biológicos em população vacinada com BCG e 4 eram relatos de caso (LIMA et al, 2023).

Dos 30 casos de tuberculose ativa (26 de TBP e 4 de TBEP), 8 foram identificados em pacientes que passaram por rastreio para tuberculose antes do início da terapia biológica, enquanto 22 pertenciam ao grupo no qual não houve registro de triagem. Entre os 8 estudos específicos sobre tuberculose, 6 realizaram rastreio para TB, enquanto em 2 não há menção sobre o rastreio, sendo que um destes foi o caso que resultou em óbito (LIMA et al, 2023).

### **3 JUSTIFICATIVA**

A TB segue como doença de importância no cenário mundial e, em especial, no Brasil, sendo os pacientes reumáticos um grupo de risco para TB. O uso de drogas imunossupressoras e biológicas amplifica mais ainda o risco da TB, havendo consenso quanto à necessidade do rastreio para a doença ativa e para ILTB previamente ao uso destas classes de medicamentos.

O Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) é um serviço universitário exclusivamente pediátrico e conta com ambulatório de todas as especialidades pediátricas. O serviço de pneumologia é referência em TB infantil. O serviço de reumatologia pediátrica, durante 2022, acompanhou cerca de 2000 pacientes: 431 AIJ, 369 febre reumática, 193 LESJ, 92 doenças autoinflamatórias, 90 DMJ, 84 ESJ, 74 doenças de Kawasaki, 66 outras vasculites sistêmicas primárias, 17 síndromes de superposição e 576 outros diagnósticos.

Considerando a limitada disponibilidade de estudos sobre TB em crianças e adolescentes com DRIMs, esta pesquisa é de grande relevância. Ela contribuirá significativamente para a compreensão do perfil desses pacientes, além de fornecer perspectivas valiosas para o desenvolvimento de estratégias de rastreamento e tratamento da TB em um país onde essa doença é endêmica.

### **4 OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever as características de crianças e adolescentes com DRIMs e TB ativa, acompanhados nos serviços de pneumologia e reumatologia pediátrica do IPPMG.

## 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Descrever o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com DRIMs e TB;

4.2.3 Descrever quais as DRIMs e o tratamento em uso no momento do diagnóstico de TB;

4.2.3 Descrever escore do SDP-MS, exames de imagem e exames laboratoriais diagnósticos de TB;

4.2.4 Descrever a forma da TB;

4.2.5 Descrever o seguimento e desfecho após término do tratamento da TB.

## 5 PACIENTES E MÉTODOS

### 5.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, observacional e ambidirecional.

### 5.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no IPPMG, hospital universitário pediátrico da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), localizado no bairro da Ilha do Fundão, no município do Rio de Janeiro. Foi inaugurado em 1953, e atualmente conta com ambulatório de todas as áreas de atuação pediátricas. O serviço de pneumologia pediátrica realiza acompanhamento dos pacientes com TB na faixa etária pediátrica e é hoje um centro de referência para TB multidroga resistente em pacientes pediátricos. O serviço de reumatologia pediátrica do IPPMG/UFRJ é o principal centro de referência terciário para as DRIMs da faixa etária pediátrica no estado do Rio de Janeiro.

### 5.3 POPULAÇÃO ESTUDADA E PERÍODO DO ESTUDO

Pacientes com TB e DRIMs foram incluídos, em ordem consecutiva de encaminhamento para avaliação da Pneumologia Pediátrica de acordo com registros nos livros de consultas de primeira vez, no ambulatório deste serviço, no período entre 01 de janeiro de 1995 a 31 de dezembro de 2022.

### 5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com idade inferior a 18 anos com DRIMs e diagnóstico de TB.

Assinatura do TCLE pelos responsáveis e de TALE pelos pacientes com idade superior a 10 anos na fase prospectiva.

### 5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Recusa na assinatura do TCLE pelos responsáveis ou do TALE pelos pacientes com idade superior a 10 anos na fase prospectiva.

### 5.6 DAS VARIÁVEIS

TABELA 1. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE ESTUDO.

Variável	Descrição
Idade	Em meses completos no dia do questionário na fase prospectiva ou na data do primeiro atendimento na pneumologia na fase retrospectiva. Calculada manualmente, subtraindo-se a data do atendimento pela data do nascimento. Medida em meses.
Sexo biológico	Corresponde ao sexo biológico do paciente: Feminino; Masculino.

Idade no diagnóstico da DRIM	Idade quando realizado diagnóstico da DRIM. Medida em meses.
DRIM	Corresponde à DRIM estabelecida de acordo com os critérios de classificação vigentes para cada doença, internacionalmente adotados, e de acordo com avaliação clínica e laboratorial de especialistas em reumatologia pediátrica: Artrite idiopática juvenil; Lúpus eritematoso sistêmico juvenil; Dermatomiosite juvenil; Síndrome de Sjögren; Esclerodermia sistêmica juvenil; Doença mista do tecido conjuntivo; Síndromes de superposição; Síndrome do anticorpo anti-fosfolípide; Vasculites sistêmicas primárias; Síndromes autoinflamatórias; Outras.
Imunossupressor ou biológico em uso ao diagnóstico de TB e dose da(s) medicação(ões)	Refere-se as medicações imunossupressoras ou imunobiológicas em uso para tratamento da DRIM de base: Corticosteroides - prednisona ou prednisolona na dose de 2mg/kg/dia por período igual ou superior a 14 dias, pulsoterapia com metilprednisolona; Metotrexato; Azatioprina; Micofenolato de mofetila; Leflunomida; Ciclofosfamida; Ciclosporina A; Etanercepte; Infliximabe; Adalimumabe; Rituximabe; Belimumabe; Canaquinumabe; Tocilizumabe; Ustequinumabe; Secuquinumabe; Abatacepte.
Atividade da DRIM	Corresponde à atividade ou remissão da doença reumática, de acordo com critérios de remissão e atividade vigentes para cada DRIM em questão e de acordo com avaliação clínica e laboratorial de reumatologistas pediátricos experientes do serviço.
Contato com tuberculose	Contato com paciente com TB pulmonar nos últimos 2 anos.

Sintomas	<p>Refere-se a presença de sintomas na avaliação com a pneumologia, segundo registro no prontuário:</p> <p>Ausentes;  Tosse;  Febre;  Adinamia;  Sudorese noturna  Perda ponderal;  Dor óssea;  Artrite;  Artralgia;  Outro.</p>
Exame físico	<p>Refere-se ao exame físico no momento da primeira avaliação na pneumologia, segundo registro no prontuário:</p> <p>Sem alterações;  Taquipneia (conforme a faixa etária);  Esforço respiratório (tiragem subcostal, tiragem intercostal, retração de fúrcula e/ou batimento de asa de nariz);  Hipóxia (saturação inferior a 92%);  Ausculta reduzida/abolida;  Sibilos;  Estertores;  Deformidade torácica;  Adenomegalia;  Hepatomegalia;  Esplenomegalia;  Outro.</p>
SDP-MS	<p>Refere-se ao escore do paciente com tuberculose pulmonar no sistema de pontuação do Ministério da Saúde do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a):</p> <p>&lt; 25 pontos - improvável;  30 a 35 pontos - possível;  &gt; 40 pontos – muito provável.  Vide Quadro 1.</p>
Exames de imagem	<p>Refere-se à descrição dos exames de imagem realizados no primeiro atendimento – analisados pela pesquisadora, segundo Gie (GIE, 2017 e 2003):</p> <p>Normal;  Aumento mediastinal e/ou linfonodal;  Opacificação alveolar;  Derrame pleural;  Nódulos miliares;  Escavações.</p>
PT	<p>Referente ao resultado da PT:</p> <p>Reator;  Não reator.</p>

Baciloscopia	Resultado da baciloscopia: Positiva; Negativa.
GeneXpert®	Refere-se ao resultado do GeneXpert® (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a): Detectado sem resistência a RMP; Detectado com resistência a RMP; Não realizado; Não detectado.
Xpert Ultra®	Refere-se ao resultado do Xpert Ultra® (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019b): Detectado sem resistência a RMP; Detectado com resistência a RMP; Não realizado; Detectado traços com resistência indeterminada a RMP; Não detectado.
Cultura para TB	Corresponde ao resultado da cultura de TB Positiva; Negativa; Não realizada; Contaminada.
Descrição da forma de TB	Refere-se à descrição da forma da TB: TB pulmonar (TBP) - definida quando: classificação de TBP possível/provável segundo o SDP-MS e/ou achados radiográficos sugestivos de TBP (GIE, 2017 e 2003), associados ou não a baciloscopia positiva e/ou cultura para <i>M. tb</i> positiva e/ou TRM-TB detectado; TB extrapulmonar (TBEP) - diagnosticada quando: achados clínicos e/ou radiográficos sugestivos de TBEP e/ou cultura para <i>M. tb</i> positiva e/ou TRM-TB, detectado e/ou histopatológico com presença de granulomas com necrose caseosa, compatível com TB.
Desfecho após término do tratamento	Referente ao desfecho do tratamento de TB: Alta por conclusão do tratamento; Abandono (considerado quando o paciente deixa de comparecer à unidade de saúde por mais de 30 dias consecutivos, após a data prevista do seu retorno); Óbito.

Legenda: DRIM – doença reumática imunomediada; *M. tb* – *Mycobacterium tuberculosis*; PT – prova tuberculínica; RMP – rifampicina; SDP-MS – sistema de pontuação do Ministério da Saúde; TB – tuberculose; TBEP – tuberculose extrapulmonar; TBP – tuberculose pulmonar; TRM-TB – teste rápido molecular para tuberculose.



## 5.7 COLETA DE DADOS

Coleta retrospectiva dos dados de janeiro de 1995 até a data de aprovação desse projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição (em 15/05/2021) e prospectiva para os pacientes incluídos a partir de 15/05/2021 até 31/12/2022.

### 5.7.3 Fase retrospectiva

Foram consultados os livros de registros dos atendimentos de consulta de primeira vez no ambulatório do Serviço de Pneumologia, a fim de selecionar pacientes que tenham desenvolvido TB ativa (pulmonar ou extrapulmonar) associados às DRIMs já citadas, as quais constam nos registros. Esses livros fazem parte da rotina do serviço e tem dados registrados desde 1995. Após a seleção dos pacientes elegíveis, foi realizada revisão de cada prontuário para registro das variáveis em estudo, em formulário próprio de coleta de dados (Apêndice A).

### 5.7.4 Fase prospectiva

Os pacientes atendidos no serviço de Reumatologia e com TB presumida (pulmonar ou extrapulmonar) foram encaminhados ao serviço de Pneumologia e atendidos por esse último. Os pacientes internados com DRIMs e TB presumida foram avaliados pelo serviço de Pneumologia através da solicitação de parecer. Os dados foram obtidos durante consultas ambulatoriais na pneumologia pediátrica ou durante internações dos pacientes com tuberculose confirmada. As informações foram coletadas por meio de entrevistas com os responsáveis, preenchendo a ficha clínica para coleta de dados (Apêndice A) após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo responsável legal e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) no caso dos pacientes com idade superior a 10 anos.

## 5.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram inseridos em uma planilha no programa Excel 12.0 (Office 2007). Para análise dos dados foi utilizada estatística descritiva com média e desvio padrão (para as variáveis de distribuição normal); frequência absoluta e percentual, para as categóricas.

Distribuição normal foi verificada utilizando o teste de Kolmogorov–Smirnov. O programa estatístico usado foi o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20.0 para *Windows*.

## **6 QUESTÕES ÉTICAS**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa do IPPMG (CAAE45099121.3.0000.5264) - ANEXO 1 - e elaborado sob as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução 466/12 (CNS).

## **7 RESULTADOS**

### **7.1 ARTIGO PUBLICADO - TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RHEUMATIC DISEASES - CASE SERIES**

SHORT REPORT

Open Access

# Tuberculosis among children and adolescents with rheumatic diseases - case series



Lenita de Melo Lima<sup>1\*</sup>, Adriana Rodrigues Fonseca<sup>1,2</sup>, Clemax Couto Sant'Anna<sup>1</sup>,  
 Ana Alice Amaral Ibiapina Parente<sup>1</sup>, Rafaela Baroni Aurilio<sup>1</sup> and Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant'Anna<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Rheumatic patients have a higher frequency of tuberculosis (TB) than the general population. This study aimed to describe children and adolescents with TB and rheumatic diseases (RD) who were being treated in a reference center. **Methods:** A series of TB cases were investigated in a reference center for childhood TB in Rio de Janeiro, Brazil, from 1995 to 2022. **Results:** Fifteen patients with underlying RD and TB were included with 8 (53%) being female. The mean age at RD diagnosis was 7.10 years (SD ± 0.57 years), and the mean age at TB diagnosis was 9.81 years (SD ± 0.88 years). A total of 9 cases of pulmonary TB (PTB) and 6 cases of extrapulmonary TB—pleural (2), joint/osteoarticular (1), cutaneous (1), ocular (1), and peritoneal (1)—were described. The RD observed in the 15 patients included juvenile idiopathic arthritis (9), juvenile systemic lupus erythematosus (3), juvenile dermatomyositis (1), polyarthritis nodosa (1), and pyoderma gangrenosum (1). Among the immunosuppressants/immunobiologics, methotrexate (8) was the most commonly used, followed by corticosteroids (6), etanercept (2), mycophenolate mofetil (1), cyclosporine A (1), adalimumab (1), and tocilizumab (1). The most common symptoms were fever and weight loss, and a predominance of PTB cases was noted. GeneXpert MTB/RIF® was performed in six patients and was detectable in two without rifampicin resistance; Xpert Ultra® was performed in five patients, and traces with indeterminate rifampicin resistance were detected in three. One female patient discontinued treatment, and another passed away. **Conclusions:** The case series demonstrated the importance of suspecting and investigating TB in RD affected patients who are using immunosuppressants/immunobiologics, particularly in countries with high rates of TB such as Brazil.

**Keywords** Mycobacterium tuberculosis, Pediatric rheumatic Diseases, Juvenile idiopathic arthritis

\*Correspondence:

Lenita de Melo Lima  
 nitamelole@gmail.com

<sup>1</sup>Pediatric Pulmonology Unit, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rua Bruno Lobo, 50 - Cidade Universitária, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup>Pediatric Rheumatology Unit, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rua Bruno Lobo, 50 - Cidade Universitária, Rio de Janeiro, Brazil



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

## Background

Tuberculosis (TB) remains one of the top 10 causes of death in the world [1]. In Brazil, of the 78,057 new cases of TB diagnosed in 2022, 3.5% (2,703) occurred in children < 15 years of age [2].

Childhood TB is paucibacillary and collecting respiratory specimens properly is a challenge. In Brazil, the diagnosis of pulmonary TB (PTB) relies on the scoring system of the Brazilian Ministry of Health (MoH-Brazil) which does not require bacterial confirmation (Table 1) [3]. However, extrapulmonary TB (EPTB) may include microbiological tests and histopathological examination in this diagnosis [4].

Rheumatic patients have a higher frequency of TB than the general population — 2 to 10 times higher in adults — which may be due to immunosuppression related to the underlying disease as well as the use of immunosuppressive and immunobiological medications [5, 6].

**Table 1** Brazilian National Ministry of Health Scoring System for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in smear-negative children and adolescents

Clinical manifestations	Points
Fever or symptoms such as cough, adynamia, expectoration, weight loss and sweating for more than 2 weeks	+15
No symptoms or symptoms for less than 2 weeks	0
Respiratory infection that improved with antibiotics for common pathogens or without antibiotics	-10
Chest radiography findings	Points
Hilar lymphadenopathy or millary pattern AND/OR	+15
Condensation or infiltration (with or without cavitation) for more than 2 weeks, remaining unchanged AND/OR	
Condensation or infiltration (with or without cavitation) for more than 2 weeks, worsening or not improving with antibiotics for common pathogens	
Condensation or infiltration of any kind for less than 2 weeks	+5
Normal	-5
History of contact with adult tuberculosis	Points
Close contact in the last 2 years	+10
Occasional or no contact	0
Tuberculin skin test results	Points
Induration > or = 10 mm	+10
Induration between 5 and 9 mm	+5
Induration < 5 mm	0
Nutritional status	Points
Severe malnutrition	+5
Normal nutrition status or no severe malnutrition	0

Result interpretation: highly likely diagnosis: score > 40 points; possible diagnosis: score between 30 and 35 points; and unlikely diagnosis: score < or = 25 points

Adapted from: Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília. Ministério da Saúde. 2020 [4]

With the development of immunobiological drugs, an increased risk of infections has been observed [7–10]. Therefore, before beginning treatment, patients should undergo infectious surveillance and be screened for infections, such as TB [11].

This study aimed to describe children and adolescents with TB and rheumatic diseases (RD) in a reference center in Rio de Janeiro, Brazil.

## Methods

A series of TB patients aged 0 to 18 years were investigated in a reference center for childhood TB in Rio de Janeiro, Brazil, from 1995 to 2022. The pediatric rheumatology unit follows up children with several diseases with musculoskeletal manifestations. During 2022, 1992 patients were under observation: 431 juvenile idiopathic arthritis (JIA), 369 rheumatic fever, 193 juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE), 92 autoinflammatory diseases, 90 juvenile dermatomyositis (JDM), 84 juvenile scleroderma, 74 Kawasaki disease, 66 other vasculitis, 17 mixed connective tissue disease and overlap syndromes, and 576 with others diagnosis. The project was approved by the Research Ethics Committee (CAAE45099121.3.0000.5264).

The diagnosis of PTB was based on a possible/probable classification based on the clinical score of the MoH-Brazil associated or not with a positive bacilloscopy and/or positive culture for *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) and/or a detected molecular rapid test (TB-MRT: GeneXpert MTB/RIF<sup>®</sup> or Xpert Ultra<sup>®</sup>); a positive tuberculin skin test (TST) was considered positive if the result was ≥ 5 mm [3].

The diagnosis of EPTB was based on radiographic findings, suggestive clinical findings and/or microbiological confirmation and/or histopathological examination compatible with TB.

The demographic data included patient's age at TB diagnosis, age at diagnosis of the underlying RD, gender, and city of residence. Data was collected on medications in use, clinical manifestations, laboratory tests, and imaging and laboratory exams. The outcomes considered were death, treatment abandonment, and completion of the TB treatment.

For the treatment of RD, the following was considered: corticosteroids (prednisone or prednisolone at a dose of 2 mg/kg/day for a period of 14 days or more, or methylprednisolone pulse therapy), methotrexate (MTX), azathioprine, mycophenolate mofetil, leflunomide, cyclophosphamide, and cyclosporine A, and immunobiologics [tumor necrosis factor alpha blockers (anti-TNFα), interleukin6 inhibitors, co-stimulation inhibitors, interleukin1 inhibitors, and CD20 depleters].

The statistical analysis was descriptive, including mean and standard deviation (SD) (for normally distributed



continuous variables), and absolute and percentage frequencies for categorical variables.

## Results

Fifteen patients with underlying RD and TB were included in the study with 8(53%) being female. The mean age of patients at RD diagnosis was 7.10 years( $SD \pm 0.57$  years), and the mean age at TB diagnosis was 9.81 years( $SD \pm 0.88$  years). A total of 9 cases of PTB and 6 cases of EPTB—pleural (2), joint/osteoarticular (1), cutaneous (1), ocular (1), and peritoneal (1) were included in the study.

The RD of these 15 patients included JIA [9], JSLE [3], JDM [1], polyarteritis nodosa [1], and pyoderma gangrenosum [1]. One patient was not taking immunosuppressive medication at the time of TB diagnosis and did not have a history of previous treatment for RD once the TB and RD were diagnosed simultaneously.

Among the immunosuppressants/immunobiologics, MTX [8] was the most commonly used, followed by corticosteroids [6], etanercept [2], mycophenolate mofetil [1], cyclosporine A [1], adalimumab [1], and tocilizumab [1]. The results are presented in Table 2 (Supplementary Material).

Of the 15 patients, 2 cases of TB occurred during JIA flare. One patient with pyoderma gangrenosum was reacting well to treatment. Twelve cases were in RD activity - according to disease activity instruments recommended for each disease). The results are presented in Table 2 (Supplementary Material).

Ten patients had symptoms suggestive of TB (7 PTB and 3 EPTB). Among the PTB, there were: fever [7], weight loss [6], cough [3], adynamia [1] and hemoptysis [1]; in EPTB cases, fever was the most common [3], followed by weight loss [1] and night sweating [1]. Three patients (3/6) with EPTB and two cases of PTB (2/9) had no TB symptoms. Among physician exam alterations, were observed: reduced or abolished lung auscultation [5], hepatomegaly/hepatosplenomegaly [4], tachypnea [3], hypoxia [3], ascites [3] and discomfort breathing [2]. TST was positive in 7/13. The scoring system of MoH-Brazil was possible or highly probable diagnosis in 7/8 of PTB cases.

Anemia was found in 5/15 patients – 1 JDM in use of MTX; 1 JSLE in use of corticosteroids and hydroxychloroquine; 3 JIA in use of: corticosteroid and cyclosporine, corticosteroid and MTX, and MTX. Low platelets were present in association with anemia in 1/15 patients (JSLE in use of corticosteroids and hydroxychloroquine); there were no cases of leukopenia or co-infection with human immunodeficiency virus or other opportunistic infections.

The bacilloscopy and culture for *M.tb* were negative in all 11 cases where they were performed. GeneXpert MTB/RIF<sup>+</sup> was performed in six patients and was

detectable in two without rifampicin resistance; Xpert Ultra<sup>+</sup> was performed in five patients, and traces with indeterminate rifampicin resistance were detected in three.

One female patient discontinued treatment, and another passed away. The deceased was a 7-year-old patient with persistent polyarteritis nodosa activity (diagnosed in 2016) and was being treated with corticosteroids, MTX, and etanercept. In 2019, the patient developed miliary TB and macrophage activation syndrome(MAS).

## Discussion

The majority of patients in the present study had JIA and were using non-biological immunosuppressive medication. The most common symptoms were fever and weight loss, and a predominance of cases of PTB was noted.

The MoH-Brazil scoring system resulted in a possible or highly probable diagnosis of TB in 88% of PTB cases, highlighting the method's significance in diagnosing PTB in children.

The TB-MRT was positive in 45% of the samples, which is a similar percentage to the EPTB cases in the previous study conducted in our institution [12]. However, our patients whose samples were sent for bacilloscopy and culture were negative, which reinforces the fact that children are paucibacillary [3].

Laboratorial alterations found could be explained by the RD itself, as well as the treatment involved. MTX and hydroxychloroquine are known for their hematological adverse effects as: anemia, leukopenia and low platelets [13, 14].

From the 1992 patients with RD followed-up at the pediatric rheumatology unit, 8 developed TB between 1995 and 2020 and 7 developed TB between 2021 and 2022, corresponding to 0,83% of the exposed patients. Our finding is similar to a study conducted in Portugal with adults under TNF-therapy from 2006 to 2019 [15].

In our cohort, we had a presumed prevalence of 33,3% (15/45) of TB disease. The higher prevalence of TB could be explained by the degree of immunosuppression in patients with RD and the medications they were taking [5, 6, 16] In addition, the study was conducted in a reference center for childhood TB, with a high number of the disease in this age group. As well, in childhood TB, approximately 20% of cases are EPTB [3]. However, in this study, 40% of patients with RD were diagnosed with EPTB.

In our case series, MTX was the most used medication for the treatment of RD, which could be explained by the period of the research (from 1995 to 2022), once the first biological agents, of the anti-TNF class, began

to be prescribed in 2004, with still limited access, in this pediatric rheumatology unit. Furthermore, MTX is the first-line treatment prescribed for most cases of JIA [17]. Also, all patients were screened for latent TB and TB previous to any specific treatment for a given RD.

Despite screening prior to treatment, the use of anti-TNF $\alpha$  medications is associated with an increased risk of TB activation. Additionally, false negative TST due to immunosuppression caused by the RD or previous immunosuppressive therapy is a possibility [18].

In our case series, the fatal case of polyarteritis nodosa and miliary TB had factors that are known triggers of MAS. In an integrative review on TB in children with RD, the only reported death occurred in a patient who sequentially used etanercept, adalimumab, and abatacept and had EPTB [19]. Both patients underwent anti-TNF $\alpha$  therapy, which may be related to the severity of TB.

The limitations of our study include the small sample size and retrospective design, which presents challenges in obtaining some data due to incomplete information registration.

## Conclusion

The case series demonstrated the importance of suspecting and investigating TB in RD in patients who are using immunosuppressants/immunobiologics. The symptoms may be nonspecific; however, fever and weight loss should be taken seriously, leading to suspicion of TB disease. The scoring system of the MoH-Brazil is important for the diagnosis of PTB, while TB-MRT are increasingly playing a crucial role in the diagnosis of EPTB.

## Abbreviations

Anti-TNF $\alpha$	tumor necrosis factor alpha blockers
EPTB	extrapulmonary tuberculosis
JDM	juvenile dermatomyositis
JIA	juvenile idiopathic arthritis
JSLE	juvenile systemic lupus erythematosus
MAS	macrophage activation syndrome
MoH-Brazil	Brazilian Ministry of Health
M.tb	Mycobacterium tuberculosis
MTX	methotrexate
PTB	pulmonary tuberculosis
RD	rheumatic diseases
SD	standard deviation
TB	tuberculosis
TB-MRT	molecular rapid tests for tuberculosis
TST	tuberculin skin test

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00918-4>.

Supplementary Material 1

Supplementary Material 2

## Acknowledgements

Not applicable.

## Author contribution

Conception and design: LML, ARF, RBA, CCS, MFBPS. Acquisition of data: LML, ARF, RBA, AAAIP. Interpretation of data: LML, ARF, RBA, CCS. Manuscript writing: LML. Manuscript reviewing: all authors.

## Funding

No specific funding was received from any bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

## Data Availability

All relevant data are reported in the article. Additional details can be provided by the corresponding author upon reasonable request.

## Declarations

### Ethics and consent

All procedures were performed in accordance with Brazilian local ethics regulations. The locally appointed ethics committee has approved the research protocol, under number CAAE45099121.3.0000.5264.

### Consent for publication

Not applicable.

### Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 25 July 2023 / Accepted: 22 October 2023

Published online: 10 November 2023

## References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>. Accessed May, 2023.
2. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Boletim epidemiológico – Tuberculose 2023. Brasília. Ministério da Saúde. Número especial. 2023 Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar2023>. Accessed May, 2023.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília. Ministério da Saúde 2020. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-controle-da-tuberculose-no-brasil-2a-ed.pdf/view>. Accessed May, 2023.
4. Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, et al. Consenso Sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira De Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2021. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210054>.
5. Leite Junior JC, Ramos RT, Robazzi TC. Tratamento Da tuberculose latente em pacientes com doenças reumáticas juvenis: uma revisão sistemática. Rev Bras Reumatol. 2017;57:245–53.
6. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RW, Palominos PE, Brenol CV, Mello FCQ, Silva DR. Infecção Latente Por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas. J Bras Pneumol. 2019;45(2):e20190023.
7. Chaer FGG, Valim JML, Reis RC, Klautau GB, Souza BDB. Use of biologic agents and risk of Tuberculosis in Brazil, a Tuberculosis high-burden country. Drugs Context. 2020. <https://doi.org/10.7573/dic.212598>.
8. Brasil, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil 2020. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio\\_pcdt\\_artrite\\_aj\\_513\\_2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_pcdt_artrite_aj_513_2020.pdf). Accessed May, 2023.
9. Guerrero-Jaleona C, Hernández JC, Alonso MB, Albarova JG, Ildefonso MM, Iglesias-Jiménez E, Noguera-Julian A. Disseminated Tuberculosis resulting from

- reinfection in a pediatric patient sequentially treated with etanercept and adalimumab. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(1):109–10.
10. Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow in a real-life setting. *Rheumatology*. 2015;54:1170–6.
  11. Hsin YC, Zhuang LZ, Yeh KW, Chang CW, Hong T, Huang J. Risk of Tuberculosis in children with juvenile idiopathic arthritis: a nationwide population based study in Taiwan. *Journalpone*. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128768>.
  12. Aurilio RB, Marsili WV, Malaquias TSS, Kritski AL, Sant'Anna CC. The use of Gene-Xpert MTB RIF in the diagnosis of extrapulmonary Tuberculosis in childhood and adolescence. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:e20200104.
  13. Onmaz DE, Tezcan D, Abusoglu S, Yilmaz S, Yerlikaya FH, Onmaz M, Abusoglu G, Unlu A. Effects of hydroxychloroquine and its metabolites in patients with connective tissue Diseases. *Inflammopharmacology*. 2021;29(6):1795–805.
  14. Dhillon GS, Chauhan S, Jalal Y, Ghobrial Y, Ahmed B. Low-dose methotrexate toxicity presenting as Pancytopenia. *Cureus*. 2022;14(12):e32494.
  15. Valido A, Silva-Dinis J, Saavedra MJ, Fonseca JE. Tuberculosis under anti-TNF therapy: case series of a center (reporting the experience from the period 2006–2019). *Acta Reumatol port*. 2020;45:281–7.
  16. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic Infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic Diseases. *RMD Open*. 2022;8:e002726.
  17. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, Ravelli A, Taddio A, Zulian F, Cimaz R. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16:46.
  18. Dantes E, et al. Lethal disseminated Tuberculosis in patients under biological treatment – two clinical cases and a short review. *J Int Med Res*. 2018;46(7):2961–9.
  19. Lima LM, Aurilio RB, Parente AAAI, Sant'Anna MFB, Sant'Anna CC. Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic Diseases using biologic agents: an integrative review. *Rev Paul Pediatr*. 2023. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2022084>.

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 7.2 DESCRIÇÃO DOS CASOS DE TUBERCULOSE

Quadro 4 - Descrição dos pacientes com tuberculose e doenças reumáticas imunomediadas. IPPMG-UFRJ. 1995-2022.											
	DRIM	Idade (meses)	Imunossupressores ou biológicos em uso / dose / tempo de uso	Contato com TB	Sintomas de TB	Radiografia de tórax	Prova tuberculínica	Sistema de pontuação do MS	Gene (Espécime/ resultado)	Ultra (Espécime/ resultado)	Diagnóstico
1	AIJ	156	Metotrexato / 15mg/m <sup>2</sup> / 2 anos	Não	Não	Linfadenomegalia hilar ou alargamento mediastinal	Positivo	25	Não realizado	Lavado gástrico/ não detectado	TBP
2	LESJ	153	Micofenolato mofetila**** / 60mg/kg / sem relato	Sim	Febre e perda ponderal	Linfadenomegalia hilar ou alargamento mediastinal	Positivo	> 40	Não realizado	Não realizado	TBP
3	AIJ	95	Metotrexato / 15mg/m <sup>2</sup> / 4 anos Etanercepte / sem relato / 5 anos	Sim	Febre e perda ponderal	Linfadenomegalia hilar ou alargamento mediastinal	Positivo	> 40	Não realizado	Não realizado	TBP
4	AIJ	35	Sem imunossupressor / Não aplicado / Não aplicado	Não	Febre, perda ponderal e adinamia	Normal*	Negativo	30-35	Não realizado	Lavado gástrico/ detectados traços com resistência indeterminada à rifampicina	TBP
5	AIJ	161	Metotrexato / 11mg/m <sup>2</sup> / 7 anos Adalimumabe / sem relato / sem relato	Não	Febre, perda ponderal e tosse	Linfadenomegalia hilar ou alargamento mediastinal	Positivo	> 40	Lavado gástrico/ não detectado	Não realizado	TBP
6	LESJ	180	Corticosteroide**** / pulsoterapia / inferior a 1 mês	Não	Febre, perda ponderal, tosse e hemoptise	Nódulos miliares	Não realizado	—	Escarro/ não detectado	Não realizado	TBP
7	AIJ	132	Corticosteroide / sem relato / sem relato Metotrexato / 10mg/m <sup>2</sup> / inferior a 1 mês	Sim	Febre e tosse	Nódulos miliares	Negativo	30-35	Escarro induzido/ não detectado	Não realizado	TBP
8	AIJ	97	Corticosteroide / 1,5mg/kg/dia / 4 meses Metotrexato / sem relato / sem relato	Não	Febre e perda ponderal	Nódulos miliares e derrame pleural	Negativo	30-35	Lavado gástrico/ não detectado	Não realizado	TBP



9	Poliarterite nodosa	87	Corticosteroide / 1mg/kg/dia /sem relato Metotrexato / 13mg/m <sup>2</sup> / 2 anos Etanercepte / 0,8mg/kg/ 2 anos	Sim	Não	Nódulos miliares	Negativo	30-35	Lavado gástrico/ detectado sem resistência à rifampicina	Não realizado	TBP **
10	DMJ	73	Metotrexato / 11mg/m <sup>2</sup> / sem relato	Não	Febre, perda ponderal e fraqueza	Normal	Negativo	Não aplicado	Não realizado	Biópsia de pele/ detectados traços com resistência indeterminada à rifampicina	TBEP - cutâneo
11	LESJ	132	Corticosteroide**** / 1,5mg/kg/dia / inferior a 1 mês	Não	Não	Cardiomegalia	Negativo	Não aplicado	Não realizado	Líquido ascítico/ detectados traços com resistência indeterminada à rifampicina	TBEP - peritoneal
12	AIJ	108	Corticosteroide / 2mg/kg/dia / inferior a 1 mês Ciclosporina A / 6mg/kg/dia / inferior a 1 mês	Não	Febre	Opacificação alveolar e derrame pleural	--	Não aplicado	Derrame pleural/ detectado sem resistência à rifampicina	Não realizado	TBEP - pleural
13	AIJ	150	Tocilizumabe / 12mg/kg/ 4 anos	Sim	Febre e sudorese noturna	Derrame pleural	Positivo	Não aplicado	Não realizado	Ultra de derrame pleural/ não detectado	TBEP - pleural
14	AIJ	146	Metotrexato / 15mg/m <sup>2</sup> / 8 anos	Não	Não	Normal	Positivo	Não aplicado	Não realizado	Não realizado	TBEP - oftálmica***
15	Síndrome autoinflamatória indiferenciada	121	Metotrexato / 10mg/m <sup>2</sup> / inferior a 1 mês	Não	Não	Normal	Positivo	Não aplicado	Não realizado – diagnóstico por biópsia	Não realizado	TBEP - articular

Legenda: AIJ–artrite idiopática juvenil; DRIM–doença reumática imunomediadas; DMJ–dermatomiosite juvenil; Gene-GeneXpert MTB/RIF®; LESJ–lúpus eritematoso sistêmico juvenil; MS–Ministério da Saúde do Brasil; TB–tuberculose; TBEP–tuberculose extrapulmonar; TBP–tuberculose pulmonar; Ultra–Xpert Ultra®. \*Tomografia de tórax com árvore embrotamento e linfadenopatia hilar. \*\*Evoluiu para óbito. \*\*\*Paciente inicialmente diagnosticado com tuberculose latente, porém, após avaliação do oftalmologista (flictenulas com infiltrado periférico em ambos os olhos) foi feito diagnóstico de tuberculose oftálmica. \*\*\*\*Em uso de hidroxiquina em associação com imunossupressor

Referência: LIMA et al, 2023.

## 8 DISCUSSÃO

A TB permanece uma doença de relevância global e representa uma preocupação significativa para pacientes com DRIMs. Além disso, a literatura sobre TB em pacientes pediátricos com DRIMs é notavelmente escassa. Dada essa lacuna no conhecimento, o presente estudo se dedicou a descrever as características epidemiológicas e clínicas dos casos de TB ativa em pacientes com DRIMs, em um centro pediátrico terciário localizado no Rio de Janeiro, em um período de 27 anos. Nossa análise se baseou em uma amostra composta por 15 pacientes.

Houve discreto predomínio do sexo feminino nos casos de TB (53%), enquanto os casos de TB descritos na literatura em crianças são, em sua maior parte, meninos (WHO, 2023). Tal fato poderia ser explicado pelas DRIMs (AIJ, LESJ e DMJ) incluídas neste estudo serem mais prevalentes no sexo feminino (CONITEC, 2019; PETERKNECHT, KEASEY, BERESFORD, 2018; ORTIGOSA, 2008).

Na nossa casuística, a idade média no diagnóstico da DRIM foi acima da descrita na literatura para os casos de AIJ sistêmica (2 anos) (GARNER et al, 2021) e mais próxima da idade média do diagnóstico do LESJ (entre 11-12 anos) e da DMJ (entre 5-14 anos) (PETERKNECHT, KEASEY, BERESFORD, 2018; ORTIGOSA, 2008). Em relação à TB ativa, a idade média encontrada corresponde com a literatura, em que os pacientes pediátricos com idade superior a 5 anos de idade representam o maior número de casos de TB (WHO, 2023).

A AIJ foi a DRIM mais comum, o que pode ser justificado por ser a causa mais comum de artrite crônica na infância (PCDT, 2019) e a DRIM com maior número de pacientes em seguimento no ambulatório da reumatologia pediátrica do IPPMG/UFRJ.

Entre as medicações utilizadas para tratamento de DRIMs, o MTX é a droga mais comumente prescrita entre as drogas imunossupressoras não-imunobiológicas (FERRARA et al, 2018), corroborando com resultados deste estudo, no qual o MTX foi a medicação mais utilizada. Doses inferiores ou iguais a 15mg/m<sup>2</sup> foram as mais utilizadas. O uso de imunobiológicos foi menos frequente, o que poderia ser explicado pelo estudo ter uma proporção da amostra coletada num período anterior ao de disponibilidade dos biológicos no Brasil.

Há indicação de suspensão da medicação para o tratamento da TB e reintrodução, preferencialmente, após 6 meses do início do tratamento para a doença nos pacientes com

DRIMs em atividade, especialmente nos que usam drogas anti-TNF- $\alpha$ . Uma alternativa seria o uso de medicações com baixo risco para TB como rituximabe, tocilizumabe ou abatacepte, a depender da doença de base, gravidade/refratariedade e disponibilidade (CANTINI, PRIGNANO, GOLETTI, 2014; CLEMENTE et al, 2023). Em caso da necessidade de reintroduzir um anti-TNF- $\alpha$ , o ETA é recomendado (CLEMENTE et al, 2023), por sua afinidade pelo receptor TNF 2, cujo papel é menos significativo na defesa contra a TB (KILIC et al, 2012).

Neste estudo, todos os pacientes foram submetidos a rastreio para TB antes do início das medicações imunossupressoras ou imunobiológicas, como rotina do Serviço de Reumatologia Pediátrica. O rastreio para TB é fortemente recomendado antes do início da terapia com imunobiológicos (ATIKAN et al, 2016), mas tal recomendação não é universalmente estabelecida quanto ao uso de drogas não biológicas. Além disso, a definição da periodicidade mais adequada do rastreio para TB na população pediátrica em uso de terapia imunobiológica requer avaliação em mais estudos (CLEMENTE et al, 2023). Em países com baixa taxa da doença, repetição sistemática do rastreio para TB em crianças em uso de fármacos anti-TNF $\alpha$ , após um exame inicial negativo, podem não ser necessários (GUERRERO-LALEONA et al, 2017), o que pode não ser aplicável para regiões endêmicas para TB, como o Brasil.

O diagnóstico de TB na infância é baseado principalmente nos achados clínicos e radiológicos, história epidemiológica de contato com adultos com TB e a positividade da PT ou IGRAs (CLEMENTE et al, 2023). A febre e a perda ponderal são sintomas importantes e recebem pontuação no SDP-MS, utilizado no diagnóstico desses casos. Em nosso estudo, o referido sistema permitiu diagnóstico de 88% dos casos de TBP, demonstrando a importância do método para o diagnóstico de TBP na faixa etária pediátrica. Tal sistema já é utilizado há mais de duas décadas, apresentando validação prévia com sensibilidade e especificidade, 88,9% e 86,5% respectivamente. (JULIO et al, 2021).

O contato epidemiológico com um adulto com TB é um fator de risco importante para a doença e também recebe pontuação no SDP-MS. Apesar de estarmos em uma cidade com altas taxas da doença, apenas um terço dos nossos pacientes tinha história de contato próximo com TB conhecido nos dois anos que antecederam o diagnóstico. Isso pode ser explicado pelo fato de que, em áreas com alta prevalência de TB, a transmissão pode ocorrer de forma mais ampla, não apenas por meio do contato direto com casos ativos da doença, mas também através de exposição ambiental em locais onde o *M. tb* está presente.

No presente estudo, pouco mais da metade dos pacientes teve PT positiva e nenhum fez IGRA, o que é explicado pelo fato de o IGRA ter sido liberado, no Sistema Único de Saúde do Brasil, somente em 2022 para pessoas que iniciarão ou já estão em uso de imunobiológicos e/ou imunossupressores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022). A PT e os IGRAs podem ser afetados pela grave imunossupressão do paciente antes do início do tratamento (ATIKAN et al, 2016). Um estudo (CAGATAY et al, 2011) reportou conversão da PT para positiva, após 1 ano do primeiro rastreio, em 30% dos pacientes que iniciaram tratamento com anti-TNF $\alpha$ , o que poderia ser explicado pela restauração de uma reatividade imunológica suprimida contra os antígenos da TB, com queda da atividade da doença de base (ATIKAN et al, 2016).

A confirmação bacteriológica isolando o M.tb na cultura é considerado o padrão ouro para diagnóstico de TB, porém esse isolamento é difícil de ser atingido em crianças. (CLEMENTE et al, 2023). Nos pacientes cujas amostras foram submetidas ao método, os resultados foram negativos, reforçando o fato das crianças serem paucibacilares nas formas pulmonares e extrapulmonares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a), pela sua fisiopatologia, em que pouca quantidade de bacilos pode ocasionar a doença (SANT'ANNA et al, 2002; CARVALHO et al, 2018; AURILIO et al, 2020a).

Os TRMs-TB (GeneXpert MTB/RIF® ou Xpert Ultra®) foram positivos em 45% das amostras no total. Quando faz-se a divisão das formas de TB, 28,5% (2/7) das amostras foram positivas para o M. tb nos casos de TBP e, nas formas extrapulmonares, a positividade foi de 75% (3/4). Esta porcentagem foi superior ao estudo prévio realizado em nossa instituição em 2020, no qual, entre 11 pacientes com diagnóstico final de TBEP, 5 tiveram TRM-TB com detecção do M. tb (AURILIO et al, 2020b). Uma maior quantidade de bacilos na forma extrapulmonar poderia explicar a porcentagem superior da detecção do M. tb nesses casos de TB. Assim, mesmo na faixa etária pediátrica, é importante a realização de testes laboratoriais para detectar a presença da micobactéria, especialmente na suspeita de TBEP, para garantir um diagnóstico preciso e iniciar o tratamento adequado de forma oportuna.

No presente estudo, 40% dos pacientes tiveram diagnóstico de TBEP, o que supostamente ocorreu pelo grau de imunossupressão dos pacientes com DRIMs e pelas medicações em uso (FRAGOULIS et al, 2023; LEITE JUNIOR, RAMOS, ROBAZZI, 2017; ANTON et al, 2019), todavia, na literatura, estima-se que cerca de 20% das formas de TB sejam de TBEP (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019a). A associação de imunossupressores não parece ter sido um fator determinante para os casos extrapulmonares, assim como uso de imunobiológicos

também não pode ser associado, na nossa casuística, com o desenvolvimento da TBEP. Mais estudos devem ser conduzidos para melhor entendimento da TBEP nos pacientes com DRIMs.

Apenas um paciente abandonou o tratamento da TB na nossa casuística, proporção de abandono bem menor que na população em geral no Rio de Janeiro - 14,3% em 2021 (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2023). A baixa taxa de abandono pode estar relacionada a maior adesão ao acompanhamento dos pacientes nos serviços da Pneumologia e Reumatologia pediátrica e ao fato de, por sofrerem de DRIMs crônicas com uso de medicações regulares em sua maioria, haveria uma melhor aceitação da terapêutica para TB imunossupressores e/ou biológicas, além do forte vínculo médico-paciente estabelecido em ambos os serviços.

Na nossa casuística, o caso fatal de poliarterite nodosa e TB miliar, reunia fatores reconhecidamente desencadeantes da síndrome de ativação macrofágica. Na nossa revisão integrativa sobre TB em crianças com DRIMs, o único caso de óbito ocorreu em paciente em uso sequencial de ETA, ADA e abatacepte e foi uma TB na forma extrapulmonar (LIMA et al, 2023). Este último é seguro e está relacionado com baixa taxa de efeitos adversos. Porém, o fato de os pacientes terem feito uso de terapia anti-TNF $\alpha$ , pode estar relacionado à gravidade da TB, uma vez que o TNF- $\alpha$  é de vital importância para a manutenção da integridade do granuloma e a diminuição de sua concentração está relacionada à maior suscetibilidade à doença (CANTINI, PRIGNANO, GOLETTI, 2014).

## 9 LIMITAÇÕES

A coleta de dados do estudo foi parcialmente retrospectiva, apresentando a limitação prevista de registros ausentes no livro de primeira vez do serviço de pneumologia pediátrica e de informações incompletas nos documentos-fonte, cujo resultado foi a perda de seis pacientes devido à indisponibilidade de prontuários. Além disso, não foram avaliados os casos de ILTB no presente estudo.

A realização do rastreio antes do início de imunossupressores e/ou imunobiológicos em todos os pacientes pelo serviço de reumatologia pediátrica pode ter contribuído para um número menor de casos de TB ativa na nossa casuística.

## 10 CONCLUSÕES

Em nossa análise, encontramos importantes características que devem ser consideradas na abordagem clínica de pacientes com TB associada a DRIMs:

- A AIJ foi a DRIM mais prevalente em nossa amostra;
- Os pacientes em uso de terapias imunossupressoras não biológicas - especialmente MTX e corticosteroides - foram a maioria;
- Embora sejam achados inespecíficos e possam ser sinais sugestivos de atividade de algumas DRIMs e também representar outras infecções, febre e perda ponderal foram os sintomas mais frequentemente associados à TBP, ressaltando a importância de uma elevada suspeição clínica diante da presença desses sinais;
- História de contato próximo com TB foi pouco evidente, o que destaca a necessidade de vigilância contínua e estratégias preventivas para proteção dessa população contra a TB, mesmo na ausência de evidências claras de contato com casos conhecidos da doença;
- A aplicação do SDP-MS mostrou-se importante para o diagnóstico da TBP em crianças;
- Os TRM-TB desempenharam um papel significativo na identificação de formas extrapulmonares da doença;
- A adesão ao tratamento da TB entre nossos pacientes foi boa, evidenciando a importância de estratégias de conscientização e de apoio à família quanto ao manejo da doença e seu tratamento.

Esses achados ressaltam a complexidade na abordagem terapêutica dos pacientes pediátricos com DRIMs e TB, enfatizando a necessidade de suspeitar e investigar a TB nesse grupo previamente ao uso, não somente da terapia biológica, mas também das drogas imunossupressoras.

Por fim, este estudo destaca a importância de considerar a investigação formal para ILTB não apenas antes do início de terapias biológicas, mas também antes do início de qualquer forma de imunossupressão. Sugere-se que a pesquisa de ILTB seja integrada como uma prática padrão, semelhante ao acompanhamento anual recomendado para pacientes com HIV. Este enfoque sistemático pode ajudar a mitigar os riscos associados à reativação da ILTB, promovendo uma saúde mais robusta e uma melhor qualidade de vida para os pacientes submetidos a terapias imunossupressoras.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACAR, M. et al. Tuberculosis screening in pediatric patients receiving TNF-alpha inhibitor therapy. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v.59, p.503-510, 2017. doi: 10.24953/turkjpeds.2017.05.001.

ANTON, C. et al. Infecção latente por tuberculose em pacientes com doenças reumatológicas. **J Bras Pneumol**, v.45, n.2, 2019. doi: 10.1590/1806-3713/e20190023.

ATIKAN, B.Y. et al. Assessment of tuberculosis infection during treatment with biologic agents in a BCG vaccinated pediatric population. **Clin Rheumatol**, v.35, n.2, p.427-31, 2016. doi: 10.1007/s10067-014-2842-5.

AURILIO, R.B. O uso do teste rápido molecular para tuberculose no diagnóstico de tuberculose na infância e adolescência em centro de referência. **Tese de Doutorado**. Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica (Saúde da Criança e do Adolescente). Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2020.

AURILIO, R.B. et al. The use of Gene-Xpert MTB RIF in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in childhood and adolescence. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.53, p.e20200104, 2020. doi: 10.1590/0037-8682-0104-2020.

AURILIO, R.B. et al. Gene- Xpert Ultra for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in children and adolescents. **Rev Inst Med Trop**, v.64, p. e12, 2022 Jan. doi: 10.1590/S1678-9946202264012.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Área Técnica de Dermatologia Sanitária. **Dermatologia na Atenção Básica de Saúde**. 2002. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guiafinal9.pdf>>. Acesso em: 15 jan. de 2024.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (CONITEC, 2020). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil**. 2020. Disponível em: <[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio\\_pcdt\\_aij\\_artrite\\_aij\\_513\\_2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_pcdt_aij_artrite_aij_513_2020.pdf)>. Acesso em: 25 out. 2023.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2022). Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota informativa No 2/2022-CGDR/.DCCI/SVS/MS. **Recomendações para utilização do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para o diagnóstico laboratorial da Infecção Latente pelo Mycobacterium tuberculosis (ILTB)**. 2022. Disponível em: <[https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-informativas/2022/ni\\_02ZA232022\\_recomendacoesigra\\_assistencia.pdf/view](https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/notas-informativas/2022/ni_02ZA232022_recomendacoesigra_assistencia.pdf/view)>. Acesso em: 30 out. 2023.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2020). Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. OFÍCIO CIRCULAR No3/2020/CGDR/.DCCI/SVS/MS. **Orientação sobre o uso das doses fixas pediátricas RHZ (rifampicina 75mg, isoniazida 50mg e pirazinamida 150mg) e RH (rifampicina 75mg e isoniazida 50mg) comprimidos dispersíveis para o tratamento da tuberculose pediátrica**. 2020. Disponível em: <[https://www.saude.pi.gov.br/uploads/warning\\_document/file/615/SEI\\_MS\\_-\\_0013878929\\_-\\_Of%C3%ADcio-Circular\\_03-2020\\_\\_2\\_.pdf](https://www.saude.pi.gov.br/uploads/warning_document/file/615/SEI_MS_-_0013878929_-_Of%C3%ADcio-Circular_03-2020__2_.pdf)>. Acesso em: 30 out. 2023.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2019b). Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. OFÍCIO CIRCULAR No 7/2019/CGDR/.DCCI/SVS/MS. **Atualização das recomendações sobre o diagnóstico laboratorial da tuberculose**. 2019b. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/TUBERCULOSE-OFICIO-CIRCULAR-7-2019-MS-SVS-NOVA-ORIENTAÇÃO-PARA-CULTURA-E-TS-APOS-KIT-ULTRA.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2023.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2023). Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico - Tuberculose 2023**. Brasília. Ministério da Saúde. 2023. Número especial. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de>>



conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2023/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-mar.2023/view>. Acesso em: 01 nov. 2023.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE (2019a). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. Brasília. Ministério da Saúde. 2019a. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf)>. Acesso em: 01 nov. 2023.

BRONCKERS, I.M.G.J. et al. 2017. Safety of Systemic Agents for the Treatment of Pediatric Psoriasis. **JAMA Dermatol**, v.153, n. 11, p. 1147-1157, 2017. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3029.

BRUNNER, H.I. et al. Abatacept: A Review of the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. **Pediatric Drugs**, v.22, n.6, p.653-672, 2020. doi: 10.1007/s40272-020-00422-2.

BURATTI, S. et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol**, v.28, n. 9, p. 2103-8, 2001.

CAGATAY, T. et al. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. **Rheumatol Int**, v.31, n.9 p.1147-51, 2011. doi: 10.1007/s00296-010-1424-3.

CAKAN, M. et al. The necessity, efficacy and safety of biologics in juvenile idiopathic arthritis. **North Clin Istanb**, v.7, n. 2, p. 118-123, 2020. doi: 10.14744/nci.2019.57873.

CALZADA-HERNÁNDEZ, J. et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF $\alpha$  drugs: a cohort study. **Pediatr Rheumatol Online J**, v.13, n.54, p. 1-6, 2015. doi: 10.1186/s12969-015-0054-4.

CANTINI, F.; PRIGNANO, F.; GOLETTI, D. Restarting biologics and management of patients with flares of inflammatory rheumatic disorders or psoriasis during active tuberculosis treatment. **J Rheumatol Suppl**, v. 91, p. 78-82, 2014 May. doi: 10.3899/jrheum.140106.

CANTINI, F. et al. Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice. **Expert Opin Drug Saf**, v.18, n.5, p. 415-425, 2019 May.

CAPONE, D.; CAPONE, R.B.; SOUZA, R.L.P. Diagnóstico por Imagem da Tuberculose. **Pulmão RJ**, v.21, n.1, p.36-40, 2012.

CARVALHO, A.C.C. et al. Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da tuberculose pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB. **J Bras Pneumol**, v.44, n.2, p.134-144, 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. **MMWR Surveill Summ**, v.69, n.1, p. 1-11, 2020 Feb 14. doi: 10.15585/mmwr.rr6901a1.

CHAER, F.G.G. et al. Use of biologic agents and risk of tuberculosis in Brazil, a tuberculosis high-burden country. **Drugs Context**, v.9, p. 1-7, 2020. doi: 10.7573/dic.212598.

CHIGHIZOLA, C.B.; ONG, V.H.; MERONI, P.L. The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review. **Clinic Rev Allerg Immunol**, v.52, p. 401–423, 2017. doi: 10.1007/s12016-016-8582-3.

CLEMENTE, D. et al. Position statement on infection screening, prophylaxis, and vaccination of pediatric patients with rheumatic diseases and immunosuppressive therapies, part 3: precautions in situations of surgery, fever, and opportunistic infections. **European Journal of Pediatrics**, 2023. doi: 10.1007/s00431-023-05295-4.

FERRARA, G. et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. **Pediatric Rheumatology**, v16, n.1, p. 46, 2018 Jul. doi: 10.1186/s12969-018-0255-8.

FERNANDES, T.A.P.; GOMES, F.H.R.; KUCHIKI, F.D.A. Manejo dos biológicos em crianças e adolescentes com doenças reumáticas autoimunes. **Rev. paul. Reumatol**, v.20, n.1, p. 27-36, 2021. doi: 10.46833/reumatologiasp.2021.20.1.27-36.

FOELDVARI, I.; WIERK, A. Effectiveness of Leflunomide in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Clinical Practice. **J Rheumatol**, v.37, p. 1763-7, 2010. doi:10.3899/jrheum.090874.

FRAGOULIS, G.E. et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. **RMD Open**, v.8, n.2, p. e002726, 2022 Nov. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002726.

GARNER, A.J. et al. Juvenile Idiopathic Arthritis: A Review of Novel Diagnostic and Monitoring Technologies. **Healthcare (Basel)**, v.9, n.12, p. 1683, 2021 Dec. doi: 10.3390/healthcare9121683.

GHOLOOBI, A. et al. Comparison of Culture and PCR Methods for Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis in Different Clinical Specimens. **Jundishapur J Microbiol**, v.7, n.2, p. e8939, 2014 Feb. doi: 10.5812/jjm.8939.

GIE, R.P. Leituras de radiografias de tórax em crianças suspeitas de possuir tuberculose pulmonar. **Resid Pediatr**, v.7, n.1, p.20-26, 2017.

GIE, R.P. **Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low income countries**. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003. Disponível em: <[https://pdf.usaid.gov/pdf\\_docs/Pnacw992.pdf](https://pdf.usaid.gov/pdf_docs/Pnacw992.pdf)>.

GILL, C.M. et al. New developments in tuberculosis diagnosis and treatment. **Breathe**, v.18, n.1, p. 210149, 2022. doi: 10.1183/20734735.0149-2021.

GUERRERO-LALEONA, C. et al. Disseminated tuberculosis resulting from reinfection in a pediatric patient sequentially treated with etanercept and adalimumab. **Pediatr Infect Dis J**, v.36, n.1, p. 109-110, 2017. doi:10.1097/INF.0000000000001360.

HASSAN, R. et al. Classification Criteria and Clinical Practice Guidelines for Rheumatic Diseases. 2021 Jan 6. In: ALMOALLIM, H.; CHEIKH, M. **Skills in Rheumatology**. Singapore, Springer; 2021. Chapter 25. doi: 10.1007/978-981-15-8323-0\_25. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585758>>. Acesso em: 01 set. 2023.

HEEMSKERK, D. et al. **Tuberculosis in Adults and Children**. London, Springer; 2015. doi: 10.1007/978-3-319-19132-4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344402>>. Acesso em: 05 set. 2023.

HIGGINS, G.C. Complications of treatment for pediatric rheumatic diseases. **PediatrClin N Am**, v.65, n.4, p.827-854, 2018 Aug. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.008.

HOEL, I.M. et al. Xpert MtB/Rif ultra for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in a high- income low- tuberculosis prevalence setting. **Sci Rep**, v.10, p. 13959, 2020 Aug. doi: 10.1038/s41598-020-70613-x.

HSIN, Y.C. et al. Risk of tuberculosis in children with juvenile idiopathic arthritis: a nationale population based study in taiwan. **Journalpone**, v.10, n.6, p. e0128768, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0128768.

IANNONE, F.; CANTINI, F.; LAPADULA, G. Diagnosis of Latent Tuberculosis and Prevention of Reactivation in Rheumatic Patients Receiving Biologic Therapy: International Recommendations. **J Rheumatol Suppl**, v.91, p.41-46, 2014. doi: 10.3899/jrheum.140101.

JULIO, M.E.C. et al. Estudo comparativo dos critérios para o diagnóstico da tuberculose pulmonar infantil. *Residência Pediátrica*; v.11, n.2, p.150, 2021. doi: 10.25060/residpediatr-2021.v11n2-150.

KILIC, O. et al. Is it safe to use anti-TNF- $\alpha$  agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease. **Rheumatol Int**, v.32, p.2675-2679, 2012.

LEE, W. et al. Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. **Rheumatology**, v.57, n.2, p. 273-282, 2018. doi: 10.1093/rheumatology/kex049.

LEITE JUNIOR, J.C.; RAMOS, R.T.T.; ROBAZZI, T.C.M.V. Tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças reumáticas juvenis: uma revisão sistemática. **Rev. Bras. Reumatol**, v.57, n.3, p. 245-253, 2017. doi: 10.1016/j.rbr.2016.11.005.

LIMA, L.M. et al. Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases using biologic agents: an integrative review. **Rev. Paul. Pediatr**, v.42, p.e2022084, 2023. doi:10.1590/1984- 0462/2024/42/2022084.

MARAIS, B.J. et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, n.4, p.392-402, 2004.

MARCH, M.F.B.P.; AURILIO R.B. Diagnóstico laboratorial da tuberculose na infância. **Resid Pediatr**, v.7, n.1, p.27-31, 2017. doi.org/10.25060/residpediatr.

MARTINEZ, L. et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. **Lancet**, v.395, p.973-984, 2020. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30166-5.

MEKKAOU, L. et al. Performance of Xpert MTB/RIF Ultra for diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis, one year of use in a multi-centric hospital laboratory in Brussels, Belgium. **PLoS One**, v.16, n.4, p. e0249734, 2021. doi:10.1371/journal.pone.0249734.

MOHAMMADI, O.; KASSIM, T.A. Azathioprine. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023 Mai. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190/>>. Acesso em: jan. 2024.

MOUTINHO, I.L.D. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. **Rev Med Minas Gerais**, v.21, n.1, p. 42-48, 2011.

NICOL, N.P.; ET AL. Accuracy of Xpert Mtb/Rif Ultra for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children. **Pediatr Infect Dis J**, v. 37, n. 10, p. e261-e263, 2018 Oct. doi: 10.1097/INF.0000000000001960.

NOGUERA-JULIAN, A. et al. Tuberculosis Disease in Children and Adolescents on Therapy With Antitumor Necrosis Factor- $\alpha$  Agents: A Collaborative, Multicenter Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) Study. **Clin Infect Dis**, v.71, n.10, p. 2561-2569, 2020 Dic 17. doi: 10.1093/cid/ciz1138.

NUPERTO, N. et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. **N Engl J Med**, v.367, n25, p. 2396-406, 2012 Dec 20. doi: 10.1056/NEJMoa1205099.

OGINO, M.H.; TADI, P. Cyclophosphamide. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jul. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087>>. Acesso em: jan. 2024.

OLIVEIRA, S.K.F. et al. Indicações e efeitos adversos das drogas anti-TNF $\alpha$  em reumatologia pediátrica: experiência de um único centro. **Acta reumatol port**, v.32, p. 139-150, 2007.

ORTIGOSA, L.C.M.; REIS, V.M.S. Dermatomiosite. **An Bras Dermatol**, v. 83, n.3, p.247-259, 2008.

PADDA, I.S.; GOYAL, A. Leflunomide. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jun. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557799/?report=classic>>. Acesso em: jan. 2024.

PAI, M.; BEHR, M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon- Gamma Release Assays. **Microbiol Spectrum**, v.4, n.5, 2016. doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0023-2016.

PARIGI, S. et al. Tuberculosis and TNF- $\alpha$  inhibitors in children: how to manage a fine balance. **Acta Biomed**, v.91, n.11, p. e2020009, 2020. doi: 10.23750/abm.v91i11-S.10311.

PELISSARI, D.M. et al. Identifying socioeconomic, epidemiological and operational scenarios for tuberculosis control in Brazil: an ecological study. **BMJ Open**, v.8, n.6, p. e018545, 2018. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018545.

PETERKNECHT, E.; KEASEY M.P.; BERESFORD, M.W. The effectiveness and safety of biological therapeutics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE): a systematic review. **Lupus**, v.27, n.13, p. 2135-2145, 2018. doi: 10.1177/0961203318804879.

PETTY, R.E. et al. **Textbook of Pediatric Rheumatology**. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 8<sup>th</sup> ed, 2021.

PIERSIMONI, C. et al. Comparative evaluation of Xpert MTB/RIF and the new Xpert MTB/RIF ultra with respiratory and extra- pulmonary specimens for tuberculosis case detection in a low incidence setting. **Clin Tuberc Other Mycobact Dis**, v.15, 2019. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100094.

PINHEIRO, M.A.S. et al. Clinical forms and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents during the COVID-19 pandemic / Formas clínicas e diagnóstico da tuberculose em crianças e adolescentes durante a pandemia de COVID-19. **J. bras. Pneumol**, v.48, n.6, p. e20220240, 2022.

PIOTTO, D. et al. Spotlight on latent tuberculosis infection screening for juvenile idiopathic arthritis in two countries, comparing high and low risk patients. **Advances in Rheumatology**, v.62, n.20, p. 1-7, 2022. doi: 10.1186/s42358-022- 00251-6.

PLASCENCIA, A. et al. Latent tuberculosis infection in Mexican children with rheumatic diseases. **Clin Microbiol Infect**, v.1, n.2, p.56-58, 2016. doi: 10.15761/CMID.1000111.

RECORD, J.L.; BEUKELMAN, T.; CRON, R.Q. Combination Therapy of Abatacept and Anakinra in Children with Refractory Systemic Juvenile Idiopathic: A Retrospective Case Series. **J Rheumatol**, v.28, n.1, p.180-181, 2011.

REIS, J.; AGUIAR, F.; BRITO, I. Anti CD20 (Rituximab) therapy in refractory pediatric rheumatic diseases. **Acta reumatol port**, v.41, n.1, p. 45-55, 2016.

SANT'ANNA, C.C. et al. Diagnóstico e terapêutica da tuberculose infantil –uma visão atualizada de um antigo problema. **J Pediatr (Rio J)**, v.78, n.2, p. S205-S214, 2002. doi: 10.10.1590/S0021-75572002000800011.

OPASTIRAKUL, S.; CHARTAPISAK, W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. **Pediatr Nephrol**, v. 20, n. 12, p. 1750–1755, 2005. doi:10.1007/s00467-005-2032-4.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. Subsecretaria de Promoção, Atenção Primária e Vigilância em Saúde /Superintendência de Vigilância em Saúde / Centro de Inteligência Epidemiológica. **Boletim epidemiológico - Tuberculose no município do Rio de Janeiro. 2023.** Disponível em: <[https://epirio.svs.rio.br/wp-content/uploads/2023/03/BOLETIM\\_epidemiologico\\_TUBERCULOSE\\_MIOLO\\_2023\\_FIN\\_AL\\_v2.pdf](https://epirio.svs.rio.br/wp-content/uploads/2023/03/BOLETIM_epidemiologico_TUBERCULOSE_MIOLO_2023_FIN_AL_v2.pdf)>. Acesso em 01 nov. 2023.

SILVA, D.R. et al. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**, v.47, n.2, p.e20210054, 2021. doi: 10.36416/1806-3756/e20210054.

SILVERMAN, E. et al. Leflunomide or Methotrexate for Juvenile Rheumatoid Arthritis. **N Engl J Med**, v. 352, p.1655-66, 2005.



STARKE, J.R. Interferon- $\gamma$  Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. **Pediatrics**, v.134, n.6, p.1763-73, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP); Comissão de Reumatologia Pediátrica; Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Imunobiológicos e bioequivalentes em Pediatria**. 2023. Disponível em: <[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/24098d-DocCient\\_-\\_Imunologicos\\_e\\_biossimilares\\_em\\_Pediatria.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24098d-DocCient_-_Imunologicos_e_biossimilares_em_Pediatria.pdf)>. Acesso em: 07 nov. 2023.

SUEHIRO, R.M. et al. Uso de micofenolato mofetil em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil e nefrite refratária. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 44, n.5, p. 390-396, 2004.

TARKIAINEN, M. et al. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow in a real-life setting. **Rheumatology**, v.54, p.1170-1176, 2015. doi: 10.1093/rheumatology/keu457.

TEBRUEGGE, M. et al. Diagnostic Tests for Childhood Tuberculosis. Past Imperfect, Present Tense and Future Perfect. **Pediatr Infect Dis J**, v 34, n.9, p. 1014-1019, 2015. doi: 10.1097/INF.0000000000000796.

XAVIER, R.M.; MACHADO, S.H. Safety of tocilizumab in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.16, n.4, p.493-500, 2017. doi: 10.1080/14740338.2017.1303479.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global tuberculosis report 2023**. Geneva, World Health Organization; 2023. Disponível em: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 10 set. 2023.

WU, P. et al. The increased risk of active tuberculosis disease in patients with dermatomyositis – a nationwide retrospective cohort study. **Sci Rep**, n.17, v.5, p. 16303, 2015. doi: 10.1038/srep16303.

YOUNGUI, B.T. et al. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. **Pathogens**, v.11, n.12 p.1512, 2022. doi: 10.3390/pathogens11121512.

## APÊNDICE A – FICHA CLÍNICA

### IDENTIFICAÇÃO NO ESTUDO

DATA ATENDIMENTO

IDADE (em meses)

SEXO ( ) FEMININO ( ) MASCULINO ( ) INDETERMINADO

BAIRRO/CIDADE \_\_\_\_\_

IDADE NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE BASE (em meses) \_\_\_\_\_

### DIAGNÓSTICO REUMATOLÓGICO DE BASE:

( ) AIJ ( ) FR ( ) LESJ ( ) SJOGREN ( ) DMJ

( ) VASCULITE POR IGA ( ) DOENÇA DE BEHÇET ( ) ESJ

( ) ESPONDILOARTRITES ( ) SAF ( ) VASCULITE SISTÊMICA ( ) OUTROS

( ) SEM INFORMAÇÃO

### MEDICAÇÕES EM USO:

( ) AINE ( ) CORTICOIDE ( ) METOTREXATO ( ) HIDROXICLOROQUINA ( )

AZATIOPRINA ( ) SULFASSALAZINA ( ) MICOFENOLATO DE MOFETILA ( )

LEFLUNOMIDA ( ) CICLOSPORINA ( ) OUTRO

( ) SEM INFORMAÇÃO

DOENÇA REUMÁTICA ( ) EM ATIVIDADE ( ) EM REMISSÃO

### MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO:

( ) RASTREIO PARA TB ANTES DO INÍCIO DE IMUNOSSUPRESSOR

( ) SINAIS E SINTOMAS DE TB ( ) CONTATO COM TB

( ) SEM INFORMAÇÃO

HISTÓRIA DE CONTATO COM TB (últimos 2 anos): ( ) SIM ( ) NÃO ( ) SEM  
INFORMAÇÃO

### EXAME FÍSICO:

( ) NORMAL

( ) ALTERADO: ( ) TAQUIPNEIA ( ) ESFORÇO RESPIRATÓRIO ( ) HIPÓXIA  
 ( ) AUSCULTA REDUZIDA/ABOLIDA ( ) SIBILOS  
 ( ) ESTERTORES ( ) DEFORMIDADE TORÁCICA  
 ( ) SEM INFORMAÇÃO

SINTOMAS:

( ) AUSENTES ( ) TOSSE ( ) FEBRE ( ) ADINAMIA ( ) SUDORESE NOTURNA ( )  
 ) PARADA NO GANHO PONDERAL ( ) PERDA PONDERAL ( ) DOR ÓSSEA  
 ( ) ARTRITE ( ) ARTRALGIA

CICATRIZ BCG: ( ) SIM ( ) NÃO ( ) SEM INFORMAÇÃO

ESCORE DE PONTUAÇÃO PARA TB DO MS:

( ) < 25 PONTOS ( ) 30 A 35 PONTOS ( ) > 40 PONTOS  
 ( ) SEM INFORMAÇÃO

RX DE TÓRAX:

( ) NORMAL  
 ( ) ALTERADO -> ( ) OPACIFICAÇÃO ALVEOLAR  
 ( ) AUMENTO MEDIASTINAL/LINFONODAL ( ) DERRAME  
 PLEURAL  
 ( ) CAVITAÇÃO ( ) NÓDULOS MILIARES  
 ( ) OUTROS \_\_\_\_\_  
 ( ) SEM INFORMAÇÃO

OUTRO EXAME DE IMAGEM: ( ) NÃO ( ) SIM – QUAL? \_\_\_\_\_  
 DESCREVER ALTERAÇÃO, SE HOVER: \_\_\_\_\_

PPD: ( ) NÃO REATOR ( ) REATOR - VALOR EM MM: \_\_\_\_\_  
 ( ) SEM INFORMAÇÃO

IGRA: ( ) POSITIVO ( ) NEGATIVO ( ) NÃO REALIZADO ( ) SEM INFORMAÇÃO

EXAMES LABORATORIAIS:

BACILOSCOPIA ( ) POSITIVA ( ) NEGATIVA ( ) NÃO REALIZADO  
 ( ) SEM INFORMAÇÃO

GENE XPERT – ESPÉCIME \_\_\_\_\_

( ) DETECTADO SEM RESISTÊNCIA A RMP  
 ( ) DETECTADO COM RESISTÊNCIA A RMP ( ) NÃO DETECTADO  
 ( ) NÃO REALIZADO ( ) SEM INFORMAÇÃO

XPERT ULTRA - ESPÉCIME \_\_\_\_\_

( ) DETECTADO SEM RESISTÊNCIA A RMP  
 ( ) DETECTADO COM RESISTÊNCIA A RMP  
 ( ) DETECTADO TRAÇOS COM RESISTÊNCIA INDETERMINADA A RMP  
 ( ) NÃO DETECTADO ( ) NÃO REALIZADO ( ) SEM INFORMAÇÃO

CULTURA TB ( ) POSITIVA ( ) NEGATIVA ( ) CONTAMINADA  
 ( ) NÃO REALIZADA ( ) SEM INFORMAÇÃO

HEMOGRAMA ( ) NORMAL ( ) ALTERADO \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO: ( ) TBP ( ) TBE ( ) TBP + TBE

DATA DO DIAGNÓSTICO:

TRATAMENTO: ( ) RIPE ( ) RIP ( ) OUTROS ( ) SEM INFORMAÇÃO

DURAÇÃO DO TRATAMENTO:

( ) 4 MESES ( ) 6 MESES ( ) 9 MESES ( ) 12 MESES ( ) > 12 MESES  
( ) SEM INFORMAÇÃO

REAÇÃO ADVERSA: ( ) FARMACODERMIA ( ) HEPATITE ( ) OUTROS  
( ) SEM INFORMAÇÃO

MEDICAÇÃO INICIADA PELA REUMATOLOGIA:

( ) DROGA NÃO BIOLÓGICA IMUNOSSUPRESSORA  
( ) ANTI-TNF ALFA: ADALIMUMABE/ INFLIXIMABE/ CERTOLIZUMABE/  
ETANERCEPTE/ GOLIMUMABE  
( ) ABATACEPTE ( ) TOCILIZUMABE ( ) RITUXIMABE  
( ) SEM INFORMAÇÃO

EVOLUÇÃO: ( ) ALTA POR CURA ( ) ALTA POR CONCLUSÃO DO TRATAMENTO  
( ) ABANDONO ( ) ÓBITO ( ) ATIVAÇÃO DE TB  
( ) SEM INFORMAÇÃO

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

Este formulário de consentimento pode conter algumas palavras que você pode não compreender. Por favor, peça ao médico do estudo ou aos seus auxiliares que expliquem o que você não entendeu claramente.

Você está sendo convidado a permitir que seu (sua) filho(a) (ou menor sob sua responsabilidade) participe do estudo “**Tuberculose ativa e infecção lactente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes reumatológicos de centro pediátrico especializado no Rio de Janeiro**” sob responsabilidade das pesquisadoras Lenita de Melo Lima e Rafaela Baroni Aurilio.

Tanto a sua participação, quanto a de seu (sua) filho (a) é voluntária, e estará contribuindo para um melhor entendimento sobre a ocorrência de tuberculose e sua forma latente em crianças com doenças reumatológicas, visando prevenir esta doença na população e ajudando no desenvolvimento de protocolos para melhor conduta nesses casos.

A tuberculose é uma doença infecciosa transmitida pelo ar. Pode acometer todos os órgãos do corpo, todavia, geralmente afeta os pulmões, tendo como sintomas principais tosse, fadiga e febre. A tuberculose latente ocorre quando uma pessoa é infectada pela bactéria que causa a tuberculose, permanecendo viável sem causar doença no indivíduo.

Você será convidado a responder um questionário que contém perguntas relativas à doença de base e sintomas que podem sugerir o diagnóstico de tuberculose. Será realizado acompanhamento ambulatorial e haverá um risco caracterizado pela realização de exames radiológicos e laboratoriais.

Seu (sua) filho(a) (ou menor sob sua responsabilidade) está livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa. Todas as informações fornecidas e os resultados obtidos serão mantidos em sigilo e, estes últimos só serão utilizados para divulgação em reuniões e revistas científicas.

Não haverá nenhum custo e você ou seu (sua) filho (a) não receberão nenhuma recompensa financeira por participar deste estudo. Já que os procedimentos serão realizados durante consulta agendada para diagnóstico e acompanhamento da doença. Você poderá

consultar as pesquisadoras responsáveis em qualquer época, pessoalmente ou pelo telefone da instituição, para esclarecimento de qualquer dúvida.

**Consentimento para participar:**

Eu confirmo que li e compreendi essa declaração de Consentimento Livre e Informado, e tive a oportunidade de fazer perguntas sobre a participação do meu (minha) filho (a). Eu dou livremente meu consentimento para meu filho participar deste estudo.

Foram-me concedidos tempo e oportunidade para ler cuidadosamente as informações, para discuti-las com outras pessoas e decidir por participar ou não deste estudo.

Os médicos me informaram verbalmente e por escrito os objetivos e procedimentos do estudo.

A participação do meu filho(a) é de minha livre e espontânea vontade. Posso retirar meu consentimento em participar a qualquer momento, e sem dar motivos. Isto não resultará em nenhuma desvantagem para meu posterior tratamento médico.

Receberei uma via deste consentimento para guardá-la comigo.

Nos próximos dias, se tiver qualquer dúvida sobre sua participação neste estudo, favor entrar em contato com Dr<sup>a</sup> Lenita de Melo Lima (médica responsável), através do telefone 3839-3842 (CEP/IPPMG), ou pelo e-mail [lenitamelo\\_lima@hotmail.com](mailto:lenitamelo_lima@hotmail.com).

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Pessoa que recebe o consentimento (letra de forma): \_\_\_\_\_

Assinatura de quem recebe o Consentimento: \_\_\_\_\_

Assinatura da pesquisadora: \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## APÊNDICE C – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa **“Tuberculose ativa e infecção lactente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes reumatológicos de centro pediátrico especializado no Rio de Janeiro”**, coordenada pelas pesquisadoras Lenita de Melo Lima e Rafaela Baroni Aurilio.

Seus pais ou responsáveis permitiram que você participe. Queremos conhecer as crianças com suspeita de tuberculose ou sua forma silenciosa, com doença reumatológica.

Você vai precisar fazer alguns exames.

- Radiografia de tórax, onde tiram uma foto de você.
- PPD é um exame em que aplicam uma substância no seu braço e você retorna três dias depois para ver se apareceu alguma endureção na região.
- O outro exame que você pode precisar fazer é chamado de IGRA, onde colhem uma amostra de sangue sua e enviam ao laboratório.

Você só precisa participar da pesquisa se quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir. Caso aconteça algo errado ou tiver alguma dúvida, você pode nos procurar a qualquer momento no instituto presencialmente, pelo telefone 3839-3842 (CEP/IPPMG), ou pelo e-mail lenitamelo\_lima@hotmail.com.

Os resultados fornecerão informações sobre a taxa da tuberculose e da infecção latente por tuberculose em pacientes da reumatologia como você e também sobre o desenvolvimento ou não da doença ou sua infecção latente durante o tratamento, ajudando no desenvolvimento de protocolos para melhor conduta nesses casos.

Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser colocados em revistas, mas sem identificar as crianças e adolescentes que participaram. Os seus resultados serão anotados no seu prontuário.

Você não irá receber dinheiro ou alguma compensação para participar da pesquisa, a não ser tentar chegar ao diagnóstico da sua doença o mais rápido possível.

**CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO**

Eu \_\_\_\_\_ aceito participar da pesquisa **"Tuberculose e infecção lactente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes reumatológicos de centro pediátrico especializado no Rio de Janeiro"**. Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir e que ninguém vai ficar com raiva de mim. Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis. Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_  
Assinatura do menor

\_\_\_\_\_

# APÊNDICE D – ARTIGO PUBLICADO - TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RHEUMATIC DISEASES USING BIOLOGIC AGENTS: AN INTEGRATIVE REVIEW.



## REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2022084>

## Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases using biologic agents: an integrative review

Tuberculose em crianças e adolescentes com doenças reumáticas em uso de medicamentos biológicos: revisão integrativa

Lenita de Melo Lima<sup>a\*</sup> , Rafaela Baroni Aurilio<sup>a</sup> , Adriana Rodrigues Fonseca<sup>ab</sup> , Ana Alice Amaral Ibiapina Parente<sup>a</sup> , Maria de Fátima Bazhuni Pombo Sant'Anna<sup>a</sup> , Clemax Couto Sant'Anna<sup>a</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** To conduct a bibliographic review on tuberculosis (TB) disease in children and adolescents with rheumatic diseases, being managed with biologic therapy.

**Data source:** An integrative review with a search in the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PubMed) using the following descriptors and Boolean operators: ("tuberculosis" AND ("children" OR "adolescent")) AND ("rheumatic diseases" AND ("tumor necrosis factor-alpha" OR "etanercept" OR "adalimumab" OR "infliximab" OR "biological drugs" OR "rituximab" OR "belimumab" OR "tocilizumab" OR "canakinumab" OR "golimumab" OR "secukinumab" OR "ustekinumab" OR "tofacitinib" OR "baricitinib" OR "anakinra" OR "rilonacept" OR "abatacept")), between January 2010 and October 2021.

**Data synthesis:** Thirty-seven articles were included, with the total number of 36,198 patients. There were 81 cases of latent tuberculosis infection (LTBI), 80 cases of pulmonary tuberculosis (PTB), and four of extrapulmonary tuberculosis (EPTB). The main rheumatic disease was juvenile idiopathic arthritis. Among LTBI cases, most were diagnosed at screening and none progressed to TB disease during follow-up. Of the TB cases using biologics, most used tumor necrosis factor-alpha inhibitors (anti-TNF $\alpha$ ) drugs. There was only one death.

**Conclusions:** The study revealed a low rate of active TB in pediatric patients using biologic therapy. Screening for LTBI before initiating biologics should be done in all patients, and treatment, in cases of positive screening, plays a critical role in preventing progression to TB disease.

**Keywords:** Tuberculosis; Latent tuberculosis; Biologic agents; Rheumatic diseases; Children; Adolescents.

### RESUMO

**Objetivo:** Fazer um levantamento bibliográfico referente à tuberculose (TB) em crianças e adolescentes com doenças reumáticas, em uso de imunobiológicos.

**Fonte de dados:** Revisão integrativa com busca na base United States National Library of Medicine (PubMed) utilizando os descritores e operadores booleanos: ("tuberculosis" AND ("children" OR "adolescent")) AND ("rheumatic diseases" AND ("tumor necrosis factor-alpha" OR "etanercept" OR "adalimumab" OR "infliximab" OR "biological drugs" OR "rituximab" OR "belimumab" OR "tocilizumab" OR "canakinumab" OR "golimumab" OR "secukinumab" OR "ustekinumab" OR "tofacitinib" OR "baricitinib" OR "anakinra" OR "rilonacept" OR "abatacept")), entre janeiro de 2010 e outubro de 2021.

**Síntese de dados:** Trinta e sete artigos foram incluídos, com o total de 36.198 pacientes. Houve 81 casos de tuberculose latente (ILT), 80 casos de tuberculose pulmonar (TBP) e quatro casos de tuberculose extrapulmonar (TBEP). A principal doença reumática foi a artrite idiopática juvenil. Entre os casos de ILTB, a maioria foi diagnosticada no rastreio e nenhum evoluiu para a TB. Dos casos de TB em uso de imunobiológicos, a maioria utilizava fármacos antiTNF $\alpha$ . Houve somente um caso de óbito.

**Conclusões:** O estudo demonstrou baixa taxa de TB nos pacientes pediátricos em uso de imunobiológicos. O rastreio para ILTB antes do início da terapia com agentes biológicos deve ser realizado em todos os pacientes, e o tratamento, nos casos de rastreio positivo, é importante para evitar a progressão para TB doença.

**Palavras-chave:** Tuberculose; Tuberculose latente; Fatores biológicos; Doenças reumáticas; Crianças; Adolescentes.

\*Corresponding author: E-mail: [nitamelo.le@gmail.com](mailto:nitamelo.le@gmail.com) (L. M. Lima)

<sup>a</sup>Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

<sup>b</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Recebido em 04 de maio de 2022; aprovado em 05 de fevereiro de 2023.



## INTRODUCTION

Despite advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis (TB), the disease remains among the ten leading causes of death in the world.<sup>1</sup> It is estimated that 10 million people became ill due to TB in 2019 and that there were 1.2 million deaths in individuals with TB not infected with the human immunodeficiency virus (HIV) that same year.<sup>1</sup>

Children under the age of 15 accounted for 12% of reported TB cases in 2019,<sup>1</sup> comprising more than a fifth of TB patients in high-incidence countries and accounting for 8–20% of TB-related deaths in those countries.<sup>1</sup>

Rheumatic diseases are a heterogeneous group of diseases characterized by alterations of the musculoskeletal system and systemic manifestations, including autoimmune connective tissue diseases, auto-inflammatory diseases, and vasculitis. Patients with rheumatic diseases exhibit a higher frequency of TB than the general population (2–10 times in adults), which may be associated with immunosuppression linked to the underlying disease, as well as due to the use of immunosuppressive medications, such as corticosteroids and biologics.<sup>2</sup>

The objective of this study was to conduct a bibliographic review, referring to TB disease in children and adolescents with rheumatic diseases, being managed on biologic agents.

## LITERATURE REVIEW

For the bibliographic review, referring to TB in children and adolescents with rheumatic diseases, a search was performed in the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health (PubMed) using the following descriptors and Boolean operators: ([*tuberculosis*]) AND ([*children*]) OR ([*adolescent*]) AND ([*rheumatic diseases*]) AND ([*tumor necrosis factor-alpha*]) OR [*etanercept*] OR [*adalimumab*] OR [*infliximab*] OR [*biological drugs*] OR [*rituximab*] OR [*belimumab*] OR [*tocilizumab*] OR [*canakinumab*] OR [*golimumab*] OR [*secukinumab*] OR [*ustekinumab*] OR [*tofacitinib*] OR [*baricitinib*] OR [*anakinra*] OR [*rilonacept*] OR [*abatacept*]). The PubMed database was adopted because it is the main source of consultation in the medical field.

The inclusion criteria defined for the selection of articles were studies published in English, Portuguese, and Spanish on pulmonary TB (PTB) and extrapulmonary TB (EPTB) in children and adolescents aged 0–19 years with rheumatologic diseases using biologic drugs. The time period of the bibliographic search was from January 2010 to October 2021. Exclusion criteria were studies that 1) addressed only latent tuberculosis infection (LTBI) and 2) included a narrative literature review.

Initially, the titles and abstracts were evaluated. Following the initial screening, the selected articles were read in full, and the studies to be included in the review were finally chosen. After the complete reading of the articles, a direct search of the bibliographic references was performed by author and title in the PubMed database in order to find articles omitted from the initial search and relevant to the subject. To minimize biases, the search, evaluation, and selection of studies were carried out by two independent reviewers. When there was disagreement, a third reviewer was consulted and, after a consensus discussion, with the agreement of all, the articles to be included on the review were selected.

In the present review, some items of the articles were evaluated to assess their quality: objective; adequate methodology for the proposed objective; detailed data collection; rigor in data analysis; presentation and discussion of results; and research contributions and limitations. Articles that fulfilled all the criteria were able to be included in the review.

## RESULTS

Thirty-seven studies were included.<sup>3–39</sup> From the bibliographic references of the works read in full, two articles were included through a direct search by author and title in the PubMed database. Figure 1 illustrates the bibliographic search.

Among the 37 references, most studies were prospective (15/37) and retrospective (10/37), followed by case reports (4/37).

The total number of patients investigated was 36,198, with 30,246 pediatric rheumatologic patients using biologic drugs. There were 81 cases of LTBI, 80 cases of PTB, and four cases of EPTB. In 34 studies, the disease evaluated was juvenile idiopathic arthritis (JIA), and in three, in addition to JIA, systemic lupus erythematosus (SLE), juvenile dermatomyositis (JDM), familial Mediterranean fever, spondyloarthritis, vasculitis, collagen diseases and auto-inflammatory syndromes.

Table 1<sup>3–39</sup> shows the authors, year of publication, type of studies — with the number of pediatric rheumatologic patients using biologic drugs — and population — age and rheumatic diseases.

Among the 81 cases of LTBI described, most (73/81) were diagnosed at screening, before therapy with a biologic agent was initiated, and no case progressed to TB disease during follow-up. Only 7/81 of the cases were diagnosed during treatment with biologics: 5/7 treated with etanercept (ETA), 1/7 with infliximab (IFX), and 1/7 with sequential use of IFX, adalimumab (ADA), and ETA. All had been screened before the start of the biologic agent. One case of LTBI occurred in a patient using methotrexate (MTX), with previous therapy with ETA. In this case, there is no report of pre-biologic screening.

Table 2 shows TB disease and LTBI cases according to biologic agents and screening before biologic therapy.

Among the cases of PTB, 2/80 were diagnosed during the initial screening and 52/80 were in pediatric patients not using biologic drugs (34 in a control group without immunosuppressants and 18 who used non-biological immunosuppressive drugs). The other 26/80 cases of PTB were in patients using biologic agents. Among the 26, 21 were being treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors (anti-TNF $\alpha$ ), two were using canakinumab, and three were using unspecified medications outside the anti-TNF $\alpha$  class.

Of the four EPTB cases, 1/4 was miliary, central nervous system, and articular; 1/4, central nervous system and gastrointestinal tract; 1/4, pulmonary and ophthalmic; and 1/4, pulmonary and pleural. Three of the patients were being managed with anti-TNF $\alpha$  and one was sequentially using ETA, ADA, and abatacept, with a diagnosis of EPTB while using abatacept. The latter had a fatal outcome after complications of central nervous system involvement and was the only death reported in all the included studies. Figure 2 summarizes the cases of LTBI, PTB, and EPTB identified in the review.

Studies that evaluated the safety of biologic drugs and reported their findings on TB were included. Seventeen articles (total of 8,492 patients) did not report any cases of active TB or LTBI and also pointed to JIA as the most frequent disease.<sup>3,5,7-9,13,14,16,17,19,20,26,27,29,31,37,38</sup> Most (10/17) were studies with anti-TNF $\alpha$  medications.<sup>3,5,8,14,16,17,20,26,31,37</sup> There were only

eight specific papers on TB in children with rheumatic diseases using biologics. One was a case-control study<sup>12</sup> that evaluated the risk of TB in children with JIA in Taiwan, two were retrospective studies<sup>4,35</sup> that evaluated the safety of anti-TNF $\alpha$ /biologics in relation to TB, one was a prospective study<sup>10</sup> that evaluated TB during treatment with biologic agents in a population vaccinated with bacillus Calmette-Guérin (BCG), and four were case reports.<sup>15,22,24,33</sup>

Screening for TB before starting biologic therapy was performed in just over half (19/37) of the studies.<sup>3-5,8-11,14,15,19,21,24,27,28,30,33-36</sup> Of the 30 cases of TB disease (PTB: 26, EPTB: 4), 8/30 occurred in patients who had been screened before biologic therapy and 22/30 in those not screened. Of the eight specific studies on TB, screening was conducted in six; of the two studies in which there was no report on screening for TB, one is the case that progressed to death.

## DISCUSSION

In Brazil, the diagnosis of PTB in children and adolescents is based on a scoring system of the Ministry of Health — Brazil.<sup>40</sup> This system evaluates clinical, radiological, and epidemiological data and does not involve bacteriological confirmation, which is known to be challenging in children.<sup>40</sup> The difficulty of bacteriological isolation in children occurs because the disease is paucibacillary in this age group and also because of the difficulty in collecting respiratory specimens.<sup>40</sup>

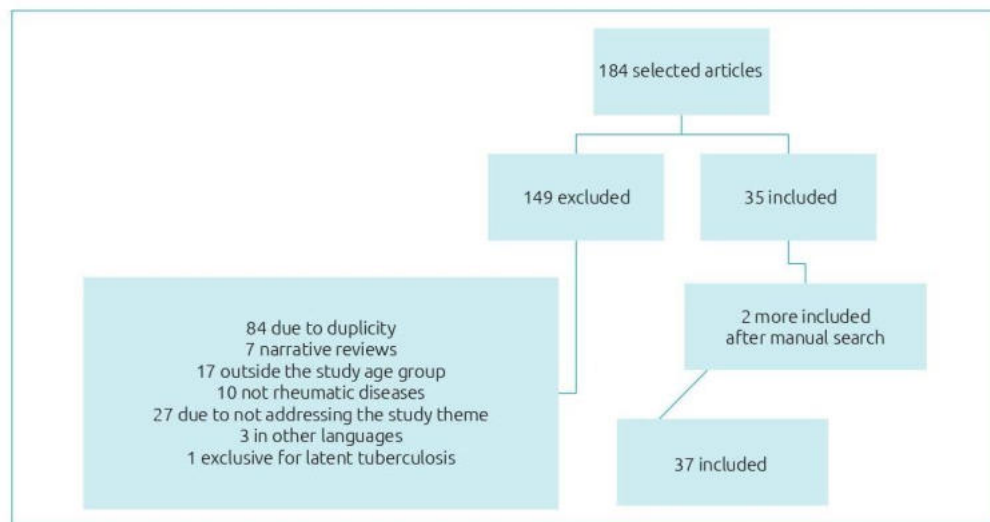


Figure 1. Flowchart: Bibliographic search on tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases.

**Table 1.** Articles included in the bibliographic search for tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases being treated with biologic drugs.

Author/year	Type of study (n*)	Rheumatic disease/age
Ruperto et al. <sup>3</sup> 2010	Randomized double-blind (58)	JIA; 6–17 y.
Kilic et al. <sup>4</sup> 2012	Retrospective cohort (144)	JIA†; 12.25 (4.08–19.41) y.
Sevcic et al. <sup>5</sup> 2011	Prospective observational (72)	JIA; 10.0 (±3.4) y.
Zuber et al. <sup>6</sup> 2011	Prospective observational (188)	JIA; 3.5–18 y.
Imagawa et al. <sup>7</sup> 2012	Prospective multicenter (19)	JIA; mean age of 11.6 y.
Imagawa et al. <sup>8</sup> 2012	Prospective multicenter (25)	JIA; 4–17 y.
Lovell et al. <sup>9</sup> 2013	Prospective (23)	JIA; mean age of 14 y.
Atikan et al. <sup>10</sup> 2016	Prospective (71)	JIA; 3.5–18 y.
Al-Mayouf et al. <sup>11</sup> 2016	Retrospective (134)	JIA‡; mean age of 9.3 y.
Hsin et al. <sup>12</sup> 2015	Case-control (111)	JIA; 10.5 (±3.6) y.
Tarkiainen et al. <sup>13</sup> 2015	Retrospective, multicenter and observational (348)	JIA; 10.8 (2.17–19.16) y.
Walters et al. <sup>14</sup> 2015	Prospective cohort (20)	JIA; 1–21 y.
Guerrero-Laleona et al. <sup>15</sup> 2017	Case report (1)	JIA; a 9-year-old patient.
Becker and Horneff <sup>16</sup> 2017	Prospective and observational (1897)	JIA; 7.4–14.9 y.
Klotsche et al. <sup>17</sup> 2016	Prospective observational (1734)	JIA; mean age of 12.6 y.
Verazza et al. <sup>18</sup> 2016	Retrospective and cross-sectional (1038)	JIA; median age of 10.1 y.
Saini et al. <sup>19</sup> 2016	Retrospective (10)	JIA; median age of 7.3 y.
Constantin et al. <sup>20</sup> 2016	Prospective (127)	JIA; mean age of 8.6 y.
Brunelli et al. <sup>21</sup> 2018	Longitudinal (107)	JIA; 14.6 (± 5.7) y.
Bal et al. <sup>22</sup> 2017	Case report (1)	JIA; a 13-year-old adolescent.
Swart et al. <sup>23</sup> 2018	Two-way observational (12,264)	JIA; 2.4–11.7 y.
Ozere et al. <sup>24</sup> 2018	Case report (1)	JIA; a 9-year-old patient.
Aeschlimann et al. <sup>25</sup> 2019	Systematic literature review (1607)	JIA; 8.7–15.3 y.
Cabrera et al. <sup>26</sup> 2019	Observational, retrospective, multicenter (813)	JIA‡; 9.4 (± 3.6) y.
Choi et al. <sup>27</sup> 2018	Retrospective (83)	JIA; mean age of 12.6 y.
Aygun et al. <sup>28</sup> 2019	Prospective (307)	JIA; 9 (±4.33)y.
Dumaine et al. <sup>29</sup> 2020	Retrospective (677)	JIA; mean age of 7.8 y.
Nagy et al. <sup>30</sup> 2019	Meta-analysis (2,130)	JIA; 2–18 y.
Foeldvari et al. <sup>31</sup> 2019	Prospective (109)	JIA; 13.3 (±4.5) y.
Diener and Horneff <sup>32</sup> 2019	Meta-analysis (2176)	JIA; 2–19 y.
Vaidya et al. <sup>33</sup> 2019	Case report (1)	JIA; 14-year-old adolescent.
Yazilitaş et al. <sup>34</sup> 2019	Retrospective – case series(11)	JIA; 3–8 y.
Cakan et al. <sup>35</sup> 2019	Retrospective cohort (123)	JIA; mean age not related.
Balci et al. <sup>36</sup> 2020	Retrospective (162)	JIA; 10.5 (±4.3) y.
Brunner et al. <sup>37</sup> 2020	Prospective, observational and multicenter (537)	JIA; 2–17 y.
Brunner et al. <sup>38</sup> 2020	Prospective (392)	JIA; 2–17 y.
Armaroli et al. <sup>39</sup> 2020	Prospective (2725)	JIA; +12.1 (±4.4)y.

JIA: juvenile idiopathic arthritis; y: years. \*pediatric rheumatologic patients used biologic drugs; †and Familial Mediterranean fever and chronic idiopathic uveitis; ‡and spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, auto-inflammatory syndromes, juvenile dermatomyositis, vasculitis and others; §and auto-inflammatory diseases, uveitis, inflammatory bowel disease-related arthritis, vasculitis, connective tissue diseases, chronic multifocal osteomyelitis, Behçet's disease, unclassified auto-inflammatory diseases, Blau syndrome, SAPHO syndrome, Castleman disease, and immune dysregulation.



**Table 2.** Cases of tuberculosis disease and latent tuberculosis infection according to biologic agents and screening before biologic therapy.

Reference	Biologic agents	Cases of TB active or LTBI*	Screening†
12	ETA, ADA, IFX, ANA, CAN, TCZ	2 PTB	Yes
16	ETA, ADA, IFX, TCZ, ANA, CAN	0	Yes
18	ETA, IFX, ETA+IFX, IFX+ADA, ETA+ADA	7 LTBI	Yes
20	Anti-TNF $\alpha$	1 PTB	No
21	ETA, ADA	1 EPTB	Yes
22	ETA, ADA, CAN, TCZ	0	Yes
23	ETA, IFX, ADA, GOL, RTX, ANA, TCZ, ABA	0	No
24	ETA, ADA	0	No
25	ETA, ADA, IFX, ABA, TCZ	1 PTB	Yes
26	ETA, ADA, ABA	1 EPTB	No
27	ETA, ADA, IFX, GOL, TCZ, ABA, ANA, CAN, RTX, CER	17 PTB	No
28	ADA	1 EPTB	Yes
29	ETA, ADA, GOL, IFX, CAN, ANA, TCZ, ABA, RTX	0	No
30	ADA, ETA, GOL, IFX	0	Yes
31	ETA, ADA, ETA->ADA, ADA->CER	0	Yes
32	ETA, ETA->ADA	0	Yes
33	ABA	0	Yes
34	ETA, ADA, IFX, GOL, TCZ, ANA, CAN, RIL, ABA	0	No
35	ETA	1 PTB	No
36	ETA, ADA	0	No
37	ETA	1 PTB	No
38	ETA, TCZ, ABA	0	Yes
39	ETA	0	No
40	ETA	0	No
41	ETA, ADA, IFX, TCZ, CAN, ANA	2 PTB	Yes
42	ADA, ETA, GOL, IFX, ABA, TCZ	1 PTB	No
43	ETA, ADA, IFX, GOL	0	No
44	ETA, IFX, ADA, ANA, ABA	0	Yes
45	ADA	0	No
46	ADA	0	Yes
47	ADA	1 EPTB	Yes
48	TCZ	0	Yes
49	TCZ	0	No
50	RIL	0	Yes
51	ABA	0	No
52	ETA, ADA, IFX, ANA, RTX, TCZ, ABA	0	Yes
53	ETA	0	No

TB: tuberculosis; LTBI: latent tuberculosis infection; ETA: etanercept; ADA: adalimumab; IFX: infliximab; ANA: anakinra; CAN: canakinumab; TCZ: tocilizumab; PTB: pulmonary tuberculosis; TNF $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ ; LTBI: latent tuberculosis infection; EPTB: extrapulmonary tuberculosis; GOL: golimumab; RTX: rituximab; ABA: abatacept; CER: certolizumab; RIL: rilonacep. \*during biologic therapy; †before biologic therapy.

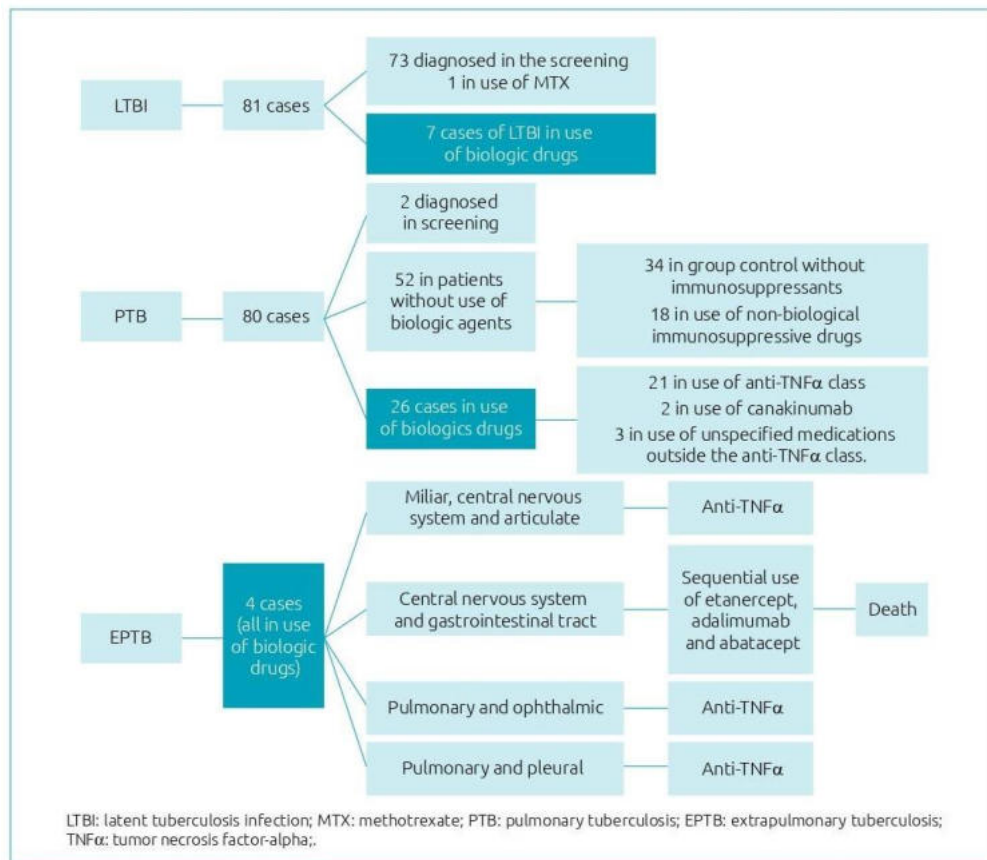


Figure 2. Flowchart: Summary of latent infection, pulmonary and extrapulmonary tuberculosis cases found in the review.

On chest radiography, signs suggestive of active TB are considered: mediastinal and/or lymph node enlargement, alveolar opacifications, pleural effusion, miliary nodules, and cavitations.<sup>41</sup>

The World Health Organization defines latent *Mycobacterium tuberculosis* infection or latent TB infection (LTBI) as a state of persistent immune response to stimulation by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*) antigens without evidence of clinical manifestations of active TB.<sup>1,42</sup>

In cases of LTBI, despite the absence of symptoms, there is a risk that patients with rheumatic diseases will develop TB disease, especially in the first two years after the primary infection.<sup>1,42,43</sup> If LTBI is not diagnosed and treated appropriately, activation occurs in 5–10% of cases.<sup>1,42,43</sup>

There are two tests available for the diagnosis of LTBI, the tuberculin skin test (TST), and the interferon-gamma release

assay tests (IGRAs). TST is performed by intradermal injection, using the Mantoux method, whereby purified protein derivative (PPD) detects previous infection with *M. tb* or other mycobacteria, and vaccination with BCG. TST may, therefore, produce a false-positive result because it is not specific to *M. tb*.<sup>44</sup> IGRAs are more specific tests because they detect the immune response against *M. tb* antigens that are not present in BCG or other mycobacteria.<sup>44</sup> However, IGRAs are costlier than the TST and must be performed in a laboratory.<sup>45</sup>

A limitation associated with TST and IGRAs is related to the immunological status of patients. TST and IGRAs can be affected by severe immunosuppression in patients before starting treatment.<sup>10</sup> Elevated levels of tumor necrosis factor-α (TNFα) in rheumatologic diseases reduces the cytokine response, with recovery after initiation of anti-TNFα therapy.

**Table 3.** Biologic drugs used for pediatric rheumatic diseases.<sup>11</sup>

Drug name	Target	Drug class
Etanercept	TNF $\alpha$	Dimeric fusion protein
Infliximab		Chimeric monoclonal antibody
Adalimumab		Fully human monoclonal antibody
Golimumab*		Fully human monoclonal antibody
Rituximab	B-Cell CD20	Chimeric monoclonal antibody
Belimumab	BLyS	Fully human monoclonal antibody
Tocilizumab	IL6	Humanised monoclonal antibody
Canakinumab	IL1	Fully human monoclonal antibody
Anakinra†		Fully human IL-1 receptor antagonist
Rilonacept†		Fusion protein
Abatacept	CTLA4	Fully human fusion protein
Secukinumab*	IL17	Fully human monoclonal antibody
Ustekinumab*	IL12/23	Fully human monoclonal antibody
Tofacitinib*	JAK	Small molecular inhibitor
Baricitinib*		Small molecular inhibitor

BLyS: B-lymphocyte stimulator; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; IL: interleukin; JAK: Janus kinase; TNF: tumor necrosis factor. \*Under investigation in pediatric rheumatic diseases; †Unavailable in Brazil.

One study<sup>46</sup> reported conversion of TST to positive one year after the first screening, in 30% of patients who started treatment with anti-TNF $\alpha$ , which could be explained by the restoration of suppressed immune reactivity against TB antigens, with a decrease in the underlying disease activity.<sup>10</sup> Children below five years of age may also have undetermined IGRAs.<sup>47</sup>

From 1975 onwards, there has been the development of biologic drugs, which are medications that act on cell signaling or interaction processes, resulting in the activation and/or regulation of the immune response.<sup>48</sup> Biologic drugs are derived from living organisms produced using molecular biology techniques, which act as monoclonal antibodies or receptor or cytokine antagonists, hence the term “biologic” or “immunobiologic”.<sup>48</sup>

Table 3 summarizes the main biologic agents approved or being investigated for the treatment of pediatric rheumatic diseases and their mechanism of action.<sup>49</sup>

In chronic inflammatory diseases, high concentrations of TNF $\alpha$  are produced, leading to excessive inflammation and damage to the body.<sup>28,50</sup> For example, children with JIA or inflammatory bowel disease exhibit high levels of pro-inflammatory cytokines in peripheral blood, synovial fluid, or gastrointestinal mucosa.<sup>28,50</sup> Anti-TNF $\alpha$  drugs prevent excessive inflammation and the consequent tissue damage.<sup>50</sup>

Among the biologic drugs, those that act on TNF $\alpha$  were developed first and tested in adults with rheumatoid arthritis, with positive results. This encouraged their application in other

diseases, eventually expanding their use to pediatrics, particularly in cases that are refractory to traditional medications.<sup>51</sup>

ETA was the first anti-TNF $\alpha$  drug approved for the treatment of JIA in 1998.<sup>52</sup> ADA and tocilizumab (TCZ) were the second and third biologics, respectively, used in patients with JIA.<sup>35</sup>

TNF $\alpha$  is a pro-inflammatory cytokine secreted by monocytes, macrophages, and T lymphocytes and develops an important role in the immune response against *M. tb*.<sup>2,52,53</sup> particularly in the formation and maintenance of granuloma integrity.<sup>52,53</sup> TNF $\alpha$  works synergistically with interferon-gamma, increases the expression of intercellular adhesion molecules (essential for granuloma maintenance), and stimulates the production of the bactericidal compound from intermediates of nitrogen and oxygen.<sup>4,50</sup> Therefore, the granuloma, composed of differentiated macrophages and lymphocytes, restricts the growth and spread of *M. tb*, resulting in a dynamic balance between pathogen and host and the induction of LTBI. Blocking this cytokine impedes the immune system's ability to contain *M. tb* within granulomas.<sup>50</sup>

Exposure to these drugs has been associated with LTBI reactivation, even after discontinuation of treatment, with progression to TB disease.<sup>2,52,53</sup> In some cases, extrapulmonary manifestations or disseminated forms of TB develop.<sup>52</sup>

Since the emergence of biologic agents, there has been an increase in the risk of infections, and patients should be kept under infection surveillance.<sup>10,16,22,35</sup> Before starting biologic



drugs, serious infections such as hepatitis B and C, HIV, and TB (active and LTBI) should be excluded or adequate therapeutic planning and treatment of these conditions undertaken whenever possible, before initiating biological therapy.<sup>54</sup>

Cakan et al. showed that screening with TST and chest X-ray, associated with treatment for LTBI with isoniazid for six months, in cases of TST  $\geq 5$  mm, would be sufficient to protect against active TB before initiating the biologic agent.<sup>35</sup>

Studies suggest that IFX and ADA increase the risk of TB compared to ETA.<sup>4,12,15</sup> This difference may occur due to the differences in affinity of the receptors of the drugs; IFX has affinity for the TNF 1 receptor and ETA for the TNF 2 receptor.<sup>4</sup> The TNF 2 receptor develops a less significant role in defending against TB.<sup>4</sup> IFX and ADA reduce gamma interferon production by 65–70%, in contrast to ETA, which causes almost no change in gamma interferon.<sup>4</sup>

In turn, interleukin-1 (IL1) appears to be involved in late hypersensitivity to *M. tb*. However, this does not play a fundamental role in infection control, which may explain why there is minimal or no risk of developing TB in patients treated with anti-IL1 drugs.<sup>10</sup>

Each country determines its guidelines for LTBI screening; some guide the use of TST and IGRAs (European Society of Rheumatology 2010 and Australian Rheumatology Society 2011).<sup>44</sup> The American guideline recommends screening for all patients scheduled to initiate therapy with biologics, such as IGRAs or TST.<sup>44</sup> The American College of Rheumatology recommends that patients with JIA be screened for LTBI before initiating biologics.<sup>10</sup>

The evaluation of LTBI in Brazil includes the performance of TST, chest X-ray, and epidemiological history of close contact with TB, which should be performed before starting biological therapy. In patients with no clinical-radiological signs of active TB and TST  $\geq 5$  mm or history of contact with TB, LTBI treatment should be performed, and a biologic drug should be initiated one month after the start of the LTBI treatment, in adults.<sup>45</sup>

Screening for LTBI and administering treatment before starting biologics have proven to be effective in preventing the TB activation.<sup>14,22,35</sup> Physicians and patients should be aware of the risks related to TB in order to initiate investigation for the disease as early as possible in case of suggestive signs/symptoms or an epidemiological history of contact with TB. In the study by Atikan et al., screening for TB is strongly recommended before starting therapy with biologics, as well as annually, with chest radiography, TST, and/or IGRAs, in addition to clinical history, for all patients who continue to be managed on biologic therapy.<sup>10</sup>

However, the periodicity of screening for TB in the pediatric population using biologic therapy requires evaluation in

further prospective studies and in countries with high rates of TB. However, in countries with a low rate of the disease, systematic repeat screening for TB in children using anti-TNF $\alpha$  drugs, after an initial negative test, may not be necessary.<sup>23</sup>

Among the included studies, the only case of death occurred in a patient sequentially using ETA (for seven years), ADA, and ABA (for three months each). The diagnosis of EPTB was made when using ABA, a fully humanized fusion protein, the activity of which occurs on antigen 4 associated with cytotoxic T lymphocytes. This drug is safe and is associated with a low rate of adverse effects. In this case, the fact that the patient used anti-TNF $\alpha$  therapy for a considerable time before starting ABA may be related to the severity of the TB infection because in patients using anti-TNF $\alpha$  drugs, TB cases can be more severe.

The present review of literature demonstrates the low rate of TB in pediatric patients using biologic therapy, which can be related to the screening and appropriate treatment of LTBI cases before initiating use of a biologic drug.

Biologics are drugs with tremendous value in the control of rheumatologic diseases in pediatric patients, either alone or in combination with other immunosuppressive medications, resulting in improved quality of life and prognosis.<sup>55</sup>

The articles included in the discussion demonstrate the relevance of the theme. Most of them were prospective, but had a small sample, which can be considered as a limitation. The source of the articles was PubMed, the main source of consultation in the medical field; however, other databases were not searched, which is another limitation of our study. In addition, this was an integrative review, not including statistical methods. A systematic literature review is suggested to facilitate a statistical and broader assessment of TB cases in pediatric patients treated with biologic agents.

As a conclusion, the study revealed a low rate of active TB in pediatric rheumatic patients using biologic therapy, which may be associated with screening and effective therapy for LTBI before the initiation of biologic agents. Screening for LTBI before initiating biologic therapy should be conducted in all patients, particularly in endemic areas for TB, such as Brazil. The treatment administered in cases of positive screening plays a critical role in preventing progression to TB disease.

### Funding

Brazilian Council for Research and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico — CNPq) — Grant number 302973/2019-2) to Clemax Couto Sant'Anna.

### Conflict of interests

The authors declare there is no conflict of interests.

### Author's contributions

**Study design:** Lima LM, Aurilio RB, Fonseca AR, Parente AAI, Sant'Anna MFBP, Sant'Anna CC. **Data collection:** Lima LM, Fonseca AR, Aurilio RB. **Data analysis:** Lima LM, Aurilio RB,

Fonseca AR, Parente AAI. **Manuscript writing:** Lima LM. **Manuscript revision:** Aurilio RB, Fonseca AR, Parente AAI, Sant'Anna CC, Sant'Anna MFBP. **Study supervision:** Sant'Anna CC, Sant'Anna MFBP.

### REFERENCES

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2022 Mar. 03]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
- Leite Junior JC, Ramos RT, Robazzi TC. Tratamento da tuberculose latente em pacientes com doenças reumáticas juvenis: uma revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57:245-53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.11.005>
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1792-802. <https://doi.org/10.1002/art.27431>
- Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- $\alpha$  agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int*. 2012;32:2675-9. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2030-8>
- Sevcik K, Orban I, Brodsky V, Bazso A, Balogh Z, Poor G, et al. Experiences with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1337-40. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker103>
- Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postepski J, Dobrzyniecka B, Opoka-Winiarska V, Kobusińska K, et al. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. *Med Sci Monit*. 2011;17:SR35-42. <https://doi.org/10.12659/msm.882109>
- Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012;22:109-15. <https://doi.org/10.1007/s10165-011-0481-0>
- Imagawa T, Takei S, Umabayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1713-21. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2082-5>
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff AO, Kimura Y, Li S, Hashkes PJ, et al. Long-term safety and efficacy of rilonacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2486-96. <https://doi.org/10.1002/art.38042>
- Atikan BY, Cavusoglu C, Dortkardesler M, Sozeri B. Assessment of tuberculosis infection during treatment with biologic agents in a BCG-vaccinated pediatric population. *Clin Rheumatol*. 2016;35:427-31. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2842-5>
- Al-Mayouf SM, Alenazi A, Aljasser H. Biologic agents therapy for Saudi children with rheumatic diseases: indications and safety. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:600-5. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12365>
- Hsin YC, Zhuang LZ, Yeh KW, Chang CW, Horng T, Huang J. Risk of tuberculosis in children with juvenile idiopathic arthritis: a nationwide population based study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10:e0128768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128768>
- Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1170-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu457>
- Walters HM, Pan N, Lehman TJ, Adams A, Huang WT, Sitaras L, et al. A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Clin Rheumatol*. 2015;34:457-64. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2779-8>
- Guerrero-Laleona C, Calzada-Hernández J, Bustillo-Alonso M, Gil-Albarova J, Ildefonso MM, Iglesias-Jiménez E, et al. Disseminated tuberculosis resulting from reinfection in a pediatric patient sequentially treated with etanercept and adalimumab. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:109-10. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001360>
- Becker I, Horneff G. Risk of serious in juvenile idiopathic arthritis patients associated with tumor necrosis factor inhibitors and disease activity in the German Biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:552-60. <https://doi.org/10.1002/acr.22961>
- Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:855-61. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747>
- Verazza S, Davi S, Consolaro A, Bovis F, Insalaco A, Magni-Manzoni S, et al. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:68. <https://doi.org/10.1186/s12969-016-0126-0>
- Saini I, Dawman L, Gupta N, Kabra SK. Biologicals in juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2016;53:260-1. PMID: 27029697
- Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:816-24. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150430>



21. Brunelli JB, Schmidt AR, Sallum AM, Goldenstein-Schainberg C, Bonfá E, Silva CA, et al. High rate of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients under biologic therapy in a real life setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28:264-70. <https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1349059>
22. Bal ZS, Yazici P, Sen S, Eraslan C, Cavusoglu C, Karapinar B, et al. A fatal case of tuberculous meningitis in a child with juvenile idiopathic arthritis: a diagnostic challenge. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50:709-11. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0410-2016>
23. Swart J, Giancane G, Horneff G, Magnusson B, Hofer M, Alexeeva E, et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:285. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1780-z>
24. Ozere I, Santere R, Skangale A. Development of tuberculosis in child during treatment with tumour necrosis factor-alpha inhibitor agent: could this have been prevented? *Biomed J Sci Tech Res*. 2018;7:1. <http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2018.07.001452>
25. Aeschlimann FA, Chong S, Lyons TW, Beinvoogl BC, Góez-Mogollón LM, Tan S, et al. Risk of serious infections associated with biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019;204:162-71.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.065>
26. Cabrera N, Lega JC, Kassai B, Wouters C, Kondi A, Cannizzaro E, et al. Safety of biological agents in paediatric rheumatic diseases: a real-life multicenter retrospective study using the JIRcohort database. *Joint Bone Spine*. 2019;86:343-50. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.08.003>
27. Choi JY, Chung JE, Park JH, Cho YS, Jung YW, Choi SA. Surveillance of adverse drug events associated with etanercept prescribed for juvenile idiopathic arthritis in a single center up to 9-years: a retrospective observational study. *PLoS One*. 2018;13:e0204573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204573>
28. Aygun D, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kokugras H, Camcioglu Y, et al. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: 1-year prospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38:1025-30. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4367-9>
29. Dumaine C, Bekkar S, Belot A, Cabrera N, Malik S, von Scheven A, et al. Infectious adverse events in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biological agents in a real-life setting: data from the JIRcohort. *Joint Bone Spine*. 2020;87:49-55. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.07.011>
30. Nagy A, Mátrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L, et al. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17:4. <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0305-x>
31. Foeldvari I, Constantin T, Vojinović J, Horneff G, Chasnyk V, Dehoorne J, et al. Etanercept treatment for extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis: 6-year efficacy and safety data from an open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:125. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1916-9>
32. Diener C, Horneff G. Comparison of adverse events of biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18:719-32. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1632288>
33. Vaidya H, Majumder PD, Biswas J. Presumed tubercular choroidal nodule following adalimumab therapy for juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67:399-400. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1149\\_18](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1149_18)
34. Yazilitaş F, Özdel S, Şimşek D, Aydoğ O, Çakici EK, Can GG, et al. Tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis: a single-center case series. *Sao Paulo Med J*. 2019;137:517-22. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.0489220719>
35. Cakan M, Ayaz NA, Karadag SG, Tanatar A. The necessity, efficacy and safety of biologics in juvenile idiopathic arthritis. *North Clin Istanbul*. 2019;7:118-23. <https://doi.org/10.14744/nci.2019.57873>
36. Balci S, Demir I, Serbes M, Doğruel D, Altıntaş DU, Ekinci RM. Retrospective analyzes of adverse events during biologic agents in children with juvenile idiopathic arthritis from a single center in Turkey. *Reumatologia*. 2020;58:367-74. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.102001>
37. Brunner HI, Nanda K, Toth M, Foeldvari I, Bohnsack J, Milojevic D, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in patients with polyarticular course of juvenile idiopathic arthritis: STRIVE registry seven-year interim results. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:1420-30. <https://doi.org/10.1002/acr.24044>
38. Brunner HI, Wong R, Nys M, Kou TD, Dominique A, Martini A, et al. Abatacept: a review of the treatment of polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs*. 2020;22:653-72. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00422-2>
39. Armario G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:258. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02326-5>
40. Brazil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis [homepage on the Internet]. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [cited 2022 May 03]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil\\_2\\_ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf)
41. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children. A guide for low income countries. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
42. Plascencia A, Hernández I, Gutiérrez S, Luévanos A, Juárez CE, Sandoval M, et al. Latent tuberculosis infection in Mexican children with rheumatic diseases. *Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;1:56-8. <https://doi.org/10.15761/CMID.1000111>
43. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reeves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Surveill Summ*. 2020;69:1-11.
44. Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:41-6. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140101>

45. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic tests for childhood tuberculosis: past imperfect, present tense and future perfect? *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1014-9. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000796>
46. Cagatay T, Kilicaslan Z, Cagatay P, Mertsoylu M, Gulbaran Z, Yildiz R, et al. TNF-alpha antagonist therapy modify the tuberculin skin test response. *Rheumatol Int*. 2011;31:1147-51. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1424-3>
47. Starke JR; Committee On Infectious Diseases. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014;134:e1763-73. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2983>
48. Fernandes TA, Gomes FH, Kuchiki FD. Manejo dos biológicos em crianças e adolescentes com doenças reumáticas autoimunes. *Rev Paul Reumatol*. 2021;20:27-36. <https://doi.org/10.46833/reumatologiasp.2021.20.1.27-36>
49. Sen ES, Ramanan AV. New age of biological therapies in paediatric rheumatology. *Arch Dis Child*. 2014;99:679-85. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304396>
50. Parigi S, Licari A, Manti S, Marseglia GL, Tosca MA, Giudice MM, et al. Tuberculosis and TNF- $\alpha$  inhibitors in children: how to manage a fine balance. *Acta Biomed*. 2020;91:e2020009. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i111-S.10311>
51. Oliveira SK, Almeida RG, Fonseca AR, Rodrigues MC, Sztajn bok F, Diniz C. Indicações e efeitos adversos das drogas anti-TNFalfa em reumatologia pediátrica: experiência de um único centro. *Acta Reumatol Port*. 2007;32:139-50.
52. Noguera-Julian A, Calzada-Hernández J, Brinkmann F, Roy RB, Bilogortseva O, Buettcher M, et al. Tuberculosis disease in children and adolescents on therapy with antitumor necrosis factor- $\alpha$  agents: a collaborative, multicenter paediatric tuberculosis network European trials group (ptbnet) study. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2561-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1138>
53. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Carpi JM, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF $\alpha$  drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:54. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0054-4>
54. Brazil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [homepage on the Internet]. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da artrite idiopática juvenil. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [cited 2022 May 03]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio\\_pcdt\\_aij\\_artrite\\_aij\\_513\\_2020.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_pcdt_aij_artrite_aij_513_2020.pdf)
55. Lee W, Lee TA, Suda KJ, Calip GS, Briars L, Schumock GT. Risk of serious bacterial infection associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:273-82. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex049>

## ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFRJ - INSTITUTO DE  
PUERICULTURA E PEDIATRIA  
MARTAGÃO GESTEIRA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Tuberculose ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes reumatológicos de centro pediátrico especializado no Rio de Janeiro

**Pesquisador:** Lenita de Melo Lima

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 45099121.3.0000.5264

**Instituição Proponente:** Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.710.092

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo a ser desenvolvido pelo ambulatório de reumatologia com o ambulatório de pneumologia, sobre ILTB e TB doença em pacientes com doenças reumatológicas.

Os pesquisadores relatam a dificuldade do diagnóstico de ILTB e TB doença, principalmente no público infantil. Referem ainda que o tratamento de doenças reumatológicas com drogas anti-TNF tem sido associadas a ativação de ILTB e a progressão a TB doença.

Trazem um importante arcabouço de artigos atualizados sobre ILTB e TB doença, bem como seus diagnósticos e as implicações do uso de anti-TNF para tratamento de doenças reumatológicas em relação à TB doença e ILTB.

O estudo conta com 2 momentos de coleta de dados. O primeiro trata-se de uma coleta retrospectiva de janeiro de 1995 até a data de aprovação desse projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição. serão incluídos pacientes entre 0 e 18 anos atendidos no IPPMG, identificados nos livros de primeira vez do ambulatório da pneumologia, com doença reumatológica e TB doença ou ILTB. Esses livros fazem parte da rotina do serviço e tem dados registrados desde 1995. Os dados extraídos dos respectivos prontuários serão utilizados para preencher um formulário específico de coleta de dados. E na fase prospectiva ocorrerá após a autorização da inclusão do paciente na pesquisa por meio do TCLE e TALE.

**Endereço:** Rua Bruno Lobo 50 - Ilha do Fundão

**Bairro:** Cidade Universitária

**CEP:** 21.941-912

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2590-3842

**Fax:** (21)2562-6150

**E-mail:** pesquisa@ippmg.ufrj.br