

Artigo original

Uso de Inibidores de Fator de Necrose Tumoral (Anti-Tnf) e Adoecimento por Tuberculose

Inhibitors of Tumor Necrosis Factor (Anti-Tnf) And Tuberculosis

Vera Maria Neder Galesi¹; Edméa Costa Pereira¹; Regina Maura Cabral de Melo Abrahão^{III}; Péricles Alves Nogueira^{III}

¹Divisão de Tuberculose. Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de Estado da Saúde; ^{II}Assistência Farmacêutica. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo; ^{III}Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo – Brasil.

RESUMO

Introdução: as drogas anti-TNF (inibidoras do fator de necrose tumoral), usadas para tratar doenças autoimunes, podem aumentar o risco de reativação de infecções latentes, como tuberculose e outras infecções bacterianas e fúngicas. **Objetivo:** identificar os casos de tuberculose diagnosticados em pacientes que fizeram uso de anti-TNF, no período de 2006 a 2010. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo. A partir de uma lista de APACs (Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade) de pacientes em uso de anti-TNF, fornecida pela Secretaria de Estado da Saúde – SP, fez-se busca na base de dados do TBweb (Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose), para identificar possíveis casos de tuberculose. Utilizou-se o software RecLink III, que implementa a técnica de relacionamento probabilístico de registros. **Resultados:** Dos 10.631 pacientes usuários de anti-TNF, foram identificados 57 casos de tuberculose notificados ao TBweb, cujo banco continha 76.079 registros. Os pacientes que apresentaram tuberculose depois do uso do anti-TNF foram 40, resultando em um coeficiente de incidência de 375,5 casos/100.000 pacientes em uso da droga; 9,6 vezes maior que o da população geral, de 39,2 casos/100.000 habitantes. **Conclusão:** Apesar das limitações do estudo, decorrentes do fato de se trabalhar com dados secundários, verificou-se aumento da incidência de tuberculose entre os pacientes submetidos ao tratamento com drogas anti-TNF, justificando-se a adoção de estratégias visando à prevenção da tuberculose e acompanhamento dos pacientes em tratamento com essas drogas.

PALAVRAS-CHAVE: Fator de Necrose Tumoral-alfa. Tuberculose. Incidência. Doenças Autoimunes. Artrite Reumatoide. Doença de Crohn.

ABSTRACT

Introduction: The anti-TNF drugs (inhibitors of tumor necrosis factor), used to treat autoimmune diseases, increased the risk of reactivating latent infections, especially tuberculosis and other bacterial and fungal infections. **Objective:** to determine the tuberculosis incidence in patients taking Anti-TNF drugs, from 2006 to 2010. **Methods:** A retrospective, descriptive study was conducted. From a list of APACs (Authorization for High-Complexity Procedures) from patients using anti-TNF, provided by the State Secretariat of Health -SP, we searched TBweb database (Reporting and Monitoring System of Tuberculosis Cases), to identify possible cases of tuberculosis. The RecLink III software, which implements the technique of probabilistic record linkage, was used. **Results:** Of the 10,631 anti-TNF users 57 tuberculosis cases were identified and reported to TBweb, whose database contained 76,079 records. Patients with tuberculosis after Anti-TNF use were 40, resulting in an incidence rate of 375.5 cases/100,000 patients taking the drug; 9.6 times higher than the general population, 39.2 cases/100,000 inhabitants. **Conclusion:** Despite the limitations of the study, arising from the fact of working with secondary data, there was an increase in the incidence of tuberculosis among patients undergoing treatment with Anti-TNF drugs, justifying the adoption of strategies for the prevention and monitoring of tuberculosis in patients treated with these drugs.

KEYWORDS: Tumor Necrosis Factor-alpha. Tuberculosis. Incidence. Autoimmune Diseases. Arthritis, Rheumatoid. Crohn Disease.

INTRODUÇÃO

Na tuberculose, um dos fatores responsáveis pelas reações de hipersensibilidade, pelo fenômeno de Koch e pela necrose tissular com caseose e formação de cavernas, é o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina necrotizante que é liberada pelo macrófago ativado. Pelo menos localmente e em pequenas quantidades, o TNF- α teria função protetora, uma vez que parece ser essencial para a formação de granulomas, os quais tendem a limitar o processo.^{1,2} Seu principal efeito fisiológico é promover a resposta imune e a inflamatória por meio do

recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção, além de ativá-los. Descoberto em 1975 por Carswell et al., o TNF- α é secretado por macrófagos, linfócitos e monócitos.³

A ação do TNF- α pode ser inibida por meio de antagonistas (etanercept) e pelo uso de anticorpos anti-TNF- α (adalimumab e infliximab).^{4,1} A imunoterapia com anti-TNF revolucionou o tratamento de certas doenças inflamatórias, sendo altamente eficaz em afecções reumáticas,^{4,5} particularmente na artrite reumatoide^{6,7} e na espondiloartrite, bem como na artrite psoriaca.^{8,4}

Apesar dos inegáveis benefícios, a imunoterapia anti-TNF aumenta o risco de ocorrência de infecções fúngicas e bacterianas, em particular o risco de adoecimento por tuberculose^{9-11,6} observado principalmente com as drogas infliximab e adalimumab, e em menor grau com etanercept.⁴

A Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) passou a fornecer os medicamentos anti-TNF a partir do ano de 2006. A Divisão de Tuberculose do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE/SES-SP), atendendo a uma solicitação e sugestão do Professor Gil Benard (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), realizou levantamento com a finalidade de identificar os casos de tuberculose diagnosticados em pessoas que fizeram uso de anti-TNF, objeto deste artigo.

MÉTODOS

Para identificar os casos de tuberculose após o uso de drogas anti-TNF, foram utilizados dois bancos de dados:

1. Casos de tuberculose

Os dados foram obtidos no Sistema de Notificação e Acompanhamento dos Casos de Tuberculose (TBweb), que contém todos os casos notificados no estado de São Paulo. Foi gerado um banco de dados contendo os casos notificados no período compreendido entre os anos disponíveis de 2006 a 2010* (*até maio), exportando-se os registros para uma planilha Excel com as seguintes variáveis: nome, nome da mãe, data de nascimento, sexo, município de residência, Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE), local, data de início e encerramento do tratamento, presença de doenças associadas,

forma clínica e tipo de caso. Os casos de tuberculose que ocorreram antes do uso do anti-TNF, não foram considerados para a análise da incidência.

2. Casos em uso de anti-TNF

Os registros dos casos em uso de anti-TNF foram obtidos no Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) – Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), da Secretaria de Estado da Saúde. Foi feita a relação de pacientes em uso de drogas anti-TNF no período disponível compreendido entre 2008 e 2010, em planilha Excel. Cada registro da listagem continha as seguintes variáveis: unidade de dispensação, número do CNES, data da competência (mês e ano), nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento, sexo, código do procedimento e procedimento.

3. Relacionamento entre os bancos

O relacionamento foi realizado utilizando-se o *software* RecLink III,¹² que implementa várias rotinas de processamento de arquivos, em especial a associação com base na técnica de relacionamento probabilístico de registros. Todos os arquivos de dados, incluindo os gerados pelo programa, utilizam o padrão XBase (extensão dbf). Assim, os bancos gerados são preparados e convertidos para .dbf a fim de tornar possível a comparação entre eles e o pareamento de registros ou casos (busca de pares verdadeiros). Os registros foram pareados comparando-se as seguintes variáveis: nome, nome da mãe, data de nascimento e sexo. Foram considerados “Pares Verdadeiros” aqueles onde as variáveis nome do paciente, nome da mãe, data de nascimento e sexo coincidiram plenamente.

Foram identificados 57 pares verdadeiros após o relacionamento, utilizando-se padronizações e blocagens próprias do aplicativo.

Após a identificação dos pares, procedeu-se a uma pesquisa no banco de APACs para confirmar mês e ano da competência. Nessa etapa, solicitou-se à Coordenadoria de Planejamento em Saúde (CPS/SES-SP) uma relação detalhada sobre os 57 pacientes pareados, tendo sido encontradas APACs emitidas a partir de 2007 para alguns deles.

Para os pacientes identificados no relacionamento, algumas variáveis foram pesquisadas no TBweb (município de residência, Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE), local, data de início e encerramento do tratamento, presença de doenças associadas, forma clínica e tipo de caso, além da droga anti-TNF utilizada. Essas informações foram acrescentadas à planilha.

4. Comitê de ética

A pesquisa foi concluída de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinki e aprovada, sob parecer nº 796.969, por comissão de ética da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS).

RESULTADOS

Foram identificados no TBweb 76.079 casos notificados de tuberculose no estado de São Paulo, no período de 2006 a 2010* (*até maio) e o banco de dados de pacientes com APAC de anti-TNF, de 2008 a 2010, continha o registro de 10.631 pacientes, emitidas segundo o ano de competência (Tabela 1).

Tabela 1. Total de casos de tuberculose notificados e pacientes em uso de anti-TNF, segundo ano de competência das APACs. Estado de São Paulo, Brasil, 2006 a 2010*

Ano	Casos notificados	Casos em uso de Anti-Tnf
2006	18.708	...
2007	18.393	...
2008	19.158	4.001
2009	17.544	5.962
2010*	2.276	668
Total	76.079	10.631

*2010: janeiro a maio

Fonte: TBweb

Após o cruzamento do banco de casos notificados de tuberculose no TBweb com o banco de APACs, foram identificados 57 casos que constavam nos dois sistemas.

A Tabela 2 mostra que dos 57 casos identificados, 40 (70,2%) foram diagnosticados depois do uso do anti-TNF (Tabela 2).

Tabela 2. Casos de tuberculose, segundo início de tratamento com anti-TNF. Estado de São Paulo, Brasil, 2006 a 2010*

Tratamento com Anti-Tnf	Casos de tuberculose	%
Antes do tratamento	16	28,1
Depois do tratamento	40	70,2
Tratamento não iniciado	1	1,7
Total	57	100,0

*2010: janeiro a maio

Fonte: TBweb

Não foi possível obter a informação se os casos diagnosticados como tuberculose antes do uso do anti-TNF segundo a lista da APAC, utilizaram o medicamento em data anterior a especificada. Assim, optou-se por considerar como casos de tuberculose relacionados ao uso da droga, apenas os que foram diagnosticados após o uso da mesma.

A distribuição segundo sexo e idade dos 40 casos de tuberculose está descrita na Tabela 3.

Observa-se que entre os maiores de 50 anos a proporção de mulheres foi de 66,7%, maior do que a observada entre casos de tuberculose da população geral. No ano de 2010, entre pessoas com 50 anos e mais, os casos notificados de tuberculose eram assim distribuídos: 71,3% eram homens e 28,7% eram mulheres (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos casos de tuberculose após tratamento de anti-TNF, segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, Brasil, 2008 a 2010*

Idade	Sexo					
	M	%	F	%	Total	%
<30	4	80,0	1	20,0	5	12,5
30 a 39	6	66,7	3	33,3	9	22,5
40 a 49	6	75,0	2	25,0	8	20,0
50 a 59	5	35,7	9	64,3	14	35,0
60 e mais	1	25,0	3	75,0	4	10,0
Total	22	55,0	18	45,0	40	100,0

Fonte: TBweb, APAC
2010*: janeiro a maio

O estudo do banco de APACs segundo sexo e faixa etária mostra que, entre os maiores de 50 anos, 78,9% são mulheres (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das APACs de anti-TNF, segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, Brasil, 2008 a 2010*

Idade	Sexo					
	M		F		Total	%
	Casos	%	Casos	%		
<30	612	42,9	815	57,1	1.427	13,4
30 a 39	685	40,0	1.026	60,0	1.711	16,1
40 a 49	771	31,9	1.649	68,1	2.420	22,8
50 a 59	630	22,6	2.158	77,4	2.788	26,2
60 e mais	481	21,1	1.804	78,9	2.285	21,5
Total	3.179	29,9	7.452	70,1	10.631	100,0

2010*: janeiro a maio
Fonte: TBweb, APAC

A distribuição dos casos segundo ano de início de tratamento está descrita na Tabela 5 e, possivelmente, os anos com melhor consistência dos dados são 2008 e 2009 (Tabela 4 e Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição dos casos de tuberculose com tratamento anti-TNF e total de casos, segundo ano de início de tratamento. Estado de São Paulo, Brasil, 2007 a 2010*

Ano	Tratamento Anti-Tnf	Total
2007	2	18.393
2008	13	19.158
2009	17	17.544
2010*	8	2.276
Total	40	57.371

2010*: janeiro a maio
Fonte: TBweb, APAC

Estes casos foram distribuídos de acordo com o tempo decorrido entre o uso da droga e o aparecimento da tuberculose, sendo que 28 casos (70%) foram diagnosticados até 1 ano após o início do uso de anti-TNF.

Segundo forma clínica, 55% são casos extrapulmonares, sendo a forma mais frequente a pleural, seguida pela ganglionar. No banco de tuberculose de 2006 a 2010 a frequência da forma extrapulmonar foi de 16%, inferior ao encontrado entre os que usaram anti-TNF.

Nota-se que o registro da doença que motivou o uso do anti-TNF no sistema de notificação de tuberculose é impreciso, dado que em 19 casos eram “outras”, nove “nenhuma” doença associada, e sete ausência de informação (em branco). Isto pode denotar que o profissional que trata a tuberculose desconhece o uso do medicamento anti-TNF pelo paciente.

A ocorrência de casos de tuberculose em pacientes em uso de anti-TNF, segundo município de residência, mostrou que não há concentração de casos em determinadas regiões, estando o maior número no município de São Paulo, uma vez que apresentam o maior número de casos de tuberculose e a maior população.

Quanto ao resultado de tratamento da tuberculose, 90% desses pacientes tiveram alta

por cura. Em 2 casos, a alta foi devida a mudança de diagnóstico, e em outros 2 casos não havia informação sobre alta.

Pela APAC, não foi possível obter a informação sobre a doença que motivou a indicação do uso de anti-TNF, porém foi possível saber que 22 pacientes (55,0%) utilizaram o adalimumab, 16 (40,0%) infliximab e 2 (5,0%) etanercept.

Considerando-se a população exposta ao risco de adoecer de tuberculose como a que fez uso do anti-TNF no período entre de 2008 a 2010, o cálculo do coeficiente de incidência foi feito dividindo-se o total de casos de tuberculose que fizeram uso do medicamento (40) pelo número total de pacientes que utilizaram anti-TNF (10.631). Assim, foi obtido o coeficiente de incidência de 375,5 por 100.000 pessoas em uso de anti-TNF, enquanto que a incidência na população geral para o ano de 2010 no estado de São Paulo foi de 39,2 por 100.000 habitantes, ou seja, entre os usuários de anti-TNF a incidência de tuberculose foi cerca de 9,6 vezes maior.

DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta limitações decorrentes do fato de se trabalhar com dados secundários procedentes das bases do TBweb e das APACs. Outra questão importante refere-se ao desconhecimento a respeito do uso de drogas anti-TNF de outra procedência, ou seja, provenientes de outras fontes que não as APACs da SES-SP. Caso isso tenha ocorrido, poderia haver número maior de pacientes do que apenas os que fazem parte do banco de APACs.

Apesar dos benefícios trazidos pelo uso de drogas anti-TNF, o risco de reativação de tuberculose latente é significativo e tem sido amplamente demonstrado na literatura, sendo

objeto de numerosos estudos. O Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide⁷ recomenda extrema cautela no emprego das chamadas DMCD (Drogas Modificadoras do Curso da Doença) biológicas em pacientes com suscetibilidade ou história prévia de tuberculose, considerando que as doenças transmissíveis tuberculose, hanseníase, malária, doença de Chagas, esquistossomose, febre amarela, dengue, filarioses, helmintíases e hepatites B e C, ainda são problemas relevantes de saúde pública no Brasil. Autoridades de saúde e organizações científicas têm proposto estratégias para o acompanhamento dos pacientes submetidos a essa terapia.

Na Espanha, desde o ano 2000 existe estudo composto pela base de dados BIOBADASER (the Database on Biologic Products – Sociedade Espanhola de Reumatologia), destinado ao registro e acompanhamento de pacientes com afecções reumáticas tratados com agentes biológicos para identificar e estimar risco de eventos adversos.¹³

No Brasil foi implantado em 2007 o BiobadaBrasil – Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas, destinado a coletar informações sobre a ocorrência de eventos adversos relevantes durante o tratamento com agentes biológicos. O BiobadaBrasil faz parte do Biobadamerica, que é o registro ibero-americano envolvendo 16 países, patrocinado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, e está aberto a todos os seus sócios efetivos interessados. Uma plataforma *on line* possibilita acesso a todos os centros participantes e a todos os reumatologistas interessados em participar do estudo. Em 31 de janeiro de 2011 havia 32 centros ativos e 1.037

pacientes incluídos, tendo sido registrada a interrupção do tratamento com biológicos em 22,2% dos casos, principalmente por falta de efetividade (50,0%). Os eventos adversos relevantes ocorreram em 30,0% (semelhante aos demais registros conhecidos), sendo infecção o principal deles: houve três casos de tuberculose pulmonar apesar da triagem de tuberculose latente em todos os pacientes (3 casos de tuberculose em 1.037 pacientes). A própria comissão do BiobadaBrasil afirma desconhecer o número de brasileiros que estão utilizando os agentes biológicos, apesar de saber que esse número está aumentando. Pelos dados do DataSUS, segundo a comissão, o número de tratamentos mensais de artrite reumatoide e de artrite idiopática juvenil com anti-TNF passou de quase 600 em janeiro de 2007 para mais de 11.000 em fevereiro de 2010 e aproximadamente 16.000 em novembro de 2010, incluindo espondilite anquilosante e artrite psoriaca.^{14,15}

Em experiências com ratos, demonstrou-se que os anticorpos anti-TNF- α incrementam notavelmente a suscetibilidade frente ao *Mycobacterium tuberculosis*. Conclusões simi-lares foram observadas para pacientes com afecções inflamatórias sistêmicas que são tratados com agentes anti-TNF- α . As taxas de tuberculose encontradas nesses pacientes variam segundo os países, desde estudos dos Estados Unidos da América que não mostram nenhum aumento até outros realizados na Espanha que reportam taxas próximas a 100/100.000 habitantes, cinco vezes superiores às taxas de tuberculose desse país.¹⁶ Segundo o “TBNET consensus”¹⁷ relatório que resume os conhecimentos e opiniões de especialistas atuais e fornece recomendações baseadas em evidências para reduzir o risco de TB em

pacientes em uso de terapia anti-TNF, o risco relativo para tuberculose aumenta em 25 vezes com a terapia Anti-TNF.

No Brasil, as recomendações de tratamento de infecção latente de pacientes em tratamento com drogas anti-TNF encontram-se no Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose.¹⁸ Avaliada a relação risco-benefício do tratamento com isoniazida quanto à idade, à hepatotoxicidade e ao risco de adoecimento, recomenda-se o tratamento quando o teste tuberculínico for ≥ 5 mm.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia, em seu Consenso 2012 para o tratamento da artrite reumatóide,⁷ recomenda a realização de radiografia de tórax e do teste tuberculínico antes do início da terapêutica anti-TNF em todos os pacientes. Considera, ainda, que no Brasil não há estudos controlados que demonstrem a relação custo-efetividade do teste tuberculínico em duas etapas para pesquisa de fenômeno *booster* nos pacientes com artrite reumatoide a serem submetidos à terapia biológica. Refere, também, que o teste tuberculínico pode ser negativo em pacientes com artrite reumatoide em decorrência do distúrbio imunológico subjacente ou da terapia em uso. O Consenso preconiza o tratamento de tuberculose latente com isoniazida (5-10mg/kg/dia, até o máximo de 300mg/dia), por 6 meses, nas seguintes situações: teste tuberculínico ≥ 5 mm, alterações radiológicas compatíveis com tuberculose prévia ou em pacientes que tiveram contato íntimo com indivíduos com tuberculose, doença ativa. O tratamento da forma latente deve ser iniciado pelo menos um mês antes do início do anti-TNF, quando for possível.

No estudo do banco de APACs por sexo e faixa etária, observou-se que, entre os maiores

de 50 anos, 78,1% são mulheres (Tabela 4). É possível que as patologias para as quais os anti-TNF são indicados acometam mais o sexo feminino, na faixa etária de 50 anos e mais, daí a ocorrência maior dos casos de tuberculose relacionados ao uso de anti-TNF nas mulheres dessa faixa etária, fato que não se observa nos casos de tuberculose na população geral.

Com o aumento do uso de anti-TNF são necessárias estratégias para a prevenção da tuberculose e acompanhamento desses casos.^{13,4}

CONCLUSÃO

O uso de drogas anti-TNF vem trazendo benefícios aos pacientes portadores de várias patologias, sobretudo a artrite reumatoide, embora sua utilização seja acompanhada pelo aumento de riscos à saúde, entre os quais se destaca a ocorrência de tuberculose.

Apesar de terem sido usados dados secundários no presente estudo, foi possível observar que o coeficiente de incidência de tuberculose foi 9,6 vezes maior entre os pacientes que usaram anti-TNF quando comparado ao da população geral. Esse aumento, também apontado em vários outros estudos, justifica a adoção de medidas preventivas no que se refere ao diagnóstico e tratamento da infecção latente da tuberculose e ao monitoramento da ocorrência desses casos.

Além de estudos periódicos cruzando os bancos de APAC de anti-TNF com o TBweb, seria importante incluir os dados do BiobadaBrasil para ampliar o alcance da vigilância sobre os efeitos indesejados do uso dessas drogas, possibilitando maior aproveitamento de cadastros já existentes. Recomendações de medidas preventivas para evitar o aparecimento de tuberculose entre pacientes em uso de anti-TNF devem ser reforçadas.

REFERÊNCIAS

1. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. In: Farga V, Caminero JA. Historia Natural de la tuberculosis en el ser humano. Etiopatogenia. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo. 2011; p. 27-44.
2. Andrade Junior DR, Santos AS, Castro I, Andrade DR. Correlation between serum tumor necrosis factor alpha levels and clinical severity of tuberculosis. Braz J Infect Dis. 2008;12(3):226-33
3. Vitale RF, Ribeiro FAQ. O papel do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007;73(1):123-7.
4. Wallis R. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. Curr Opin Infect Dis. 2009; 22: 403-9.
5. Schachna L. The anti-TNF revolution in ankylosing spondylitis. Med J Aust. 2004;181(10):529-30.
6. Bray M G, Poulain C, Dougados M, Gossec L. Frequency and tolerance of antituberculosis treatment according to national guidelines for prevention of risk of tuberculosis due to tumor necrosis factor blocker treatment. Joint Bone Spine. 2010;77(2):135-41.
7. Pereira I A et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol. 2012; 52(2): 135-74.

8. Silva LC1, Geluk A, Arnone M, Romiti R, Franken KC, Duarte AJ, Takahashi MD, Benard G. Infliximab partially impairs the anti-Mycobacterium tuberculosis immune responses of severe psoriasis patients with positive tuberculin skin-test. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(3):319-24.
 9. Miller EA, Ernst JD. Anti-TNF immunotherapy and tuberculosis reactivation: another mechanism revealed. *J Clin Invest*. 2009;119(5): 1079-82.
 10. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latente infection. *Arthritis Rheum*. 2007; 57(5): 756-61.
 11. Murdaca G, Colombo BM, Puppo F. Anti-TNF-alpha inhibitors: a new therapeutic approach for inflammatory immune-mediated diseases: an update upon efficacy and adverse events. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009; 22(3): 557-65.
 12. Camargo Jr KR.; Coeli CM. Reclink: Aplicativo para o relacionamento de banco de dados implementando o método probabilistic record linkage. *Cadernos de Saúde Pública*. 2000; Rio de Janeiro, 16(2): 439-47.
 13. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Pascual-Gómez DME, Mola EM, Carreño L, Figueroa M and BIOBADASER Group Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latente tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis fator antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6): 1766-72.
 14. BiobadaBrasil. Registro da sociedade e dos reumatologistas brasileiros. Editorial. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(2): 109-12.
 15. BiobadaBrasil. Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas. Disponível em <http://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-in/upload/archivo.aspx?id=10>
 16. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. In: Farga V, Caminero JA. *Historia Natural de la tuberculosis en la comunidad*. Epidemiología. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo. 2011.p. 56-82.
 17. Solovic I et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010;36(5):1185-206.
 18. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília (DF). 2011.
-
-

Correspondência/Correspondence to:
Vera Maria Neder Galesi
E-mail: vgalesi@saude.sp.gov.br