



TUBERCULOSE EM DOENTES REUMÁTICOS
TRATADOS COM ANTAGONISTAS DO
FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA :
A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

João Eurico Fonseca, Helena Canhão, Cândida Silva,
Cláudia Miguel, Maria Jesus Mediavilla, Ana Teixeira,
Walter Castelão, Patrícia Nero, Miguel Bernardes,
Alexandra Bernardo, Eva Mariz, Fátima Godinho,
Maria José Santos, Mónica Bogas, Margarida Oliveira,
Maria João Saavedra, Anabela Barcelos, Margarida Cruz,
Rui André Santos, Luís Maurício, Mário Rodrigues,
Guilherme Figueiredo, Alberto Quintal, José Vaz Patto,
Armando Malcata, José Canas da Silva, Domingos Araújo,
Francisco Ventura, Jaime Branco, Mário Viana Queiroz

Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide
da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

RESUMO

Em Portugal registaram-se 13 casos de tuberculose (TB), no período de 1999 a 2005, num universo de 960 doentes expostos a terapêutica antagonista do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) (1,35%), 8 do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A idade média era de $46,7 \pm 13,8$ anos. Dos 13 casos, 9 tinham o diagnóstico de artrite reumatóide (AR), num total de 639 doentes expostos (1,4%), 3 de espondilite anquilosante (EA), em 200 doentes expostos (1,5%), e 1 de Artrite Psoriática (AP), em 101 doentes expostos (1%). O agente biológico instituído foi em 8 casos o infliximab (num universo de 456 doentes expostos, 1,5%), em 4 o adalimumab (num universo de 171 doentes expostos, 2,3%) e em 1 o etanercept (num universo de 333 doentes expostos, 0,3%). O tratamento biológico estava instituído há $11,1 \pm 8,7$ meses (mínimo 3 e máximo 50 meses), quando se desenvolveu a TB. Foi efectuada prova tuberculínica (PT) em 9 dos 13 doentes (os 4 doentes que não efectuaram PT prévia iniciaram terapêutica biológica antes de 2002). Em 3 casos o resultado da PT foi 0 mm, em 3 inferior a 10 mm, em um 14 mm e em dois 20mm. Nos três casos em que o resultado foi superior a 10 mm, foi prescrita isoniazida (IZN) 300mg durante 9 meses. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB foi de $2,6 \pm 2,9$ meses. A localização da TB foi pulmonar em 6 casos, ganglionar em 2, peritoneal e pulmonar em 2 e casos isolados com localização ganglionar e esplénica, osteoarticular e miliar. Registou-se um óbito e nos outros casos a evolução foi favorável com a instituição de antibacilares. Em dois casos (um tratado com adalimumab e outro com infliximab) ocorreu reacção paradoxal ao tratamento. Nenhum doente reiniciou a terapêutica biológica após o tratamento da TB.

Palavras-chave: Tuberculose; Antagonistas do TNF-alfa; Portugal

ABSTRACT

In Portugal, 13 cases of tuberculosis (TB) were reported, in the period between 1999 and 2005, in 960 patients exposed to anti-TNF α treatment (1,35%), 8 females and 5 males. Mean age was $46,7 \pm 13,8$ years. 9 patients had rheumatoid arthritis (RA), in 639 exposed patients (1,4%), 3 had ankylosing spondylitis (AS), in 200 exposed patients (1,5%) and 1 had psoriatic arthritis (PA), in 101 exposed patients (1%). The anti-TNF α used was in 8 cases infliximab (in 456 patients exposed, 1,5%), in 4 adalimumab (in 171 patients exposed, 2,3%) and in 1 etanercept (in 333 exposed, 0,3%). Treatment with a biological agent was started $11,1 \pm 8,7$ months (min 3 and max 50) before TB onset. Tuberculin skin test (TST) was performed in 9 out of the 13 patients (the other 4 had started biological therapy before 2002). In 3 cases the TST response was 0 mm, in 3 less than 10 mm, in one was 14 mm and in two 20mm. In the 3 cases with a TST response superior to 10 mm, isoniazid treatment 300mg/d was prescribed, during 9 months. The time between first symptoms and TB diagnosis was $2,6 \pm 2,9$ months. TB involvement was pulmonary in 6 patients, lymph node disease in 2, peritoneal and pulmonary in 2, osteoarticular in one case, lymph node disease and splenic in another and miliar TB in the last case. One death was reported; all of the other cases had a good outcome after anti-TB treatment. In two cases (one treated with adalimumab and the other with infliximab), paradoxical response to treatment occurred. None of the patients has restarted biological therapy after TB treatment.

Keywords: Tuberculosis; TNF-alpha antagonists; Portugal

TUBERCULOSE EM DOENTES REUMÁTICOS TRATADOS COM ANTAGONISTAS DO FACTOR DE NECROSE TUMORAL ALFA: A EXPERIÊNCIA PORTUGUESA

João Eurico Fonseca,¹ Helena Canhão,¹ Cândida Silva,² Cláudia Miguel,² Maria Jesus Mediavilla,² Ana Teixeira,² Walter Castelão,³ Patrícia Nero,³ Miguel Bernardes,⁴ Alexandra Bernardo,⁴ Eva Mariz,⁴ Fátima Godinho,⁵ Maria José Santos,⁵ Mónica Bogas,⁶ Margarida Oliveira,⁷ Maria João Saavedra,⁷ Anabela Barcelos,⁸ Margarida Cruz,⁹ Rui André Santos,¹⁰ Luís Maurício,¹¹ Mário Rodrigues,¹² Guilherme Figueiredo,¹¹ Alberto Quintal,¹² José Vaz Patto,² Armando Malcata,⁷ José Canas da Silva,⁵ Domingos Araújo,⁶ Francisco Ventura,⁴ Jaime Branco,³ Mário Viana Queiroz¹
Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia

Introdução

Os fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) estão disponíveis desde o final da década de 90 e são terapêuticas utilizadas com eficácia no tratamento de doenças reumáticas (artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), artrite psoriática (AP) e artrite idiopática juvenil (AIJ)) refractárias à terapêutica convencional. Em países com elevada prevalência de tuberculose (TB), registou-se um aumento do número de casos de TB nos doentes sob estas terapêuticas.¹ A TB que surge em doentes sob terapêutica anti-TNF α resulta, na maioria das vezes, da reactivação de uma infecção latente e tem início, geralmente, nos primeiros meses de tratamento, exibindo frequentemente um comportamento atípico, por vezes difícil de diagnosticar.² Em Portugal, desde 2002 e até à actualidade, têm sido seguidas recomendações específicas para o rastreio de tuberculose activa (ou tuberculose doença – TD) e de tuberculose latente (TL) nos doentes candidatos a terapêutica anti-TNF α .^{3,4} No entanto, apesar destas medidas, têm ocorrido casos de tuberculose neste grupo de doentes. Para compreender e caracterizar melhor a dimensão do

problema da TB em doentes reumáticos tratados com antagonistas do TNF α e para avaliar o esquema de rastreio de TB em uso actualmente, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) promoveu a recolha e análise de todos os casos ocorridos desde o início da utilização destes fármacos em Portugal (Julho de 1999).

Objectivos

Caracterizar todos os casos de TB que ocorreram em doentes reumáticos expostos a antagonistas do TNF α nos Centros de Reumatologia do Continente e Ilhas.

Métodos

No âmbito do Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide (GEAR) da SPR, foi elaborado e enviado, em Novembro de 2005, um inquérito a todos os Centros de Reumatologia portugueses, para recolha de informação sobre os doentes que desenvolveram TB sob terapêutica anti-TNF α . O inquérito incluía dados demográficos relativos ao doente e à doença reumática subjacente – idade, sexo, serviço de origem, data e diagnóstico da doença reumática, actividade da doença (*disease activity score*, DAS28 ou *Bath ankylosing spondylitis disease activity index*, BASDAI), terapêuticas actuais e anteriores, data de início e qual a terapêutica biológica instituída, co-morbilidades e dados relativos à infecção TB – data do diagnóstico, tempo de duração do tratamento biológico até ao diagnóstico de TB, localizações da TB, resultado da prova tuberculínica (PT) antes de iniciar biológico e após sintomas de TB, terapêutica prévia ao início do biológico com isoniazida (IZN),

1- Serviço de Reumatologia, Hospital de Santa Maria; 2- Instituto Português de Reumatologia; 3- Serviço de Reumatologia, Hospital Egas Moniz; 4- Serviços de Reumatologia do Hospital de São João e da Faculdade de Medicina do Porto; 5- Serviço de Reumatologia, Hospital Garcia de Orta; 6- Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar do Alto Minho; 7- Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra; 8- Unidade de Reumatologia, Hospital Infante D. Pedro; 9- Hospital Distrital de Faro; 10- Serviço de Reumatologia, Hospital Militar Principal; 11- Serviço de Reumatologia, Hospital Divino Espírito Santo; 12- Serviço de Reumatologia, Hospital Central do Funchal.

duração e dose da IZN, tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB, como foi efectuado o diagnóstico de TB (exame directo, cultural, biopsia, presuntivo com prova terapêutica), tratamento da TB, evolução da TB, duração do seguimento após diagnóstico da TB, se retomou terapêutica com biológico após tratamento da TB. Foi ainda efectuada uma actualização do número de doentes expostos a terapêutica biológica nos Centros de Reumatologia portugueses, por fármaco e por patologia. A informação foi recolhida, centralizada e analisada pelo GEAR-SPR.

Resultados

Todos os Serviços e Unidades de Reumatologia Portugueses participaram neste trabalho: Hospital de São João, Centro Hospitalar do Alto Minho – Ponte de Lima, Hospital Infante D. Pedro, Hospitais da Universidade de Coimbra, Hospital das Caldas da Rainha, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Hospital Egas Moniz, Hospital de Santa Maria, Instituto Português de Reumatologia, Hospital Militar Principal, Hospital Garcia Orta, Hospital Distrital de Faro, Centro Hospitalar do Funchal - Madeira, Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada - Açores.

Registaram-se 13 casos de tuberculose (Quadro I), num universo de 960 doentes expostos, 1,35%. Oito doentes eram do sexo feminino e 5 do sexo masculino. A idade média era de $46,7 \pm 13,8$ anos. Dos 13 casos, 9 tinham o diagnóstico de AR (1 dos doentes, actualmente com 40 anos e com critérios de AR, iniciou a doença como uma artrite idiopática juvenil, AIJ), num número total de 639 doentes reumatóides expostos a antagonistas do TNF- α , 1,4%; 3 doentes tinham o diagnóstico de EA, num total de 200 doentes espondilíticos expostos, 1,5%; e 1 AP, num total de 101 doentes expostos, 1%.

O fármaco inibidor do TNF α instituído foi em 8 casos o infliximab, num total de 456 doentes expostos a este fármaco, 1,5%; em 4 o adalimumab, num total de 171 doentes expostos, 2,3%; e em 1 o etanercept, num total de 333 doentes expostos, 0,3%. O agente biológico estava instituído há $11,1 \pm 8,7$ meses (mínimo 3 e máximo 50 meses), quando se desenvolveu a TB. Dez doentes efectuavam concomitantemente terapêutica modificadora da doença (DMARD): 9 deles com metotrexato (MTX), isolado (7) ou em associação com a sulfassalazina (SLZ) (2), e um doente estava medicado com SLZ em monoterapia. Foi efectuada PT

em 9 dos 13 doentes; os 4 doentes que não efectuaram PT prévia, iniciaram terapêutica biológica antes de 2002, ano em que se iniciou de forma sistemática o *screening* prévio de TB nos doentes candidatos a terapêutica anti-TNF α . As primeiras recomendações portuguesas foram publicadas pela SPR em 2003 e o *cut-off* de positividade da PT para tratamento de TL era de 10mm.³ Em 3 casos o resultado da PT foi 0 mm, noutros 3 foi inferior a 10 mm, 14 mm num e 20mm em dois. Nos três casos em que o resultado foi superior a 10 mm, foi prescrita isoniazida (IZN) 300mg durante 9 meses. Dois doentes cumpriram rigorosamente esta prescrição, mas em relação ao terceiro há dúvidas se a adesão à terapêutica foi adequada. Apenas num dos casos havia história prévia de TB aos 3 anos de idade. Nos outros doentes não se registaram antecedentes relevantes. A localização da TB foi pulmonar em 6 casos, ganglionar em 2, peritoneal e pulmonar em 2 e registaram-se casos isolados nas seguintes localizações: ganglionar e esplénica, osteoarticular e miliar. O intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB foi de $2,6 \pm 2,9$ meses. O diagnóstico foi efectuado por exame directo e cultural em 4 casos, 1 caso por exame cultural (com exame directo negativo), em 2 por exame histológico de produtos de biopsia, em 1 por exame directo, cultural e histológico, e em 5 foi presuntivo, tendo-se efectuado e obtido resposta à prova terapêutica. Em todos os casos foi instituída terapêutica antibacilar quádrupla com IZN, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Os dois últimos fármacos foram efectuados durante 2 meses e os dois primeiros entre 9 a 18 meses. Em dois doentes, tratados com adalimumab e infliximab, ocorreu reacção paradoxal ao tratamento da TB. Registou-se um óbito, no doente com AIJ, com duração de doença de 25 anos, que apresentava envolvimento da TB pulmonar e extra-pulmonar (peritonite) e um intervalo de tempo entre o início dos sintomas de TB e o diagnóstico e instituição de antibacilares de 1 mês. Em todos os outros casos registou-se evolução favorável com a instituição de antibacilares. Nenhum doente reiniciou a terapêutica biológica após o tratamento da TB.

Discussão

Os casos de TB registados nesta série de doentes sob terapêutica anti-TNF α ocorreram em contextos distintos e reportam-se ao período entre 1999

Quadro I – Caracterização dos doentes com TB

Doente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sexo	M	F	F	F	F	F	M	F	M	M	M	F	F
Idade (anos)	35	54	59	56	63	48	25	22	49	42	40	46	68
Doença reumática	EA	AR	AR	AR	AR	AP	EA	AR	AR	AR	AR	AR	EA
Duração da patologia (anos)	3	6	7	23	7	18	5	2	17	9	25	8	50
Biológico	INF	ADA	INF	ADA	INF	INF	INF	ADA	ETA	ADA	INF	INF	INF
Duração do biológico até TB (meses)	3	10	70	4	7	16	3	7	20	11	5	28	26
DMARD	MTX	não	MTX	MTX	MTX	MTX			MTX	MTX	MTX	MTX	SLZ
concomitante			7,5	10	12,5	15	não	não	20	15	20	10	2
									+SLZ 2				
PT	<10	14	*	20	*	20	0	0	*	<10	0	<10	*
IZN	N	S	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N	N
Intervalo sintomas e diagnóstico TB (meses)		1	1,7	7	3	1	0,8	0,5	3,5	1	1	10	1
Localização TB	P+										P+		
	Peritoneal	P	P	Gg	Gg	P	Gg+esplen	P	P	Miliar	Peritoneal	Osteoart	P
Evolução TB	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Óbito	Boa	Boa

ADA – adalimumab; AP- artrite psoriática; AR – artrite reumatóide; DMARD – fármaco modificador de doença reumática; EA - espondilite anquilosante; ETA – etanercept; F – feminino; Gg – ganglionar; INF – infliximab; IZN – isoniazida; M – masculino; MTX – metotrexato; P – pulmonar; PT – prova tuberculínica; SLZ – sulfasalazina; TB- tuberculose; * Doente que iniciou anti-TNF antes de 2002.

e final de 2005. Os casos 3, 5, 9 e 13 (Quadro I) ocorreram em doentes que iniciaram terapêutica antes de 2002, não tendo sido realizada PT prévia ao início do anti-TNF α . Salienta-se que, destes casos, apenas o caso 5 (Quadro I) parece ter sido uma reactivação de TL, dado ter surgido 7 meses após o anti-TNF α , mas, como não foi realizado rastreio de TB prévio, não é contributivo para análise da eficácia dos procedimentos de detecção de TL. Os casos 3, 6, 9, 12 e 13 (Quadro I) surgiram mais de um ano após o início do anti-TNF α e, por isso, correspondem provavelmente a infecções de novo. Este facto é inerente às características epidemiológicas da TB em Portugal (incidência de 33,74/100.000 habitantes em 2004⁵) que conferem um elevado risco de contacto com o *Mycobacterium tuberculosis* à população em geral e, em particular, àqueles que têm maior contacto com o meio hospitalar, como é o caso dos doentes crónicos. No caso específico destes doentes reumáticos, a existência de uma imunossupressão crónica e a utilização de fármacos anti-TNF α , que

inibem a formação de granulomas, criam condições para uma má resposta inicial ao *Mycobacterium tuberculosis*, ocorrendo mais facilmente TD. É, por isso, fundamental manter uma vigilância contínua de sinais e sintomas de TB nos doentes sob terapêutica anti-TNF α .

Excluindo os casos já referidos (3, 5, 6, 9, 12 e 13), de interpretação mais complexa, podemos obter informações extremamente importantes sobre a validade do esquema de rastreio e tratamento de TB nos doentes candidatos a terapêutica com anti-TNF α a partir dos casos 1, 2, 4, 7, 8, 10 e 11, os quais aparentam ser casos de reactivação de TL em doentes que efectuaram PT.

Os casos 1, 7, 8, 10 e 11 (Quadro I) são particularmente relevantes porque ocorreram em doentes com PT inferior a 10 mm, considerado como limite para terapêutica de TL no momento em que estes doentes foram avaliados. Os casos 1 e 10 (Quadro I) tinham PT entre 5 e 10 mm e teriam sido submetidos a terapêutica de TL de acordo com a actualização das recomendações efectuada em

Dezembro de 2005 (limite da PT de 5 mm).⁴ No entanto, os casos 7, 8 e 11 (Quadro I) tinham uma PT de 0 mm e não apresentavam qualquer outro elemento clínico sugestivo da existência de uma TL. Estes 3 casos não seriam também submetidos a terapêutica mesmo tendo em conta a actualização de Dezembro de 2005. Poder-se-ia argumentar que a repetição da PT, 10 dias depois, no membro contra lateral, poderia tornar positiva a PT em 10 a 15% dos doentes, mas mesmo assim persistiria a hipótese de alguns doentes não serem detectados.⁶ Este facto está relacionado com a diminuição da reactividade à PT nos doentes submetidos a terapêutica imunossupressora.⁷

Os casos 2, 4 e 6 (Quadro I) ocorreram em doentes com PT superior a 10 mm e submetidos a terapêutica de TL (IZN 300mg durante 9 meses). O caso 6 ocorreu 16 meses após o início do anti-TNF α e, como foi argumentado anteriormente, poderá ser uma infecção de novo e não uma reactivação de TL. Independentemente deste detalhe, estes casos encerram uma preocupação adicional: os esquemas de terapêutica de TL têm uma eficácia máxima de 70%.⁶ Na prática, este facto implica que, mesmo após a terapêutica de TL, não é possível garantir que o doente uma vez exposto a um agente anti-TNF α não venha a desenvolver TD. Esta observação alerta, mais uma vez, para a necessidade de uma contínua vigilância de sinais e sintomas sugestivos de TB nos doentes sob terapêutica com fármacos anti-TNF α . Acrescente-se que, em Portugal, o esquema preferível para o tratamento da TL poderá não passar pelo uso da IZN isoladamente, durante 9 meses, mas sim pela utilização do esquema IZN, Rifampicina e Pirazinamida durante 2 meses (2HRZ) que tem um estudo de eficácia em curso a nível nacional.⁸

Em dois doentes (casos 4 e 7) ocorreu uma reacção paradoxal à terapêutica. Esta reacção define-se como a ocorrência de deterioração clínica num doente que estava inicialmente a responder bem à terapêutica antibacilar. Este fenómeno foi já anteriormente descrito em doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), onde ocorre com uma elevada frequência (35%).⁹ Estes casos têm sido explicados como uma resposta inflamatória excessiva, após a reconstituição imunológica e consequente aumento de apresentação antigénica, induzida pela terapêutica anti-retroviral e antibacilar.⁹ Recentemente foram descritos 4 casos de reacção paradoxal em doentes com TB no contexto de terapêutica prévia

com infliximab.² Que seja do nosso conhecimento, a reacção paradoxal aqui relatada em associação com o adalimumab é a primeira reportada com este fármaco e reforça a importância do TNF α para a defesa imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente para a formação e manutenção dos granulomas.¹⁰ A reconstituição imunológica causada pela suspensão do anti-TNF α poderá estar na base desta reacção paradoxal, por analogia com o que se passa na infecção VIH. O conhecimento deste possível efeito da terapêutica da TB, nos doentes tratados previamente com fármacos anti-TNF α , é relevante porque, perante um agravamento sintomático, após uma boa resposta nas primeiras semanas de terapêutica antibacilar, a reacção paradoxal deve ser considerada como primeira explicação e devem ser evitadas alterações do esquema terapêutico com base na hipótese da existência de resistências. Nalgumas reacções paradoxais está indicado o uso transitório de corticóides.²

Outra observação que se destaca da análise desta casuística é a de que o número absoluto e relativo de casos de TB é superior nos doentes tratados com adalimumab e infliximab, face aos tratados com etanercept. Estes dados são coerentes com outras publicações. Por exemplo, nos Estados Unidos da América, onde a incidência anual de tuberculose é de 6,2 casos por 100.000 habitantes, a incidência nos doentes tratados com infliximab é de 54 por 100.000 e nos doentes tratados com etanercept é de 28 por 100.000. Esta diferença poderá ser motivada apenas por exposição de populações com riscos diferentes de reactivação de tuberculose aos vários fármacos anti-TNF α .¹¹ No entanto, o mecanismo de acção poderá também explicar um menor risco de reactivação de tuberculose nos doentes tratados com etanercept. De facto, o efeito depletor dos anticorpos monoclonais anti-TNF α sobre as células que expressam TNF α e a sua capacidade de inibir de forma irreversível a sinalização via receptor p75 e p55, aspectos que não se verificam com o etanercept, constituem razões hipotéticas para uma menor preservação da estrutura do granuloma durante a terapêutica contínua com infliximab e adalimumab.¹²

Não se observaram diferenças aparentes na ocorrência de TB entre as diversas doenças reumáticas, entre os sexos, faixas etárias, duração da doença ou existência de exposição a DMARD concomitante. Todos os casos de TB foram

detectados e tratados precocemente. Tal como habitualmente descrito, mais de 50% dos casos tiveram envolvimento extra-pulmonar e a evolução foi favorável em todos os casos com excepção de um, em que a apresentação da TB foi aguda, caracterizada por pneumonia hipoxemiante e peritonite tuberculosa.

A frequência elevada de casos de TB nos doentes tratados com anti-TNF α reforça a necessidade de alterar o esquema de detecção e tratamento da TL em vigor em Portugal, trabalho também realizado pelo GEAR-SPR e publicado neste número da Acta Reumatológica Portuguesa.¹³ O novo esquema a adoptar deverá ser avaliado no futuro de forma a verificar se os problemas encontrados nesta casuística foram adequadamente resolvidos.

Referências

1. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
2. Vidal CG, Fernandez SR, Lacasa JM, et al. Paradoxical response to antituberculosis therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 756-759.
3. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensus GEAR/SPR para utilização de DMARD biológicos. *Acta Reum Port* 2003; 28: 187-189.
4. Grupo de Estudos de Artrite Reumatóide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Consensos para a utilização de terapêutica biológica na Artrite Reumatóide – actualização de Dezembro de 2005. *Acta Reum Port* 2005; 30: 349-353.
5. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância (SVIG-TB). Direcção-Geral da Saúde – Divisão de Doenças Transmissíveis, Março de 2005 <http://www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006875.pdf>.
6. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 48: 1766-1772.
7. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumor necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-155.
8. Pamplona P, Carvalho JM. Normas para a quimioprofilaxia da tuberculose. *Boletim da Sociedade Portuguesa de Pneumologia* 2000; 35: 35-41.
9. Narita M, Ashkin D, Hollender E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:157-161.
10. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847-1855.
11. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: Correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254-1255.
12. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 714-720.
13. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, Faustino A, Raymundo E. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento com fármacos inibidores do factor de necrose alfa. *Acta Reuma Port* 2006; 31:237-45.

Endereço para correspondência

Sociedade Portuguesa de Reumatologia
Rua D. Estefânia 177, 1º D
1000-154 Lisboa
E-mail: info@spreumatologia.pt

2006 EULAR Congress

Espanha, Barcelona
13-16 de Junho de 2007

Limite de Envio de Resumos:
31 de Janeiro de 2007