



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# Rastreamento da infecção latente por tuberculose em pacientes com artrite idiopática juvenil previamente à terapia anti-TNF em um país de alto risco para tuberculose



Juliana Barbosa Brunelli<sup>a</sup>, Karina Rossi Bonfiglioli<sup>b</sup>, Clovis A. Silva<sup>a</sup>,  
Katia Tomie Kozu<sup>a</sup>, Claudia Goldenstein-Schainberg<sup>b</sup>,  
Eloisa Bonfa<sup>b</sup> e Nadia Emi Aikawa<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Unidade de Reumatologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Divisão de Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 16 de maio de 2016

Aceito em 2 de setembro de 2016

On-line em 29 de outubro de 2016

Palavras-chave:

Artrite idiopática juvenil

Tuberculose

Isoniazida

Mantoux

Anti-TNF

## R E S U M O

**Objetivo:** Avaliar, em um país endêmico, a eficácia em longo prazo do rastreamento à procura de infecção latente por tuberculose (ILT) e profilaxia primária em pacientes com AIJ em uso de bloqueadores do TNF.

**Métodos:** Trata-se de uma coorte retrospectiva que incluiu pacientes com AIJ elegíveis para a terapia anti-TNF. Os pacientes foram rastreados à procura de ILTB previamente ao uso de anti-TNF por meio do teste tuberculínico (TT), radiografia de tórax e história de exposição à TB. Os indivíduos foram acompanhados regularmente em intervalos de dois meses.

**Resultados:** Incluíram-se 69 pacientes com AIJ com idade atual de  $17,4 \pm 5,8$  anos, com média de duração da doença de  $5 \pm 4,9$  anos; 47 pacientes receberam um único anti-TNF, enquanto 22 foram transferidos para outro anti-TNF uma ou duas vezes: 57 foram tratados com etanercepte, 33 com adalimumabe e três com infliximabe. O rastreamento à procura de ILTB foi positivo em três pacientes: um era TT positivo e tinha história de exposição à TB e dois apenas eram TT positivo. Não foi diagnosticado caso de TB ativa durante o período de estudo (mediana de seguimento de 3,8 anos).

**Conclusão:** A avaliação em longo prazo revelou que o rastreamento à procura de ILTB e a profilaxia primária antes do tratamento com anti-TNF foram eficazes em um país de alto risco para TB e o TT foi o parâmetro mais sensível para identificar esses pacientes.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mails: [nadia.aikawa@gmail.com](mailto:nadia.aikawa@gmail.com), [nadia.aikawa@hc.fm.usp.br](mailto:nadia.aikawa@hc.fm.usp.br) (N.E. Aikawa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.09.005>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Juvenile idiopathic arthritis  
Tuberculosis  
Isoniazid  
Mantoux  
Anti-TNF

**Objectives:** To evaluate, in an endemic country, the long-term efficacy of latent tuberculosis infection (LTBI) screening and primary prophylaxis in patients with JIA receiving TNF blockers.

**Methods:** This was a retrospective cohort that included JIA patients eligible to anti-TNF therapy. Patients were screened for LTBI prior to anti-TNF using tuberculin skin test (TST), chest X-ray and history of exposure to TB. Subjects were regularly followed at 2-month intervals.

**Results:** Sixty-nine JIA patients with current age of  $17.4 \pm 5.8$  years, mean disease duration of  $5.0 \pm 4.9$  years were included. Forty-seven patients received a single anti-TNF, while 22 patients switched to another anti-TNF once or twice: 57 were treated with etanercepte, 33 patients with adalimumab and 3 infliximab. LTBI screening was positive in three patients: one had TST-positive and history of TB exposure and two had solely TST-positive. No active TB was diagnosed during the study period (median of follow-up was 3.8 years).

**Conclusion:** Long-term evaluation revealed that LTBI screening and primary prophylaxis before anti-TNF treatment was effective in a high-risk country and TST was the most sensitive parameter to identify these patients.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é a doença reumática crônica mais prevalente em crianças e adolescentes.<sup>1,2</sup> O uso de agentes biológicos, em particular antagonistas do TNF- $\alpha$ , levou a uma grande melhoria no tratamento e prognóstico de pacientes com AIJ resistentes ao tratamento convencional.<sup>2</sup>

A principal preocupação em relação ao tratamento com anti-TNF, bem como com outros agentes biológicos, é a maior susceptibilidade a infecções. Deve-se notar que o aumento na incidência da tuberculose (TB) ativa entre os pacientes em uso de bloqueadores do TNF chamou a atenção para a função fisiológica dos TNF- $\alpha$  na resposta imune, especialmente para a manutenção da latência de bacilos da TB nos granulomas.<sup>2-4</sup>

Além disso, as doenças reumáticas por si só têm sido associadas a um maior risco de TB, independentemente do uso de bloqueadores do TNF.<sup>3</sup> Um estudo populacional recente relatou que o risco de TB é duas vezes mais elevado em pacientes com AIJ.<sup>5</sup> Notavelmente, o Brasil é um país endêmico para a tuberculose. A frequência de infecção latente por tuberculose (ILT) foi descrita como duas vezes maior em pacientes com AIJ após um ano de tratamento com metotrexato.<sup>6</sup>

Ayaz *et al.* sugeriram que a prevenção da TB em crianças com AIJ em uso de anti-TNF é eficiente em um país de risco moderado para a tuberculose.<sup>1</sup> No entanto, o período de seguimento foi curto e o estudo foi limitado ao etanercepte, impediu que se chegue a uma conclusão definitiva sobre esse achado. Outro estudo feito na Turquia ampliou o achado para três classes de agentes anti-TNF e sugeriu que esses fármacos não estavam associados a um risco aumentado em comparação com adultos.<sup>2</sup>

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar, em um país de alto risco para TB, a eficácia em longo prazo do rastreamento à procura de ILTB e profilaxia primária em pacientes

com AIJ em uso de três classes de bloqueadores do TNF. Também foram avaliados parâmetros da doença e o tratamento pré-terapia anti-TNF.

## População de estudo e métodos

Trata-se de uma coorte retrospectiva que incluiu 69 pacientes com AIJ (critérios de classificação da *International League Against Rheumatism – ILAR*)<sup>7</sup> acompanhados regularmente no ambulatório de reumatologia de um hospital universitário terciário da cidade de São Paulo, Brasil, entre novembro de 2007 e abril de 2015. Todos os pacientes eram refratários a fármacos antirreumáticos modificadores da doença (Dmard) não biológicos e elegíveis para terapia anti-TNF. Todos os indivíduos foram regularmente acompanhados em intervalos de dois meses, com a possibilidade de passar por consultadas não agendadas quando necessário.

O comitê de ética do presente hospital universitário aprovou o protocolo de pesquisa.

## Rastreamento à procura de ILTB

Todos os pacientes foram rastreados à procura de ILTB antes da introdução da terapia anti-TNF, de acordo com as recomendações nacionais brasileiras.<sup>8,9</sup> Os testes de rastreamento incluíram: teste tuberculínico (TT), radiografia de tórax e história de exposição à TB. Considerou-se um resultado positivo para TT quando  $\geq 5$  mm. O TT foi feito de acordo com o método de Mantoux com o uso de 0,1 mL de derivado proteico purificado (PPD) RT 23, equivalente a duas unidades de tuberculina,<sup>8</sup> injetado intradermicamente no aspecto volar do antebraço. Os resultados foram avaliados como o diâmetro transversal em milímetros do endurecimento em 48 a 72 horas.

Avaliou-se a radiografia de tórax à procura de sinais prévios de TB (lesões fibróticas) e os achados atípicos foram reavaliados com uma tomografia computadorizada do tórax. A exposição à TB foi definida como o contato familiar, profissional ou escolar atual ou progresso com um indivíduo com TB conhecida em algum momento. Quando o diagnóstico de ILTB foi estabelecido, iniciou-se tratamento com isoniazida (INH) a 5 mg/kg (até 300 mg/dia) por seis meses, de acordo com as diretrizes nacionais.<sup>8</sup> A terapia anti-TNF foi prescrita após um mês de INH.

Durante o seguimento, os pacientes foram submetidos a um novo TT em caso de interrupções prolongadas (> 12 meses) na terapia anti-TNF ou suspeita clínica de tuberculose ativa.

### **Avaliações clínicas e laboratoriais, escores de doença e tratamento de pacientes com AIJ**

Os dados demográficos e clínicos foram registrados em protocolo eletrônico continuamente. As avaliações clínicas de pacientes com AIJ incluíam: número de articulações ativas (edema em uma articulação ou limitação na amplitude de movimento articular com dor ou sensibilidade articular), número de articulações limitadas, avaliação global pelo paciente e pelo médico da atividade da artrite medida em centímetros em uma escala visual analógica horizontal de 10 cm (VAS) e versão brasileira validada do *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ), que avalia a capacidade funcional. A atividade da doença<sup>10</sup> em pacientes com até 18 anos foi avaliada pelo *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (Jadas-27), definida como a soma linear dos escores de quatro componentes [avaliação física global da atividade da doença; avaliação global do bem-estar pelo pai/paciente; número de articulações ativas; e VHS] (intervalo: 0 a 57 pontos).<sup>11</sup> Os pacientes com mais de 18 anos foram avaliados quanto à atividade da doença com o *Disease Activity Score 28-Joint Counts* (DAS28), que combina informações de inchaço nas articulações, articulações dolorosas, resposta de fase aguda e autorrelato de saúde geral do paciente em uma medida contínua,<sup>12</sup> e incapacidade funcional com a versão brasileira validada do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ).<sup>13</sup>

A avaliação laboratorial incluiu a velocidade de hemossedimentação (VHS) (método Westergreen), proteína C-reativa (PCR) (nefelometria), positividade para anticorpo antinuclear (ANA) por imunofluorescência indireta nas células HEp-2 (Euroimmun AG, Alemanha) e fator reumatoide (FR) por Elisa (Inova Diagnostics, Inc., San Diego, EUA).

Determinou-se o tratamento atual com fármacos anti-inflamatórios não esteroides (Aine), prednisona, Dmard (metotrexato e leflunomida), fármacos imunossupressores (ciclosporina) e agentes anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe). Todos os pacientes receberam terapia anti-TNF nas doses convencionais.

### **Análise estatística**

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram apresentadas como a média ± desvio padrão ou mediana (intervalo) e comparadas

pelo teste t de Student bicaudal ou teste U de Mann-Whitney. A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

Foram incluídos 69 pacientes com AIJ, 19 (28%) de início sistêmico, 31 (45%) poliarticular, 12 (17%) oligoarticular, sete (10%) artrite relacionada à entesite e um (1%) artrite juvenil psoriásica. Todos os pacientes foram vacinados com BCG no período neonatal. A idade média ao diagnóstico de AIJ foi de 7,3 anos (1 a 19,8), 24 eram do sexo masculino (35%) e a duração média da doença até a iniciação dos anti-TNF foi de 2,9 anos (0,3 a 24,6). No início do estudo, o Jadas foi de 12,5 (0 a 43) e o DAS28 foi de 3,8 (1,9 a 6,1); 63 (91%) pacientes usavam Aine, 31 (45%) prednisona, 60 (87%) metotrexato, 23 (33%) leflunomida e 13 (19%) ciclosporina (tabela 1).

Quarenta e sete (68%) pacientes foram tratados com um único agente anti-TNF, enquanto 22 (32%) foram transferidos para outro agente anti-TNF uma ou duas vezes. No fim do seguimento, 57 (83%) pacientes tinham recebido etanercepte, 33 (48%) adalimumabe e três (4%) infliximabe. A duração média do tratamento foi de 2,5 anos (tabela 2).

Durante o seguimento, o TT foi repetido em dois pacientes em decorrência do longo período (> 1 ano) de interrupção dos anti-TNF; a conversão do TT foi observada em um deles (de 0 para 14 mm). No fim do estudo, o rastreamento à procura de ILTB foi positivo em três (4%) pacientes com AIJ. O paciente 1 era um menino de nove anos com AIJ de início poliarticular, com TT positivo (11 mm) e história de exposição à TB na introdução do adalimumabe. O intervalo de tempo entre o início da doença e o início da terapia anti-TNF foi de 1,6 ano. O tratamento concomitante incluiu Aine, metotrexato (20 mg/semana) e leflunomida (10 mg/dia). Ele ainda estava em tratamento com adalimumab no fim deste estudo, com um tempo de exposição de 1,4 ano. A paciente 2, do sexo feminino, apresentava artrite relacionada à entesite e tinha 17 anos quando iniciado tratamento com etanercepte, 2,9 anos após o diagnóstico de AIJ. No rastreamento, tinha apenas TT positivo (12 mm). Ela também recebia Aine e metotrexato (25 mg/semana) e ainda estava em exposição no fim do estudo, totalizando 0,4 ano de seguimento. Por último, a paciente 3 era uma menina de 11 anos no início do tratamento com adalimumabe, com AIJ poliarticular e uveíte refratária. Ela havia sido exposta previamente ao infliximabe e ao etanercepte (tempo total de exposição de 2,1 anos), com um rastreamento inicial à procura de ILTB negativo. O TT foi repetido antes da introdução do adalimumabe, resultando em resposta de 14 mm, embora a paciente se encontrasse assintomática e não apresentasse epidemiologia de TB. Ela estava em uso de prednisona (20 mg/dia), metotrexato (20 mg/semana) e ciclosporina (2,5 mg/kg/dia) no início do tratamento com adalimumabe e estava sob terapia anti-TNF até o fim do seguimento, com um tempo de exposição após um TT positivo de seis anos.

A comparação entre os pacientes positivos e negativos para TT mostrou não haver diferença nas características demográficas, nos dados clínicos e laboratoriais, bem como no tratamento ( $p > 0,05$ ).

Os pacientes com ILTB foram tratados com isoniazida (5 mg/kg/dia, até 300 mg/dia) durante seis meses e nenhum

**Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos de base de pacientes com AIJ antes da terapia anti-TNF**

Variáveis	Pacientes com AIJ (n=69) n (%)
<b>Subtipos de AIJ</b>	
AIJ sistêmica	19 (28)
AIJ poliarticular	31 (45)
AIJ oligoarticular	12 (17)
Artrite relacionada à entesite	6 (9)
Artrite psoriásica juvenil	1 (1)
<b>Dados demográficos</b>	
Sexo masculino	24 (35)
Idade ao diagnóstico de AIJ, anos	7,3 (1-19,8)
Idade ao início da terapia anti-TNF, anos	13,3 ± 5,9
Duração da doença ao início da terapia anti-TNF, anos	2,9 (0,3-24,6)
Duração do seguimento desde o início da terapia anti-TNF, anos	3,8 (0,4-10,3)
ANA positivo	20 (29)
FR positivo	9 (13)
<b>Atividade da doença</b>	
CHAQ/HAQ	0,875 (0-2,375)
Jadas	12,5 (0-43)
DAS28	3,2 (1,9-6,1)
EVA global médico	4,1 ± 2,1
EVA global paciente/pai	4,3 ± 3,0
VHS, mm/1 <sup>a</sup> h	31 (2 - 75)
PCR, mg/L	11.5 (0,1-332,9)
<b>Tratamento</b>	
Aine	63 (91)
Prednisona ≥ 0,5 mg/kg/dia	31 (45) 10 (14 de)
Dmard	6 5 (94)
Metotrexato	60 (87)
Dose média, mg/semana	25 (5-50)
Leflunomida	23 (33)
Ciclosporina	13 (19)

AIJ, artrite idiopática juvenil; Aine, anti-inflamatório não esteroide; ANA, anticorpos antinucleares; CHAQ, *Childhood Health Assessment Questionnaire*; DAS28, *Disease Activity Score 28-Joint Counts*; Dmard, fármacos antirreumáticos modificadores da doença; EVA, escala visual analógica; FR, fator reumatoide; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; Jadas, *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*; PCR, proteína C reativa; TNF, fator de necrose tumoral; VHS, velocidade de hemossedimentação.

deles teve tuberculose. Não foi diagnosticada TB ativa durante o período do estudo.

## Discussão

Este foi o primeiro estudo da literatura a demonstrar em um país endêmico o rastreamento eficaz e profilaxia primária para o risco em longo prazo de ILTB em pacientes com AIJ em uso de terapia anti-TNF. Nessa população, o TT foi o parâmetro mais sensível para identificar a ILTB.

Demonstrou-se no presente estudo que apenas 4% dos pacientes com AIJ necessitaram de profilaxia primária para um teste de rastreamento positivo, uma frequência muito menor do que a observada na população adulta em nossa Unidade de Terapia Biológica (30%).<sup>4</sup> Os achados do presente

**Tabela 2 – Dados clínicos de pacientes com AIJ em relação à terapia anti-TNF**

Variáveis	AIJ (n=69) n (%)
<b>Agente anti-TNF</b>	
Adalimumabe	12 (17)
Etanercepte	35 (51)
Etanercepte → Adalimumabe	17 (25)
Adalimumabe → Etanercepte	2 (3)
Etanercepte → Infiximabe	1 (1)
Infiximabe → Etanercepte → Adalimumabe	1 (1)
Etanercepte → Adalimumabe → Infiximabe	1 (1)
<b>Duração da exposição ao anti-TNF, meses</b>	
Adalimumabe, meses, mediana (intervalo)	29,6 (0,5-99,7)
Etanercepte, meses, mediana (intervalo)	21,4 (2,3-73,5)
Infiximabe, meses, mediana (intervalo)	25,6 (0,5-95)
	1,9 (0,03-8,5)

AIJ, artrite idiopática juvenil; TNF, fator de necrose tumoral.

estudo estão de acordo com as estimativas de TB registradas na literatura que mostram uma maior incidência dessa infecção na população adulta.<sup>14,15</sup>

O TT foi o teste de rastreamento isolado mais sensível para ILTB, enquanto em adultos com artrite reumatoide o TT e a história de exposição à TB foram relevantes no rastreamento.<sup>4</sup> Esse último parâmetro esteve uniformemente ausente em crianças turcas com doenças reumáticas crônicas.<sup>2</sup> Contudo, não se pode excluir que essa baixa incidência também possa estar associada ao uso de etanercepte pela maior parte dos pacientes. O mecanismo distinto desse fármaco na inibição do receptor de TNF em comparação com os anticorpos monoclonais resulta em um efeito menos prejudicial na imunidade a micobactérias.<sup>3</sup> No entanto, nenhum dos pacientes que usavam adalimumabe ou infliximabe apresentou ativação da TB.

Inesperadamente, a frequência de rastreamento positivo para ILTB em crianças do presente estudo foi menor do que os dados encontrados na Turquia, um país com menor risco de TB do que o Brasil.<sup>1,2</sup> Na realidade, na Turquia a taxa de notificação oficial é de 27/100.000,<sup>1</sup> enquanto no Brasil é de 39,5/100.000 e na cidade de São Paulo é de 53,2/100.000.<sup>16</sup> O relato de uso de múltiplas doses de BCG em 1/4 da população turca estudada e uma dose única no programa de vacinação brasileiro podem ser responsáveis por esse achado, uma vez que é conhecido que a vacina BCG pode aumentar a positividade no TT.<sup>17</sup> O não uso do teste *interferon-gamma release assay* (IGRA) não explica essa diferença, uma vez que o TT foi o método de rastreamento padrão nos três relatos.<sup>1,2,4</sup> Além disso, mostrou-se que a sensibilidade do IGRA em indivíduos imunodeprimidos é subestimada em regiões de alta incidência de TB.<sup>6,18</sup>

Resultados falso-negativos no TT são improváveis, uma vez que foi usado um ponto de corte no TT menor do que o relatado nos dois estudos da Turquia.<sup>1,2</sup> O uso de glicocorticoides também pode dificultar a resposta do TT,<sup>19</sup> mas Kilic et al. informaram que a maior parte dos pacientes estava sob essa terapia,<sup>2</sup> o que contrasta com menos da metade dos pacientes com AIJ do presente estudo. No entanto, não há dados sobre doses altas/moderadas de glicocorticoides, um achado observado em mais de 10% dos pacientes do presente estudo que pode ter reduzido a positividade no TT. A completa ausência

de TB ativa durante o período de observação em longo prazo do presente estudo torna essa hipótese altamente improvável.

A atividade da doença foi relatada como um fator adicional a afetar a precisão da resposta ao TT, particularmente em adultos com artrite reumatoide.<sup>20</sup> Essa análise foi dificultada no presente estudo, pois todos os pacientes apresentavam doença ativa.

No presente estudo, confirmou-se o achado prévio de nosso grupo no mesmo hospital terciário de que o rastreamento à procura de ILTB foi eficaz em pacientes adultos com artrite reumatoide (AR)<sup>4</sup> e de dois estudos feitos na Turquia em crianças antes da terapia anti-TNF.<sup>1,2</sup> Estendeu-se essa observação e demonstrou-se que essa estratégia também é eficaz em crianças de países de alto risco para TB.

Por fim, demonstrou-se aqui que um curso mais curto de profilaxia é altamente eficaz para evitar a ativação da TB na população estudada. Esse tratamento da ILTB é composto por seis meses de INH de acordo com o padrão de prática nacional,<sup>8</sup> o que contrasta com tratamentos mais longos feitos em outros países.<sup>1,2,21</sup>

Concluindo, o rastreamento à procura de ILTB e a profilaxia primária de curta duração com INH antes do tratamento com anti-TNF em pacientes com AIJ de um país de alto risco para TB parecem ser eficazes na prevenção da ativação da TB, embora sejam necessários mais estudos com coortes maiores e períodos de seguimento mais longos para confirmar esses achados. O TT foi o parâmetro mais sensível para identificar os pacientes elegíveis para tratamento da ILTB.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Este estudo foi apoiado por subsídios da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp 2009/51897-5 para EB e Fapesp 2014/14806-0 para CAS), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq 302724/2011-7 para CAS e 2009/51897-5 para EB), da Federico Foundation (para CAS e EB) e do Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd) para CAS.

## REFERÊNCIAS

1. Ayaz NA, Demirkaya E, Bilginer Y, Ozcelik U, Cobanoğlu N, Kiper N, et al. Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol*. 2010;29:389-92.
2. 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.
3. Yasui K. Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk of biologic anti-TNF- $\alpha$  reagents. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12:45.
4. Bonfiglioli KR, Ribeiro AC, Moraes JC, Saad CG, Souza FH, Calich AL, et al. LTBI screening in rheumatoid arthritis patients prior to anti-TNF treatment in an endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:905-11.
5. Hsin YC, Zhuang LZ, Yeh KW, Chang CW, Horng JT, Huang JL. Risk of tuberculosis in children with juvenile idiopathic arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10:e0128768.
6. Sztajn bok F, Boe chat NLF, Ribeiro SB, Oliveira SJK, Sztajn bok DCN, Sant'Anna CC. Tuberculin skin test and ELISPOT/T. SPOT.TB in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12:17.
7. Petty RE, Southwood T, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390-2.
8. Ministério da Saúde Guidelines for the control of tuberculosis in Brazil, 2011. Brasília, Brazil: Ministério da Saúde, 2011. [Acessado em maio de 2015] Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual\\_de\\_recomendacoes\\_tb.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_de_recomendacoes_tb.pdf).
9. Mangini C, de Melo FAF. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol*. 2003;43:XI-V.
10. Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:25-9.
11. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:658-66.
12. van Riel PLCM. The development of the disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 Suppl. 85:65-74.
13. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol*. 1990;17:813-7.
14. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2013: WHO Report 2013. Geneva: WHO; 2013.
15. Venâncio TS, Tuan TS, Nascimento LFC. Incidence of tuberculosis in children in the state of São Paulo, Brazil, under spatial approach. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2015;20:1541-7.
16. Município de São Paulo. Boletim TB 2011. São Paulo, SP, Brazil: Município de São Paulo, 2011. [acessado em maio de 2015]. Disponível em: [http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/boletim\\_tuberculose\\_2011\\_1335464303.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/chamadas/boletim_tuberculose_2011_1335464303.pdf).
17. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003;361:1168-73.
18. Abubakar I, Stagg HR, Whitworth H, Lalvani A. How should I interpret gamma release assay result for tuberculosis infection. *Thorax*. 2013;68:298-301.
19. Kim JH, Cho SK, Han M, Choi CB, Kim TH, Jun JB, et al. Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB Gold in Tube test and the tuberculin skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:424-32.
20. Çanlar SA, Makay B, Appak O, Appak YC, Esen N, Günay T, et al. Performance of tuberculin skin test and interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1189-93.
21. Cruz AT, Starks JR, Old Lobato MN. New approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26:106-13.