

# Protocolo de Prevenção e Tratamento de Infeções Associadas à Terapêutica Imunossupressora de Doenças Autoimunes

Sofia R. VALDOLEIROS<sup>1</sup>✉, Isabel FURTADO<sup>1</sup>, Carolina SILVA<sup>1</sup>, Inês Correia GONÇALVES<sup>1</sup>, André SANTOS SILVA<sup>1,2</sup>, Olga VASCONCELOS<sup>1</sup>, Ana Aboim HORTA<sup>1,3</sup>, A. Ludgero VASCONCELOS<sup>1,4</sup>, Sandra XARÁ<sup>1</sup>, Maria João GONÇALVES<sup>1</sup>, Miguel ARAÚJO ABREU<sup>1,4</sup>, Rui SARMENTO-CASTRO<sup>1,4</sup>

## 1. INTRODUÇÃO

O campo das terapêuticas imunossupressoras ou imunomoduladoras tem crescido exponencialmente, acompanhando o aumento da incidência de patologias como as doenças autoimunes. Embora esta evolução tenha proporcionado grandes avanços no tratamento, o aumento do risco de infeção é uma das principais preocupações associadas. Não obstante o carácter evitável da maioria destas complicações infecciosas, a sua prevenção e gestão constituem um desafio, do ponto de vista clínico.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente protocolo constitui uma revisão da evidência disponível até à data acerca do risco e gestão da infeção no doente sob terapêutica imunomoduladora ou imunossupressora, pretendendo-se por seu intermédio contribuir para a padronização de procedimentos clínicos. Apesar de ser criado no âmbito da consulta especializada do Serviço de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar Universitário do Porto, este documento apresenta aplicação extensiva a todas as especialidades médicas que atualmente lidam com estes fármacos, em contexto de doença autoimune ou autoinflamatória.

A sua elaboração assentou em revisão bibliográfica por pesquisa na MEDLINE (*National Library of Medicine*, Bethesda, Estados Unidos da América), com inclusão de publicações na língua portuguesa e inglesa e sem balizamento temporal. Os resumos das características dos medicamentos e os alertas da Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency* – EMA) e da *Food and Drug Administration* (FDA) foram também analisados.

Subdivide-se nas seguintes secções: fármacos e risco associado de infeção; imunizações; risco e gestão de infeções específicas.

## 3. IMUNOSSUPRESSORES, IMUNOMODULADORES E RISCO ASSOCIADO DE INFEÇÃO

De um ponto de vista teórico, o potencial de um agente imunossupressor para predispor a complicações infecciosas ou para aumentar o risco de infeção depende principalmente do seu alvo de ação (citocinas, mediadores imunossolúveis, moléculas ou recetores de superfície celular, componentes de cascatas de sinalização intracelular) e consequente impacto no sistema imunológico. Embora seja fundamental na estratégia preventiva, em muitos casos, a caracterização exata do efeito destes fármacos no hospedeiro permanece por esclarecer, o que dificulta esta gestão do ponto de vista metodológico e prático.

Na prática clínica, a associação dos agentes imunomoduladores/imunossupressores ao risco de infeção é modulada por vários fatores, incluindo a natureza e o estágio da patologia subjacente, a utilização prévia ou atual de outros agentes imunossupressores adicionais, a duração dessas terapêuticas ou a exposição cumulativa a estes agentes<sup>1</sup>. No caso de alguns imunossupressores, como alguns inibidores de *checkpoints* imunológicos, o risco de infeção não reside na utilização destes agentes em específico, mas sim na necessidade de utilização de imunossupressão adicional para gestão dos efeitos adversos imunológicos que emergem da sobre-regulação da resposta imunológica<sup>1</sup>. Também a descontinuação abrupta da terapêutica pode levar a um agravamento paradoxal da infeção, causada por uma síndrome de reconstituição imunológica ou pelo agravamento da doença de base<sup>1</sup>.

Finalmente, a imunosenesescência, um conceito emergente de degradação imune ao longo do tempo, contribui também para o risco de infeção. Com a inflamação crónica a induzir ativação imune contínua, a senescência acelerada das células T é inevitável<sup>1</sup>. A contração do repertório imunológico pode também determinar o grau de suscetibilidade a novos patógenos<sup>1</sup>.

Os principais fármacos imunomoduladores ou imunossupressores utilizados no tratamento das doenças autoimunes ou autoinflamatórias apresentam-se na Tabela 1; as recomendações relativas à gestão do risco de infeção encontram-se sumarizadas na Tabela 2.

### 3.1. Terapêuticas não dirigidas

#### 3.1.1. Glucocorticoides

Os glucocorticoides são importantes no tratamento de diversas patologias inflamatórias, alérgicas, imunológicas e malignas. Apresentam amplos efeitos sobre a imunidade inata e adquirida que predis põem à infeção.

Estes fármacos difundem-se através da membrana celular e ligam-se ao seu recetor intracelular para translocação para o núcleo, onde interagem com o ADN e provocam a transcrição alterada de vários genes<sup>2</sup>. Estes efeitos na transcrição genética resultam no bloqueio de genes pró-inflamatórios (como IL-1- $\alpha$  e IL-1- $\beta$ )<sup>3</sup>, no recrutamento de fatores de transcrição para codificação de produtos anti-inflamatórios (incluindo I $\kappa$ B $\alpha$ , recetor de IL-1-II, lipocortina-1 (anexina 1), IL-10,  $\alpha$ -2-macroglobulina e inibidor secretor de protease leucocitária)<sup>4,5</sup>, na inibição da síntese de quase todas as citocinas inflamatórias conhecidas, através do bloqueio da função de fatores de transcrição<sup>4,6</sup>, na regulação

1. Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal.

2. Centro de Diagnóstico Pneumológico de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal.

3. Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga, Portugal.

4. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Sofia R. Valdoleiros. [sofia.valdoleiros@chporto.min-saude.pt](mailto:sofia.valdoleiros@chporto.min-saude.pt)

**Tabela 1 – Principais fármacos imunomoduladores ou imunossupressores utilizados no tratamento das doenças autoimunes ou autoinflamatórias**

Agentes não dirigidos	<b>Glucocorticoides</b>	Budesonida Hidrocortisona Metilprednisolona Prednisolona
	<b>Citostáticos</b>	6-Mercaptopurina Azatioprina Cladribina Metotrexato Micofenolato de mofetil
Terapêuticas biológicas dirigidas	<b>Inibidores da calcineurina</b>	Ciclosporina
	<b>Ácido 5-aminosalicílico e derivados</b>	Mesalazina Sulfassalazina
	<b>Derivados do ácido fumárico</b>	Fumarato de dimetilo
	<b>Anti-TNF</b>	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab
	<b>Anti-IL-1</b>	Anakinra Canakinumab Gevokizumab Rilonacept
	<b>Anti-IL-5</b>	Mepolizumab Reslizumab
	<b>Anti-IL-6</b>	Siltuximab Tocilizumab
	<b>Anti-IL-12/23</b>	Ustekinumab
	<b>Anti-IL-17</b>	Brodalumab Ixecizumab Secukinumab
	<b>Anti-IgE</b>	Omalizumab
	<b>Anti-complemento</b>	Ecilizumab
	<b>Anti-CD20</b>	Obinutuzumab Ocaratuzumab Ocrelizumab Ofatumumab Rituximab Ublituximab Veltuzumab 131I-Tositumomab 90Y-Ibritumomab tiuxetan
	<b>Anti-CD52</b>	Alemtuzumab
	<b>Inibidores da PD-1 e da PD-L1</b>	Atezolizumab Pembrolizumab
	<b>Inibidores das integrinas-<math>\alpha</math></b>	Efalizumab Natalizumab Vedolizumab
<b>Moduladores do recetor da S1P</b>	Fingolimod	

Ig, imunoglobulina; IL, interleucina; PD-1, proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death protein 1*); PD-L1, ligante de morte celular programada 1 (*programmed death-ligand 1*); S1P, esfingosina-1-fosfato; TNF, fator de necrose tumoral.

positiva da síntese de enzima conversora de angiotensina e das enzimas que degradam a bradicinina (vasodilatador central no desenvolvimento de algumas formas de angioedema)<sup>7</sup>, na supressão da produção de eicosanóides inflamatórios nas células fagocíticas, inibindo a libertação do ácido araquidónico dos fosfolípidios da membrana<sup>8</sup>, e na supressão da síntese da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), responsável pela produção de prostaglandinas nos locais de lesão e inflamação dos tecidos<sup>9</sup>. Em adição aos efeitos na transcrição de genes, os glucocorticoides apresentam outros efeitos pós-transcrição, como a inibição da secreção de citocinas<sup>6</sup>.

Em suma, os glucocorticoides têm efeitos profundos nas funções celulares dos leucócitos e das células endoteliais, resultando numa menor capacidade dos leucócitos em aderir ao endotélio vascular e sair da circulação<sup>2</sup>. A entrada nos locais de infeção e lesão tecidual é prejudicada, resultando em supressão da resposta inflamatória<sup>2</sup>.

A corticoterapia sistémica está associada a um aumento no risco de infeção dependente da dose<sup>2</sup>. Doses inferiores a 1 mg/kg/dia de prednisolona em crianças ou inferiores a 40 mg/dia (ou equivalente) em adultos podem ser consideradas baixas a moderadas; doses superiores a 1 mg/kg/dia de prednisolona em crianças ou superiores a 40 mg/dia (ou equivalente) em adultos são consideradas elevadas<sup>2</sup> (Tabela 3). Com doses baixas a moderadas de corticoides, as respostas fagocíticas dos neutrófilos e as atividades bactericidas não parecem ser significativamente prejudicadas, embora em doses altas a função fagocítica possa ser inibida<sup>2</sup>. Os glucocorticoides também comprometem várias funções das células T; doses moderadas a altas induzem a apoptose destas células<sup>2</sup>.

As células B são menos afetadas e a produção de anticorpos é amplamente preservada, embora possa desenvolver-se um decréscimo leve a moderado de imunoglobulina (Ig) G em alguns doentes tratados com altas doses<sup>2</sup>.

Os doentes sob corticoterapia são frequentemente infetados por vírus (principalmente herpesvírus), bactérias (*Staphylococcus aureus* e outros) e fungos comuns (principalmente *Candida spp.*)<sup>2</sup>. A TB é uma preocupação em doentes que recebem doses moderadas a altas de glucocorticoides por períodos prolongados<sup>2</sup>. A reativação da infeção latente por *Strongyloides stercoralis* pode ocorrer, podendo levar a síndrome de hiperinfeção, que pode ser fatal; outras infeções helmínticas ou protozoárias são incomuns, exceto em áreas endémicas (por exemplo, *Plasmodium spp.*)<sup>2</sup>.

As infeções oportunistas são menos comuns, ocorrendo geralmente apenas em doentes com imunossupressão muito significativa, como corticoterapia prolongada, terapêutica concomitante com outros imunossupressores ou na presença de doença imunossupressora subjacente (por exemplo, neoplasia hematológica)<sup>2</sup>. A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PPj) está associada ao uso de glucocorticoides, quer na terapêutica crónica em doses moderadas quer na terapêutica de curto prazo com altas doses<sup>2</sup>. Ao contrário da terapêutica sistémica, os corticoides inalados e tópicos geralmente não estão implicados no aumento do risco de infeção<sup>2</sup>.

Estabelecem-se as seguintes recomendações:

- Para reduzir o risco de infeção, sempre que possível, os glucocorticoides devem ser administrados localmente (aplicação cutânea, administração intra-articular, via inalatória) e não sistemicamente<sup>2</sup>.

Tabela 2 – Terapêuticas imunomoduladoras/imunossupressoras e recomendações de gestão do risco de infeção

Categoria/Fármaco(s)	Rastreio TBIL	Rastreio VHB	Outras precauções
<b>Glucocorticoides</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Profilaxia anti-<i>Pneumocystis</i> se dose equivalente a <math>\geq 20</math> mg/dia de prednisolona durante <math>\geq 1</math> mês na presença de outra causa de imunodepressão</li> <li>Administração local sempre que possível</li> <li>Preferir preparações de ação curta administradas em dias alternados</li> </ul>
<b>Metotrexato (MTX)</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não iniciar MTX na presença de infeção bacteriana ativa, infeção fúngica grave, TB, TBIL não tratada ou infeção ativa por VVZ</li> <li>Na presença de infeção de gravidade moderada, suspender MTX até à conclusão do tratamento e até à resolução dos sintomas</li> <li>Na presença de infeção bacteriana grave, suspender MTX até à conclusão do tratamento, retorno dos marcadores inflamatórios aos níveis basais e resolução dos sintomas; considerar administração EV de ácido fólico no estádio inicial da infeção</li> </ul>
<b>Azatioprina (AZA) 6-mercaptopurina (6-MP)</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na presença de infeção, decisão individualizada acerca da descontinuação</li> </ul>
<b>Cladribina</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nos doentes com <math>&lt; 200</math> linfócitos/<math>\mu\text{L}</math>, profilaxia de HZ</li> <li>Se linfócitos <math>&gt; 200/\mu\text{L}</math> mas <math>&lt; 500/\mu\text{L}</math>, monitorização de sinais e sintomas sugestivos de HZ</li> </ul>
<b>Fumarato de dimetilo</b>	Considerar <sup>†</sup>	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vigilância clínica de sinais/sintomas neurológicos em doentes com linfopenia grave prolongada (<math>&lt; 500</math> linfócitos/<math>\mu\text{L}</math> por mais de 6 meses consecutivos), pelo risco aumentado de LMP</li> </ul>
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math> (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept)</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender, pelo menos temporariamente, na presença de infeção grave</li> </ul>
<b>Anti-IL-1 (anakinra, canakinumab, gevokizumab, rilonacept)</b>	Recomendado	Não estritamente necessário	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decisão cuidadosa sobre a descontinuação do fármaco em caso de infeção</li> <li>Interrupção abrupta pode induzir <i>flare</i> da patologia subjacente</li> <li>Considerar avaliação básica do <i>status</i> imunológico (quantificação de subpopulações linfocitárias e medição dos níveis séricos de imunoglobulina e atividade do complemento) antes de iniciar</li> </ul>
<b>Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab)</b>	Não estritamente necessário	Não estritamente necessário	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhuma estratégia de prevenção específica é recomendada</li> <li>Vigilância clínica contínua</li> </ul>
<b>Anti-IL-6 (tocilizumab, siltuximab)</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar avaliação básica do <i>status</i> imunológico (quantificação de subpopulações linfocitárias e medição dos níveis séricos de imunoglobulina e atividade do complemento) antes de iniciar</li> <li>Vigilância clínica contínua</li> </ul>
<b>Anti-IL-12/23 (ustekinumab)</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhuma estratégia de prevenção específica é recomendada</li> </ul>
<b>Anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab)</b>	Recomendado	Não estritamente necessário	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento do risco de infeção por <i>Candida</i> (a maioria limitada a envolvimento mucocutâneo ligeiro a moderado, não requerendo interrupção do fármaco)</li> </ul>
<b>Anti-IgE (omalizumab)</b>	Não estritamente necessário	Não estritamente necessário	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento do risco de infeção parasitária ligeira a moderada</li> <li>Rastreio de infeção por geohelmintras antes do início da terapêutica em doentes de alto risco (migrantes de áreas endémicas e residentes de áreas não endémicas com permanência prolongada em áreas endémicas)</li> <li>Rastreio seriado durante o curso da terapêutica em doentes de alto risco por exposição contínua</li> </ul>
<b>Anti-C5 (eculizumab)</b>	Não estritamente necessário	Não estritamente necessário	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento acentuado do risco de infeção por <i>Neisseria spp.</i></li> <li>Vacinação meningocócica (MenACWY e MenB) pelo menos 2-4 semanas antes do início de eculizumab, com doses de reforço se a terapêutica for mantida</li> <li>Quimioprofilaxia meningocócica durante pelo menos 4 semanas após a conclusão da vacinação ou até à documentação de títulos protetores de anticorpos; continuar quimioprofilaxia em doentes previamente imunocomprometidos, com descontinuação 4 semanas após a última dose de eculizumab</li> <li>Rastreio de infeção gonocócica em doentes com comportamentos sexuais de risco e seus parceiros</li> <li>Vacinação pneumocócica e Hib antes de iniciar eculizumab</li> </ul>

<b>Anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab)</b>	Não recomendado <sup>¶</sup>	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar profilaxia anti-<i>Pneumocystis</i> de acordo com a doença subjacente e terapêuticas concomitantes</li> </ul>
<b>Anti-CD52 (alemtuzumab)</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administrar profilaxia anti-<i>Pneumocystis</i> durante todo o tratamento</li> <li>Nos doentes com EM, administrar profilaxia anti-herpesvírus a partir do 1º dia de cada ciclo de tratamento e continuar por pelo menos 2 meses ou, alternativamente, até que a contagem de células T CD4<sup>+</sup> recupere para <math>\geq 200/\mu\text{L}</math></li> <li>Em doentes do sexo feminino, rastreio de VPH previamente ao início de alemtuzumab e posteriormente anual; considerar vacina contra VPH nas doentes não vacinadas</li> <li>Aconselhar sobre medidas higiénicas e de segurança alimentar adequadas para redução do risco de listeriose ou toxoplasmose em doentes seronegativos para <i>Toxoplasma</i></li> </ul>
<b>Anti-PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, atezolizumab)</b>	Recomendado	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Risco potencial de SIRI com “desmascaramento” de infeções latentes</li> <li>Profilaxia anti-<i>Pneumocystis</i> recomendada em doentes que desenvolvem irAEs com necessidade de corticoterapia na dose de prednisolona <math>\geq 20</math> mg/dia (ou equivalente) durante <math>\geq 4</math> semanas</li> </ul>
<b>Anti-integrinas-<math>\alpha</math> (natalizumab, vedolizumab, efalizumab)</b>	Considerar <sup>†</sup>	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testar anticorpos IgG anti-VJC antes de iniciar tratamento com natalizumab; retestar a cada 6 meses após o 1º ano de tratamento em doentes seronegativos para VJC e seropositivos para VJC com índice de anticorpos IgG <math>\leq 1,5</math></li> <li>Considerar interromper natalizumab em doentes com alto risco de LMP (serologia anti-VJC positiva com índice de anticorpos IgG <math>&gt; 1,5</math>; <math>\geq 48</math> meses de tratamento)</li> <li>Se LMP induzida por natalizumab, descontinuação precoce do fármaco e plasmaferese/ imunoadsorção</li> <li>Pode ser considerada profilaxia com (val)aciclovir em doentes tratados com natalizumab em conjunto com outros agentes imunossupressores (por exemplo, tratamento prolongado com corticosteroides em altas doses) ou de acordo com historial clínico de lesões herpéticas recorrentes</li> </ul>
<b>Anti-S1P (fingolimod)</b>	Considerar <sup>†</sup>	Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode considerar-se profilaxia antivírica para herpesvírus com (val)aciclovir em doentes selecionados com fatores de risco adicionais (por exemplo, terapêutica prolongada com corticosteroides em alta dose)</li> </ul>

<sup>†</sup> Considerar rastreio de TBIL em doentes originários de países com alta endemicidade ou com risco elevado.

<sup>¶</sup> Rastreio não indicado, excetuando se na presença de outros critérios (usuário de drogas EV, originário de país com alta endemicidade).

EV, endovenosa; HZ, herpes zoster; IL, interleucinas; irAEs, eventos adversos imunomediados (*immune-related adverse events*); LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva; PD-1, proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death protein 1*); PD-L1, ligante de morte celular programada 1 (*programmed death-ligand 1*); S1P, esfingosina-1-fosfato; SIRI, síndrome de reconstituição imunológica; TB, tuberculose; TBIL, tuberculose – infeção latente; TNF, fator de necrose tumoral; VHB, vírus da hepatite B; VJC, vírus John Cunningham; VPH, vírus do papiloma humano; VVZ, vírus varicela-zoster.

▪ O risco de infeção também pode ser significativamente reduzido pelo uso de preparações de ação curta (como a prednisolona) administradas em dias alternados <sup>10</sup>.

▪ Os doentes sob dose de glucocorticoide equivalente a  $\geq 20$  mg/dia de prednisolona durante  $\geq 1$  mês que também apresentem outra causa de imunodepressão (por exemplo, certas neoplasias hematológicas ou um segundo medicamento imunossupressor) devem receber profilaxia de PPj <sup>11-13</sup>.

▪ Na maioria dos doentes cronicamente tratados com doses baixas a moderadas de corticoides, a resposta às vacinas encontra-se preservada, embora os títulos possam estar reduzidos em alguns indivíduos <sup>2</sup>. A resposta pode, contudo, não ser adequada em doentes sob ciclos prolongados de altas doses de corticoides, que estejam gravemente doentes, que apresentem doenças malignas ou imediatamente após transplantes <sup>2</sup>. Para fins de resposta imune a vacinas, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) considera os seguintes limites acima dos quais as respostas a vacinas podem encontrar-se suprimidas: prednisolona  $\geq 2$  mg/kg (ou equivalente) ou  $\geq 20$  mg/dia em doentes com peso  $> 10$  kg, durante  $\geq 14$  dias consecutivos <sup>14</sup>.

Por esse motivo, quando possível, é preferível aguardar até que seja efetuada transição para doses mais baixas de glucocorticoides ou interrupção completa da terapêutica antes da sua administração <sup>2</sup>.

▪ As vacinas vivas devem ser evitadas nos doentes sob corticoterapia em dose mais elevada. Podem ser administradas a doentes corticotratados (desde que não haja outras contraindicações, como imunodeficiência grave) nas seguintes condições: terapêutica de curto prazo (por exemplo, menos de 14 dias); dose baixa a moderada ( $< 20$  mg/dia de prednisolona ou equivalente ou  $< 2$  mg/kg/dia na criança); tratamento de longo prazo em dias alternados com preparações de curta ação; doses fisiológicas de manutenção (terapêutica de reposição); terapêutica tópica, inalada ou administrada em injeção intra-articular <sup>14</sup>. Em doentes sob terapêutica em altas doses, mesmo se ciclos curtos ( $\leq 14$  dias), a vacinação de vírus vivos deve ser adiada por pelo menos um mês após a descontinuação <sup>14</sup>, podendo necessitar de adiamento por mais tempo (por exemplo, no caso de pulsos de metilprednisolona), e devendo ser sujeita a avaliação caso a caso.

Tabela 3 – Comparação de preparações de corticoides sistémicos

Fármaco	Dose equivalente (mg)	Atividade anti-inflamatória comparativamente à hidrocortisona	Duração de ação (horas)
Acetato de cortisona	25	0.8	8-12
Hidrocortisona	20	1	8-12
Deflazacort	6	ND	<12
Prednisona	5	4	12-36
Prednisolona	5	4	12-36
Metilprednisolona	4	5	12-36
Triamcinolona	4	5	12-36
Dexametasona	0.75	30	36-72
Betametasona	0.6	30	36-72
Budesonida *	0.375 *	ND *	ND *

\* Por via oral, apresenta elevado efeito anti-inflamatório tóxico, com baixa biodisponibilidade sistémica (10-15%). ND, não disponível.

### 3.1.2. Citostáticos

#### 3.1.2.1. Antimetabólitos

##### 3.1.2.1.1. Análogos do ácido fólico: Metotrexato

O metotrexato (MTX) é um antimetabolito do folato que inibe a síntese, a reparação e a replicação celular do ADN. É um agente imunomodulador altamente eficaz, constituindo a terapêutica basilar no tratamento da artrite reumatoide (AR) e uma opção terapêutica primária em muitas outras patologias inflamatórias e reumáticas<sup>15</sup>. Nas doses utilizadas na AR, o MTX não é significativamente imunossupressor<sup>16</sup>.

A mielossupressão é o principal efeito adverso limitante de dose de MTX, mas é pouco frequente nos doentes sob terapêutica em baixa dose (neste caso, é mais provável na presença de doença renal ou se o MTX for tomado diariamente em vez de semanalmente)<sup>17</sup>. O MTX também pode afetar a atividade das células T nas doses semanais usadas no tratamento de doenças reumáticas<sup>18,19</sup>.

Contudo, na esmagadora maioria dos doentes, o MTX não está associado a infeções oportunistas, a não ser que seja utilizado em associação a outras *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARD), corticoides ou agentes biológicos<sup>17</sup>. Estudos observacionais sobre o uso de MTX e risco de infeção apresentam resultados inconsistentes – enquanto alguns estudos não demonstraram associação<sup>20-24</sup>, outros relataram um risco aumentado<sup>25-31</sup>. Foram relatados alguns casos de PPJ<sup>32,33</sup>. Uma revisão sistemática e meta-análise de 2019 que avaliou o risco de infeção da terapêutica com MTX observou um ligeiro aumento no risco de infeção na AR (risco relativo 1,25, com significância estatística), mas não nas outras doenças inflamatórias reumáticas, sem aumento do risco de infeções graves<sup>15</sup>.

Com base na evidência disponível, estabelecem-se as seguintes recomendações:

- Não iniciar MTX na presença de infeção bacteriana ativa, infeção fúngica grave, TB, TBIL não tratada ou infeção ativa por VVZ<sup>34</sup>.
- Em doentes que desenvolvam infeções de gravidade ligeira durante a terapêutica, continuar MTX<sup>35</sup>. Em doentes com infeções de gravidade moderada, suspender MTX até à conclusão do tratamento e até à resolução dos sintomas<sup>35</sup>. Para infeções bacterianas graves (por exemplo, com necessidade de internamento ou antibioterapia endovenosa), suspender MTX até à conclusão do tratamento, retorno dos marcadores inflamatórios aos níveis basais e resolução dos sintomas<sup>35</sup>. Na infeção grave, especialmente na presença de

desidratação e insuficiência renal, também deve ser considerada a administração endovenosa de ácido folínico no estágio inicial da infeção<sup>35</sup>.

- As vacinas vivas estão geralmente contraindicadas<sup>36</sup>; a vacina contra VVZ pode ser considerada no doente sob terapêutica de longo prazo com dose de MTX  $\leq 0.4$  mg/kg/semana<sup>36</sup>.

- Se ocorrer exposição significativa a VVZ e IgG VVZ negativa, continuar MTX e administrar Ig VVZ o mais brevemente possível após o contacto<sup>35</sup>.

- Os doentes com herpes zoster (HZ) não complicado devem ser tratados com antivíricos orais, mantendo MTX. No caso de zoster grave/disseminado, administrar terapêutica antivírica endovenosa, suspendendo MTX por pelo menos 5 a 10 dias após o início<sup>35</sup>.

##### 3.1.2.1.2. Análogos das purinas (tiopurinas): azatioprina, 6-mercaptopurina e cladribina

Os análogos das purinas (tiopurinas) constituem um dos pilares do tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) desde há várias décadas. Os agentes mais usados são a azatioprina (AZA) e a 6-mercaptopurina (6-MP). A AZA sofre metabolização para MP, um antagonista da purina que age como falso metabólito e é incorporado no ADN e ARN, inibindo a sua síntese.

A cladribina é um análogo da desoxiadenosina cuja fosforilação na forma ativa ocorre particularmente nos linfócitos, causando depleção dos linfócitos B e T e células NK. É utilizada no tratamento da esclerose múltipla (EM).

As infeções ocorrem em até 9% dos doentes sob AZA<sup>37</sup>. As infeções bacterianas geralmente ocorrem na presença de leucopenia<sup>37</sup>. As tiopurinas, devido ao seu efeito na apoptose linfocitária, podem ter uma predileção particular para causar infeção por patógenos víricos, como CMV, VVZ ou EBV<sup>38</sup>. De facto, estima-se que as infeções víricas, especialmente herpes zoster, ocorram em até 6% dos doentes<sup>37</sup>. Pode também ocorrer reativação de hepatites víricas<sup>37</sup>.

Em relação à terapêutica com AZA:

- Dado que a mononucleose num doente sob tiopurina pode estar associada a ligeiro aumento de risco de doença linfoproliferativa, a infeção aguda por EBV justifica a interrupção temporária da tiopurina<sup>37</sup>. Alguns especialistas sugerem o rastreio de seropositividade para EBV nos candidatos a tratamento com tiopurina<sup>39</sup>, mas como a maioria dos indivíduos terá infeção primária por EBV no final da

adolescência ou no início da idade adulta, esta análise será particularmente relevante nos adolescentes. Porém, não há consenso sobre se as tiopurinas devem ser evitadas em doentes que não tiveram infeção primária por EBV<sup>37</sup>. Em doentes que desenvolvam infeção ativa por EBV, a tiopurina deve ser interrompida até que a infeção esteja resolvida, se possível<sup>37</sup>.

- Não existem recomendações estabelecidas acerca da descontinuação de AZA na presença de outras infeções, pelo que essa decisão deve ser tomada caso a caso, dependendo da gravidade da infeção, comorbilidades e terapêuticas concomitantes.

- As vacinas vivas estão geralmente contraindicadas<sup>36</sup>; a vacina contra VVZ pode ser considerada no doente sob terapêutica de longo prazo com dose de AZA  $\leq 3$  mg/kg/dia<sup>36</sup>.

Em relação à terapêutica com cladribina:

- Pela sua associação a risco elevado de HZ<sup>40</sup>, nos doentes sob cladribina recomenda-se a administração concomitante de profilaxia antivírica nos doentes com  $< 200$  linfócitos/ $\mu$ L. Se a contagem de linfócitos for  $> 200/\mu$ L mas  $< 500/\mu$ L, recomenda-se monitorização de sinais e sintomas sugestivos de infeção<sup>41</sup>.

### 3.1.2.2. Micofenolato de mofetil

O micofenolato de mofetil (MMF) é um inibidor da inosina monofosfato desidrogenase que inibe a síntese de guanosina. Como os linfócitos T e B dependem dessa via para a proliferação, o MMF exibe efeito citostático nos linfócitos T e B.

Não há estudos de grande dimensão sobre a incidência de infeção em doentes com doença reumatológica tratados com MMF; os estudos existentes, pela sua dimensão, não permitem generalizações<sup>42</sup>.

Nos doentes submetidos a transplantes de órgãos sólidos tratados com MMF, observou-se uma maior incidência de herpes zoster e de doença por CMV<sup>42</sup>. Há relatos de casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)<sup>42</sup>. Quanto à infeção por *P. jirovecii*, postula-se que o MMF exerça um efeito protetor contra este agente<sup>42</sup>.

### 3.1.3. Inibidores da calcineurina: ciclosporina

A ciclosporina é um inibidor da calcineurina; através da inibição da produção e libertação de IL-2, bloqueia a ativação de linfócitos T em repouso. Além de regimes pós-transplante, a ciclosporina é também utilizada na psoríase e na AR graves.

Contudo, devido aos vários possíveis efeitos adversos graves, a ciclosporina não é usada em tratamentos de longo prazo de psoríase ou AR; tem um papel importante, no entanto, como fármaco de ação rápida na doença grave e recalcitrante e nas crises agudas<sup>43</sup>. Também pode ser usado como terapêutica de transição para um tratamento de longo prazo mais seguro<sup>43</sup>.

Um estudo prospetivo multicêntrico que comparou o risco de infeção na psoríase moderada/grave tratada com imunossuppressores tradicionais vs. terapêuticas biológicas concluiu que existe um risco relativo aumentado de infeção nos doentes tratados com ciclosporina; de todos os fármacos testados (MTX, acitretina, ciclosporina, adalimumab, infliximab, ustekinumab), a ciclosporina foi o único que apresentou um aumento significativo do risco de infeções graves em comparação com o MTX (risco relativo 3,12)<sup>44</sup>.

### 3.1.4. Ácido 5-aminossalicílico (mesalazina) e derivados (sulfassalazina)

O ácido 5-aminossalicílico (5-ASA; mesalazina ou mesalamina) é o componente ativo da sulfassalazina. Embora

o mecanismo preciso responsável pela eficácia clínica dos compostos de 5-ASA não seja conhecido, acredita-se que atuam topicamente e não de forma sistémica. Foram propostos vários mecanismos: inibição da síntese de citocinas (como IL-1, IL-2, IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e NF-kB), inibição da síntese de prostaglandina e leucotrienos, eliminação de radicais livres, comprometimento da adesão e função leucocitária e atividade imunossupressora através do bloqueio da síntese de ADN linfocitário e da progressão do ciclo celular, impedindo a expansão clonal de potenciais populações de células T e células B patogénicas<sup>45</sup>.

### 3.1.4. Derivados do ácido fumárico

#### 3.1.4.1. Fumarato de dimetilo

O fumarato de dimetilo é um fármaco oral usado no tratamento da EM que atenua a atividade das células Th1 e Th17, diminuindo a libertação de citocinas pro-inflamatórias<sup>46</sup>.

O uso deste fármaco está associado a queda da contagem de linfócitos em cerca de 30% durante o primeiro ano de tratamento, sobretudo à custa da redução na contagem de células CD8<sup>+</sup>, estabilizando após esse período<sup>47</sup>. Até 6% dos doentes podem ter linfopenias graves ( $< 500/\mu$ L)<sup>48,49</sup>.

De uma forma geral, o uso de fumarato de dimetilo não está associado a risco infecioso elevado. No entanto, há relatos de casos de LMP em doentes com linfopenia moderada a grave<sup>50-52</sup>.

A EMA estabelece que<sup>52</sup>:

- Em todos os doentes que vão iniciar tratamento com fumarato de dimetilo deve ser excluída infeção ativa ou latente por VIH, VHB e vírus da hepatite C (VHC) e deve ser feita ressonância magnética cerebral para exclusão de LMP em doentes com história de tratamentos prévios com fármacos que aumentem esse risco;

- Deve ser realizado controlo de hemograma a cada três meses durante o tratamento, devendo o fármaco ser suspenso em doentes com contagens linfocitárias  $< 500/\mu$ L por mais de seis meses consecutivos;

- Se o tratamento for continuado apesar de linfopenia prolongada grave, estes doentes devem ser considerados como tendo risco aumentado de LMP e devem ser monitorizados e questionados relativamente à presença de sinais e sintomas de disfunção neurológica *de novo*.

### 3.2. Terapêuticas biológicas

Podem estabelecer-se três categorias principais de terapêuticas biológicas:

- Os modificadores de resposta biológica, que são agentes que não visam diretamente as células cancerígenas, mas que exercem um efeito estimulante no sistema imunológico para as combater<sup>1</sup>. Os modificadores da resposta biológica incluem interferões exógenos, interleucinas (IL) ou fatores estimuladores de colónias, bem como agentes imunomoduladores inespecíficos (como bacilo de Calmette-Guérin (BCG) ou levamisol)<sup>1</sup>.

- As terapias genéticas, que manipulam genes de várias formas (substituições de genes defeituosos, simulação de resposta imune contra as células cancerígenas, sensibilização de tecidos cancerígenos à quimioterapia (QT) e radioterapia convencionais, bloqueio de mecanismos antiapoptóticos, entre outras)<sup>1</sup>.

- As terapêuticas-alvo, que são a abordagem biológica mais comum, não apenas nas neoplasias malignas, mas também nas patologias inflamatórias<sup>1</sup>. Têm a vantagem de direcionar a terapêutica para as células ou vias envolvidas na

fisiopatologia da doença, poupando tecidos normais e minimizando a ocorrência de eventos adversos. Podem atuar num número praticamente infinito de alvos, desde recetores da superfície celular a citocinas, imunoglobulinas, enzimas intracelulares ou até toxinas bacterianas<sup>1</sup>. As terapêuticas-alvo podem ser categorizadas em duas classes farmacológicas principais: anticorpos monoclonais (mAbs) e inibidores de enzimas de moléculas pequenas<sup>1</sup>.

O risco de infeção associado às terapêuticas biológicas encontra-se sumarizado nas Tabelas 4 e 5.

### 3.2.1. Terapêuticas-alvo

Os alvos destas terapêuticas (citocinas, mediadores imunossolúveis, moléculas ou recetores de superfície celular e componentes de cascatas de sinalização intracelular envolvidas na fisiopatologia da doença de base) são frequentemente elementos-chave em processos fisiológicos como a homeostase imune ou o controlo do ciclo celular<sup>1</sup>. O bloqueio destas vias de controlo das respostas imunológicas/inflamatórias pode resultar num compromisso da função imune, com risco consequente de infeção. As terapêuticas-alvo podem, assim, afetar a resposta à infeção aguda, mas também o controlo de infeções latentes ou crónicas<sup>1</sup>.

Mais ainda, apesar do seu alegado modo específico de ação, alguns destes fármacos têm ação fora do alvo em diferentes locais celulares, dificultando ainda mais a caracterização precisa do seu impacto na suscetibilidade do hospedeiro<sup>1</sup>.

O estado inflamatório subjacente presente em certas patologias pode ainda predispor à ativação de alguns agentes infecciosos (e.g., CMV via TNF- $\alpha$ ). Assim, o controlo da inflamação pelas terapêuticas-alvo teoricamente reduzirá a predisposição à infeção intrinsecamente relacionada à doença<sup>1</sup>. De facto, uma diminuição no risco absoluto de infeção ao longo do tempo pode ser observada em algumas coortes de doentes sob agentes anti-TNF- $\alpha$  pela melhoria do estado clínico e da atividade da doença<sup>1</sup>.

Apesar de a maioria das infeções graves sob estas terapêuticas ser similar às observadas na população geral, é evidente que alguns eventos específicos são mais prováveis de ocorrer sob certos agentes imunossuppressores ou de evoluir para uma forma mais grave de doença<sup>1</sup>.

Em razão da escassez de evidência relativa ao risco de infeção associado a estas terapêuticas, recomenda-se prudência mesmo se a evidência atual não demonstrar aumento do risco infeccioso<sup>1</sup>.

Tabela 4 – Terapêuticas biológicas e risco de infeção

Categoria/Fármaco(s)	Aumento do risco global de infeção	Risco aumentado de infeção por VVZ	Risco aumentado de rVHB	Risco aumentado de TB
Anti-TNF- $\alpha$ (infiximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept)	Possível	Resultados contraditórios	Sim	Sim
Anti-IL-1 (anakinra, canakinumab, gevokizumab, rilonacept)	Modesto/major (dependendo da população)	Não	Não	Incerto (risco teórico de progressão de TBIL)
Anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab)	Não	Não	Não	Não
Anti-IL-6 (tocilizumab, siltuximab)	Modesto	Sim	Sim	Sim
Anti-IL-12/23 (ustekinumab)	Minor	Sim (provavelmente baixo)	Sim (provavelmente baixo)	Incerto (risco teórico de progressão de TBIL)
Anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab)	Minor	Não	Não	Incerto (risco teórico de progressão de TBIL)
Anti-IgE (omalizumab)	Minor	Não	Não	Não
Anti-C5 (eculizumab)	Major para infeções por <i>Neisseria spp.</i>	Não	Não	Não
Anti-PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, atezolizumab)	Variável	Não	Risco de SIRI	Risco de SIRI
Anti-integrinas- $\alpha$ (natalizumab, vedolizumab, efalizumab)	Major	Não	ND	ND
Anti-S1P (fingolimod)	Ligeiro	Sim	ND	ND

IL, interleucinas; ND, não disponível; PD-1, proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death protein 1*); PD-L1, ligante de morte celular programada 1 (*programmed death-ligand 1*); rVHB, reativação da infeção por vírus da hepatite B; S1P, esfingosina-1-fosfato; SIRI, síndrome de reconstituição imunológica; TB, tuberculose; TBIL, tuberculose – infeção latente; TNF, fator de necrose tumoral; VVZ, vírus varicela-zoster.

Tabela 5 – Terapêuticas biológicas e risco de infeção (cont.)

Categoria	Fármaco(s)	Aumento do risco global de infeção	Risco de neutropenia	Risco de PPJ	Risco de infeção por VHS e VVZ	Risco de doença por CMV	Risco de rVHB	Outras infeções a considerar
Anti-CD20	Rituximab	Pelo menos moderado	Sim	Possível	ND *	ND	Sim	LMP, VHC, enterovírus
	Obinutuzumab	Pelo menos moderado	Potencial	ND *	ND *	ND	ND (provavelmente sim)	Enterovírus
	Ofatumumab	Pelo menos moderado	Sim	ND *	ND *	ND	Sim	ND
	Veltuzumab	Pelo menos moderado	Potencial	ND †	ND *	ND	ND (provavelmente sim)	ND
	Ocrelizumab	Pelo menos moderado	Potencial	ND *	Não	Não	ND (provavelmente sim)	LMP
Anti-CD52	Alemtuzumab	Major	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Infeções fúngicas invasivas, vírus BK, VJC, VPH, TB, listeriose, candidose

\* Considerar dependendo da doença de base e terapêuticas concomitantes.

† Possivelmente semelhante a rituximab.

CMV, citomegalovírus; LMP, leucoencefalopatia multifocal progressiva; ND, ausência de dados disponíveis; PPJ, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; rVHB, reativação da infeção por vírus da hepatite B; TB, tuberculose; VHC, vírus da hepatite C; VHS, vírus herpes simplex; VJC, vírus John Cunningham; VPH, vírus do papiloma humano; VVZ, vírus varicela-zoster.

### 3.2.1.1. Agentes anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab)

As atividades biológicas atribuídas ao TNF- $\alpha$  incluem a indução de citocinas pró-inflamatórias (como IL-1 e IL-6); o aumento da permeabilidade do endotélio e a expressão de moléculas de adesão por células endoteliais e leucócitos, estimulando a migração dos leucócitos; a ativação funcional de neutrófilos e eosinófilos; a indução de reagentes de fase aguda e outras proteínas hepáticas, bem como de enzimas degradadoras de tecidos produzidas por sinoviócitos e/ou condrócitos<sup>53</sup>. Os agentes direcionados ao TNF- $\alpha$  (ou seja, anti-TNF- $\alpha$ ) inibem estas atividades biológicas, ligando-se com alta afinidade à própria citocina ou bloqueando a ligação do TNF- $\alpha$  aos seus recetores (ambos ou apenas um, como é o caso do etanercept)<sup>53</sup>. *In vivo*, os agentes anti-TNF- $\alpha$  reduzem a infiltração de tecidos por células inflamatórias, bem como a expressão de moléculas de adesão celular e a degradação de tecidos<sup>53</sup>. No entanto, a relação mecanicista que liga esses efeitos ao impacto clínico exercido pelos agentes direcionados ao TNF permanece parcialmente desconhecida<sup>53</sup>.

O TNF- $\alpha$  está envolvido em várias respostas imunes adaptativas, incluindo formação de granulomas, desenvolvimento de fagossomas, ativação e diferenciação de macrófagos e resposta imune contra patógenos víricos<sup>53</sup>. Desempenha, ainda, um papel crítico na atração e ativação de células T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e  $\gamma/\delta$ , que por sua vez fortalecem a adesão das células T e a apresentação de antígenos e facilitam o recrutamento de células T e B<sup>53</sup>.

Como o *Mycobacterium tuberculosis* (MT) sobrevive dentro dos macrófagos em doentes com TBIL, os agentes anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab

pegol e etanercept) podem causar reativação ou disseminação desta micobactéria na forma de TB ativa.

Em teoria, os agentes anti-TNF- $\alpha$  também aumentariam a suscetibilidade a outros patógenos intracelulares, como bactérias (por exemplo, *Listeria monocytogenes* ou *Salmonella spp.*) e vírus (VHB, VVZ, VJC)<sup>53</sup>. O TNF- $\alpha$  não foi implicado na resposta imune inata contra patógenos bacterianos extracelulares<sup>53</sup>. Por outro lado, a terapia anti-TNF- $\alpha$  pode causar neutropenia, o que poderia levar à ocorrência de infeção fúngica invasiva<sup>53</sup>.

Independentemente dos riscos teóricos referidos, a evidência clínica e pré-clínica indica que:

- A terapêutica com estes agentes está associada a um aumento de 2 a 4 vezes no risco de TB ativa e outras patologias granulomatosas (principalmente por reativação de infeção latente)<sup>53</sup>;

- Os agentes anti-TNF- $\alpha$  podem aumentar o risco de outras infeções graves (bacterianas, fúngicas, oportunistas e certas infeções víricas)<sup>53</sup>;

- Os riscos associados de infeção parecem ser mais baixos com o etanercept do que com os outros agentes<sup>53</sup>.

Assim, o *ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts* (ESGICH) estabelece as seguintes recomendações:

- O impacto deletério de terapêuticas não biológicas anteriores ou concomitantes (por exemplo, dose cumulativa de corticosteroides) não deve ser negligenciado<sup>53</sup>.

- Não é expectável que haja benefício no uso de profilaxia antibacteriana, anti-*Pneumocystis* ou antifúngica, mas a terapêutica anti-TNF- $\alpha$  deve ser interrompida, pelo menos temporariamente, após a ocorrência de infeção grave, não devendo ser reiniciada até que a infeção seja tratada e



ocorra resposta clínica<sup>53</sup>.

- As vacinas contra vírus vivos podem estar contraindicadas, embora dados adicionais sejam necessários antes que recomendações definitivas possam ser estabelecidas<sup>53</sup>.

### 3.2.1.2. Agentes anti-interleucinas, anti-imunoglobulinas e anti-complemento

#### 3.2.1.2.1. Agentes anti-interleucina-1 (anakinra, canakinumab, gevokizumab, rilonacept)

A família da IL-1 compreende um total de 11 membros intimamente envolvidos na resposta inflamatória<sup>54</sup>. A IL-1a e a IL-1b, os componentes mais amplamente estudados, atuam como citocinas fortemente pró-inflamatórias (após ligação ao recetor de IL-1 (IL-1R) e a uma proteína acessória) para iniciar uma complexa cascata de sinalização intracelular<sup>54</sup>. A ativação da IL-1R conduz ao recrutamento de neutrófilos, produção de mediadores pró-inflamatórios e aparecimento de febre<sup>54</sup>. O bloqueio terapêutico da IL-1 tem sido objeto de desenvolvimento clínico desde há décadas, atendendo à implicação da família IL-1 (particularmente IL-1b) na patogénese de doenças autoimunes<sup>54</sup>.

A família de citocinas IL-1 são componentes-chave do sistema imunológico inato. O precursor da IL-1a é expresso em muitos tipos de células em indivíduos saudáveis, mas a síntese da forma precursora inativa da IL-1b (pro-IL-1b) é restrita principalmente a monócitos, macrófagos e células dendríticas<sup>54</sup>. A síntese de pro-IL-1b é estimulada em resposta a produtos microbianos e outras citocinas inflamatórias<sup>54</sup>.

Devido ao importante papel desempenhado pela via da IL-1 na proteção contra patógenos, existem preocupações teóricas sobre um risco aumentado de infeções graves ou oportunistas nos doentes submetidos ao bloqueio da IL-1, especialmente em tratamentos de longo prazo e em pediatria (indivíduos que frequentemente encontram patógenos pela primeira vez sem imunidade adaptativa)<sup>54</sup>. Modelos animais sugerem que a terapêutica direcionada à IL-1 levaria a uma maior suscetibilidade a TB<sup>54</sup>. Adicionalmente, foi demonstrado que, em granulomas pulmonares de doentes com TB pulmonar ativa, ocorre produção de IL-1b<sup>54</sup>.

Assim, à luz da evidência disponível até à data, o ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações:

- A terapêutica com agentes direcionados à IL-1 está associada a um aumento moderado no risco de infeção, geralmente de gravidade leve a moderada, entre crianças e adultos com doenças autoimunes e autoinflamatórias<sup>54</sup>.

- O risco de infeção grave e com risco de vida parece aumentar em doentes idosos com comorbilidades (como diabetes) que recebem agentes anti-IL-1<sup>54</sup>.

- Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à ocorrência de infeção<sup>54</sup>. A decisão de descontinuar a terapêutica anti-IL-1 em caso de infeção ativa deve ser tomada caso a caso por um médico experiente, dado que a interrupção abrupta pode induzir surto da doença subjacente<sup>54</sup>.

- Recomenda-se a administração de vacinas inativadas apropriadas à idade (incluindo *Pneumococcus* e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)), especialmente em crianças pequenas em tratamento prolongado com anti-IL-1<sup>54</sup>. As vacinas de vírus vivos podem estar contraindicadas pela(s) doença(s) subjacente(s)<sup>54</sup>.

- Como certas imunodeficiências primárias (por exemplo, imunodeficiência comum variável) podem manifestar-se clinicamente como fenómenos autoimunes ou autoinflamatórios, parece aconselhável a realização de avaliação básica do status imunológico (quantificação de

subpopulações linfocitárias e medição dos níveis séricos de imunoglobulina e atividade do complemento) antes de iniciar agentes anti-IL-1<sup>54</sup>.

#### 3.2.1.2.2. Agentes anti-interleucina-5 (mepolizumab, reslizumab)

Anteriormente denominada fator de diferenciação de eosinófilos, a IL-5 é uma glicoproteína caracterizada pela sua capacidade de apoiar o crescimento e a diferenciação de eosinófilos e, em menor extensão, de células B<sup>54</sup>. Assim, pensa-se que a IL-5 seja crítica na etiopatogenia de doenças alérgicas e patologias mediadas por eosinófilos<sup>54</sup>.

Dado que a eosinofilia é uma característica distintiva de algumas infeções por parasitas e protozoários, o papel crítico exibido pela IL-5 na sobrevivência e funcionalidade dos eosinófilos representaria uma preocupação pelo menos teórica sobre o risco eventual destas infeções nos doentes sob agentes anti-IL-5. No entanto, a chamada "hipótese de higiene" postula uma associação inversa entre o desenvolvimento de patologias alérgicas ou autoimunes e infeções crónicas (portanto, infeções helmínticas seriam improváveis a priori nos doentes com patologias para as quais os agentes direcionados à IL-5 estão atualmente aprovados)<sup>54</sup>.

O ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações:

- Embora possa ser teoricamente esperado um aumento da suscetibilidade à infeção por helmintas, à luz dos dados clínicos disponíveis, a terapêutica com agentes anti-IL-5 não parece aumentar o risco de infeção<sup>54</sup>.

- Nenhuma estratégia de prevenção específica é recomendada, embora a vigilância clínica contínua seja aconselhável (exposição limitada a estes medicamentos até ao momento)<sup>54</sup>.

#### 3.2.1.2.3. Agentes anti-interleucina-6 (tocilizumab, siltuximab)

A IL-6 foi descoberta há mais de três décadas como uma citocina pleomórfica crucial na inflamação, regulação imunológica e regeneração tecidual<sup>54</sup>.

O tocilizumab apresenta um rápido início de ação, levando a reduções de marcadores inflamatórios, particularmente dos níveis de proteína C reativa (PCR) nas primeiras 1-2 semanas de tratamento<sup>54</sup>. Esta célere supressão da inflamação foi associada à descrição de episódios graves e até fatais de infeção bacteriana com marcadores clínicos (febre) ou laboratoriais (PCR) mínimos em alguns relatos de casos<sup>54</sup>.

Estudos *ex vivo* e modelos geneticamente manipulados apoiam o papel da IL-6 no desenvolvimento de respostas imunocompetentes a patógenos bacterianos, víricos ou fúngicos<sup>54</sup>. De particular importância é o paralelismo com os distúrbios primários de imunodeficiência por anticorpos contra a IL-6, que envolvem uma maior suscetibilidade a microrganismos como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus intermedius*<sup>54</sup>.

Perante a evidência científica atualmente disponível, o ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações:

- O tratamento com agentes anti-IL-6 ou anti-IL-6R está associado a um aumento no risco de infeção semelhante ao observado com outras DMARD biológicas (por exemplo, agentes anti-TNF- $\alpha$ )<sup>54</sup>.

- Algumas vacinas de vírus vivos podem estar contraindicadas, embora dados adicionais sejam necessários antes que recomendações definitivas possam ser estabelecidas<sup>54</sup>.

- Como certas imunodeficiências primárias (por exemplo, imunodeficiência comum variável) podem manifestar-se clinicamente como fenómenos autoimunes, parece aconselhável realizar uma avaliação básica do status imunológico (isto é, quantificação de subpopulações linfocitárias e medição dos níveis séricos de imunoglobulina e atividade do complemento) antes de iniciar agentes anti-IL-6 ou anti-IL-6R<sup>54</sup>.

- Aconselha-se vigilância clínica contínua, atendendo a que os mecanismos subjacentes à suscetibilidade à infeção ainda são pouco compreendidos e a que a exposição a estes medicamentos é limitada até ao momento<sup>54</sup>.

#### 3.2.1.2.4. Agentes anti-interleucina-12/23 (ustekinumab)

O ustekinumab tem como alvo a subunidade p40 partilhada pela IL-12 e pela IL-23. Tanto a IL-12 como a IL-23 são produzidas principalmente por macrófagos e células dendríticas e exercem papéis relevantes no desenvolvimento da resposta imune inata e adaptativa<sup>54</sup>.

A IL-12 aumenta a atividade citotóxica das células *natural killer* (NK), o que aumenta drasticamente a produção de interferão- $\gamma$ <sup>54</sup>. A IL-12 é também crucial na indução da polarização Th1 das células T CD4<sup>+</sup><sup>54</sup>. Por conseguinte, é expectável que a abolição das funções efetoras da IL-12 confira maior suscetibilidade a patógenos intracelulares<sup>54</sup>. Tal pode ser exemplificado pela suscetibilidade mendeliana a infeções por micobactérias (MSMD), uma doença rara que resulta num défice de imunidade dependente de IL-12 e interferão- $\gamma$ <sup>54</sup>.

A IL-23 é responsável pela diferenciação e manutenção da população de células Th1, podendo, teoricamente, hipotetizar-se um risco aumentado de infeção fúngica em doentes tratados com ustekinumab<sup>54</sup>.

O ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações relativamente à terapêutica com ustekinumab, à luz da evidência científica disponível por ora:

- A terapêutica com ustekinumab não parece estar associada a um aumento significativo no risco de infeção<sup>54</sup>.
- Algumas vacinas de vírus vivos podem estar contraindicadas em doentes sob ustekinumab, embora dados adicionais sejam necessários antes que recomendações definitivas possam ser estabelecidas<sup>54</sup>.

#### 3.2.1.2.5. Agentes anti-interleucina-17 (secukinumab, ixecizumab, brodalumab)

Múltiplas funções foram descritas para a IL-17A, como granulopoiese e quimiotaxia de neutrófilos<sup>54</sup>. Em adição aos seus efeitos pró-inflamatórios, a IL-17A desempenha também um papel central na expressão de genes associados à psoríase, resultando na ativação de queratinócitos, que por sua vez produz proliferação celular, expressão de quimiocinas e posterior recrutamento de células imunitárias<sup>54</sup>. No cenário da artrite reumatoide, a IL-17A (e, em menor grau, a IL-17F) aprimora a expressão de receptores de citocinas pelas células sinoviais e contribui para a migração celular, expressão de genes de quimiocinas e invasão de sinoviócitos<sup>54</sup>. Além das células Th17, outras fontes de IL-17A incluem as células T CD8<sup>+</sup> e  $\gamma\delta$ , as células NK, os mastócitos e os neutrófilos<sup>54</sup>.

As implicações clínicas do bloqueio terapêutico da IL-17A podem ser antecipadas a partir do fenótipo observado em certas imunodeficiências primárias que resultam de mutações nos genes que codificam a IL-17A, IL-17F ou IL-17RA ou do desenvolvimento de autoanticorpos anti-IL-17 (poliendocrinopatia autoimune tipo 1)<sup>54</sup>. Estes doentes têm maior suscetibilidade a infeções mucocutâneas por *Candida*, que podem apresentar um curso persistente ou recorrente;

raramente, ocorrem formas disseminadas ou invasivas<sup>54</sup>. Contudo, nenhuma mutação no gene IL17A foi, até ao momento, associada a imunodeficiência sistêmica, parecendo que a IL-17A não desempenhará um papel significativo na imunidade sistêmica (ao contrário, por exemplo, do TNF- $\alpha$ )<sup>54</sup>. Ademais, o papel exibido pelas citocinas da IL-17 contra outros patógenos parece ser amplamente redundante<sup>54</sup>.

O ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações em relação à terapêutica anti-IL-17:

- Considerando os dados disponíveis, a terapêutica com anti-IL-17 está associada a um ligeiro aumento no risco de infeção, geralmente de gravidade ligeira a moderada<sup>54</sup>.

- O risco de infeções por *Candida* encontra-se aumentado (parecendo ser um pouco superior para brodalumab e ixecizumab do que secukinumab), a maioria limitada a envolvimento mucocutâneo leve a moderado, com resposta a terapêutica antifúngica oral ou tópica, e não requerendo a interrupção do medicamento<sup>54</sup>.

#### 3.2.1.2.6. Agentes anti-imunoglobulina E (omalizumab)

Ao inibir a ligação da IgE livre ao seu recetor na superfície dos mastócitos e basófilos, o omalizumab reduz a libertação de mediadores no início das respostas alérgicas<sup>54</sup>.

O papel desempenhado pela IgE na resposta imune contra parasitas suscita preocupações teóricas sobre a suscetibilidade potencialmente aumentada a infeções parasitárias em doentes sob omalizumab<sup>54</sup>. A contribuição precisa da IgE específica para helmintas no desenvolvimento e manutenção da imunidade antiparasitária protetora ainda não é totalmente compreendida, particularmente atendendo à multiplicidade de mecanismos imunes inatos e adaptativos desencadeados por esses patógenos<sup>54</sup>. Por outro lado, o omalizumab não altera significativamente o padrão de expressão intracelular de Th1 ou citocinas pró-inflamatórias nas células T circulantes, o que indicaria um impacto menor na imunidade contra patógenos oportunistas intracelulares<sup>54</sup>.

O ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações relativamente à terapêutica com agentes anti-IgE:

- A evidência sugere que a terapêutica com estes agentes pode estar associada a um aumento modesto no risco de infeção parasitária (a maioria de gravidade ligeira a moderada), principalmente devido a geohelmintas<sup>54</sup>. Esta complicação deve ser particularmente esperada nos migrantes de áreas endémicas e nos viajantes regressados que passaram longos períodos nestas áreas<sup>54</sup>.

- O rastreio de infeção por geohelmintas (incluindo exame convencional de fezes e vigilância específica para *Strongyloides stercoralis*) deve ser realizado na avaliação pré-tratamento<sup>54</sup>. Em casos positivos, deve ser administrado tratamento antiparasitário específico antes de iniciar omalizumab<sup>54</sup>.

- Em migrantes provenientes de áreas endémicas específicas, o rastreio pré-tratamento pode ser estendido a certas infeções sistêmicas por helmintas geograficamente restritas (filariose ou schistosomíase), embora não haja evidência de suscetibilidade aumentada a estas infeções induzida por omalizumab<sup>54</sup>.

- Uma abordagem alternativa poderá ser baseada na administração empírica de anti-helmínticos de amplo espectro (albendazol em adição a ivermectina) a doentes provenientes de áreas endémicas, embora a relação custo-efetividade desta estratégia pareça questionável e deva ser equilibrada com o risco de possíveis eventos adversos (por exemplo, encefalopatia induzida por ivermectina em indivíduos com elevada microfilaremia de *Loa loa*)<sup>54</sup>.

- É improvável que o rastreio seriado de geohelmintas durante o curso da terapêutica com omalizumab traga benefícios adicionais, exceto em doentes de alto risco contínuo de infeções potencialmente graves (nomeadamente estrongiloidiase) devido à exposição contínua (residentes de longa duração em áreas endémicas)<sup>54</sup>.
- Nenhum benefício adicional é esperado do rastreio de rotina pré-tratamento em residentes de países não endémicos ou indivíduos com exposição de curto prazo (por exemplo, viagens turísticas para áreas endémicas), devido ao seu risco muito baixo de infeção por helmintas<sup>54</sup>.

### 3.2.1.2.7. Agentes anti-complemento (eculizumab)

O eculizumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a proteína C5 do complemento. Bloqueia a formação da C5 convertase e a sua subsequente clivagem na anafilatoxina C5a (com efeitos pró-trombóticos e pró-inflamatórios potentes) e C5b, evitando a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), também denominado complexo terminal do complemento (C5b-C9)<sup>54</sup>. O MAC desempenha um papel fundamental na hemólise mediada pelo complemento e na morte extracelular de agentes bacterianos, especialmente do género *Neisseria*<sup>54</sup>.

A inibição do MAC resulta num défice de atividade bactericida pelo complemento<sup>54</sup>. No entanto, infeções invasivas por organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* tipo b raramente são observadas durante a terapêutica com eculizumab, provavelmente devido à presença de função eficaz do complemento a montante e opsonização<sup>54</sup>. Portanto, o impacto da deficiência de C5b-C9 no risco de infeção é restrito principalmente a um aumento notável na suscetibilidade a *Neisseria spp.*<sup>54</sup>.

Perante a evidência científica atualmente disponível, o ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações relativamente ao tratamento com eculizumab:

- A terapêutica com este agente está associada a um risco acentuadamente aumentado de infeção por *Neisseria spp.*, na forma de doença meningocócica invasiva ou, em menor grau, de infeção gonocócica disseminada. Por esse motivo, o eculizumab é contra-indicado em doentes sem vacinação meningocócica adequada<sup>54</sup>.
- A vacinação meningocócica deve ser administrada pelo menos 2-4 semanas antes do início de eculizumab (ou o mais brevemente possível, se a terapêutica for urgente)<sup>54</sup>. O regime deve incluir 2 doses de vacina conjugada tetravalente (MenACWY), separadas por pelo menos 8 semanas, e imunização simultânea com vacina do serogrupo B (MenB), em 2 doses separadas por pelo menos um mês<sup>54</sup>. Devem administrar-se doses de reforço de MenACWY a cada 5 anos se a terapêutica com eculizumab for mantida, e doses de reforço de MenB aos 12 meses após o esquema inicial e posteriormente a cada 2-3 anos<sup>54</sup>.
- Após a conclusão do regime de imunização ou até documentação de títulos de anticorpos protetores (se possível), deve ser administrada profilaxia antibiótica (por exemplo, ciprofloxacina, 500 mg/dia) durante pelo menos 4 semanas<sup>54</sup>. A continuação da quimioprofilaxia durante toda a duração da terapêutica com eculizumab deve ser fortemente considerada em doentes previamente imunocomprometidos (por exemplo, recetores de transplante), nos quais a resposta humoral deficitária pode conferir proteção insuficiente após a vacinação<sup>54</sup>. Nesses casos, a descontinuação da quimioprofilaxia pode ser considerada após 4 semanas da última dose de eculizumab ou, idealmente, ser guiada pela

normalização dos níveis de CH50 e pela clearance do fármaco<sup>54</sup>.

- A utilidade clínica da monitorização dos títulos séricos de anticorpos bactericidas como substitutos para proteção contra a doença meningocócica invasiva permanece incerta, embora essa estratégia possa ajudar a orientar a indicação para reforço de vacina e prolongamento de quimioprofilaxia<sup>54</sup>. Uma estratégia possível é monitorizar títulos de IgG bactericidas serogrupo-específicos a cada 6 meses<sup>54</sup>.
- Recomenda-se monitorização rigorosa da ocorrência de sintomas ou sinais sugestivos de infeção por *Neisseria* mesmo nos doentes vacinados, uma vez que foram relatados casos de doença meningocócica invasiva apesar da vacinação prévia adequada e/ou quimioprofilaxia<sup>54</sup>.
- Os doentes com comportamentos sexuais de risco e os seus parceiros devem receber aconselhamento e rastreio de infeção gonocócica antes do início e durante o curso da terapêutica com eculizumab<sup>54</sup>.
- Embora o risco de infeção seja claramente mais baixo para outras bactérias encapsuladas, os doentes não vacinados devem ser imunizados contra *S. pneumoniae* e *H. influenzae* tipo b<sup>54</sup>.
- Como o papel do complemento na prevenção e clearance de patógenos bacterianos, víricos e fúngicos não encapsulados é pouco compreendido, nenhuma recomendação pode ser feita sobre o benefício potencial do uso de profilaxia antivírica, anti-*Pneumocystis* ou antifúngica<sup>54</sup>.

### 3.2.1.3. Agentes contra antigénios de superfície de células linfóides

#### 3.2.1.3.1. Agentes anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, 90Y-ibritumomab tiuxetan, 131I-tositumomab, obinutuzumab, ocaratuzumab e ublituximab)

Os anticorpos monoclonais anti-CD20 constituem uma família de agentes de terapêutica-alvo utilizados principalmente no tratamento de neoplasias malignas de células B CD20-positivas, bem como num número crescente de doenças autoimunes agressivas<sup>55</sup>.

O CD20 é expresso principalmente em células B normais e malignas, iniciando-se na fase pré-B e aumentando progressivamente a sua concentração até ao estágio maduro<sup>55</sup>. Como nem os precursores das células B nem as células plasmáticas expressam CD20, a ação dos anticorpos monoclonais anti-CD20 não prejudica de forma imediata a produção de imunoglobulina<sup>55</sup>. No entanto, a hipogamaglobulinemia (HGG) pode ocorrer posteriormente com o aumento dos cursos de terapêutica, que geralmente são necessários em doenças recorrentes-remitentes<sup>55</sup>. O impacto clínico da HGG induzida por terapêutica anti-CD20 permanece incerto, mas estudos clínicos recentes destacam que, após vários cursos de anticorpos monoclonais anti-CD20, indivíduos com doenças autoimunes podem desenvolver uma condição clínica semelhante à imunodeficiência comum variável, com um grau de HGG diretamente associado à taxa de infeção<sup>55</sup>.

Além da produção de anticorpos, as células B desempenham um papel central na ativação das células T (através da apresentação de antigénios e libertação de citocinas)<sup>55</sup>. Evidência significativa sugere que a depleção de células B exerce um impacto prejudicial na indução, manutenção e ativação da imunidade mediada por células<sup>55</sup>. Além disso, cerca de 3-5% das células T humanas expressam CD20 (células T CD3<sup>+</sup> CD20<sup>+</sup>), cuja função natural ainda não é clara<sup>55</sup>.

Enfatiza-se, ainda, o efeito da terapêutica anti-CD20 nas células imunológicas não linfóides. Em 10-33% dos doentes,

ocorre neutropenia grave (grau 3-4) <sup>55</sup>. Embora o uso concomitante de quimioterapia possa ter algum papel, a neutropenia grave também é observada em doentes que recebem estes fármacos em monoterapia <sup>55</sup>. Em particular, uma neutropenia de início tardio (1-5 meses após o final da terapêutica) foi amplamente descrita com rituximab (5-15% dos doentes tratados), embora estudos preliminares sugiram que também possa estar associada ao ofatumumab e obinutuzumab <sup>55</sup>. Esta neutropenia pode persistir por meses e resolver espontaneamente, mas em alguns casos evolui para uma forma persistente com resposta pobre ou apenas transitória à terapêutica com fator estimulador de colónias de granulócitos <sup>55</sup>.

Perante a evidência científica atualmente disponível, o ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações em relação à terapêutica com agentes anti-CD20:

- A infeção é o efeito adverso não hematológico mais comum da terapêutica anti-CD20 <sup>55</sup>. Estes fármacos associam-se a um aumento pelo menos moderado do risco de infeção, incluindo infeção respiratória grave, reativação de VHB e, em menor grau, reativação de VHC e infeção por VVZ <sup>55</sup>. O risco de infeção deve ser avaliado individualmente, considerando também as comorbilidades do doente e a administração concomitante de outros agentes imunossupressores (podendo este último fator tornar o risco de infeção grave inaceitavelmente alto) <sup>55</sup>.

- Existem poucos dados sobre o impacto clínico das citopenias associadas aos anticorpos monoclonais anti-CD20 mais recentes (como ocrelizumab ou obinutuzumab) <sup>55</sup>.

- A evidência atual sugere que a adição de rituximab à QT convencional não está associada a um risco aumentado de PPj em comparação com a QT isoladamente; portanto, a profilaxia anti-*Pneumocystis* em doentes tratados com rituximab deve ser considerada apenas naqueles que também recebem outras terapêuticas com risco aumentado de PPj, incluindo corticosteroides <sup>55</sup>.

- Não existem dados sobre a segurança e eficácia de vacinas de vírus vivos em doentes sob anti-CD20 – assim, estas vacinas não devem ser fornecidas até pelo menos 6 meses após a conclusão do agente anti-CD20 <sup>55</sup>.

### 3.2.1.3.2. Agentes anti-CD52 (alemtuzumab)

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao CD52 e conduz à lise de células-alvo por meio de citotoxicidade dependente de complemento e/ou citotoxicidade dependente de anticorpos e mediada por células <sup>55</sup>.

O CD52 é expresso na maioria dos linfócitos maduros (mas não nas células plasmáticas), monócitos, macrófagos, células epiteliais e tímócitos <sup>55</sup>. O alemtuzumab induz grave depleção de linfócitos do sangue periférico (células T e B, especialmente CD4<sup>+</sup>), sendo este efeito mais profundo e duradouro com infusões repetidas <sup>55</sup>. Atendendo ao impacto notável no subconjunto de células T CD4<sup>+</sup>, o risco esperado de infeção é semelhante ao espectro observado na infeção avançada por VIH, com maior incidência de infeções oportunistas clássicas (por exemplo, infeções por herpesvírus, PPj ou micobacterioses) <sup>55</sup>. Mesmo com as doses mais baixas de alemtuzumab utilizadas na EM, verificam-se contagens diminuídas de células T CD4<sup>+</sup> (<200/μL) com persistência durante meses após a conclusão da terapêutica <sup>55</sup>.

O ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações:

- A terapêutica com alemtuzumab está associada a um aumento major no risco de infeção, com um espectro de

síndromes e agentes causadores típicos dos défices quantitativos graves das células T (semelhantes à infeção VIH avançada) <sup>55</sup>. Este risco é dependente do regime posológico (que depende, por sua vez, da indicação subjacente), terapêuticas imunossupressoras adicionais e estratégias profiláticas aplicadas <sup>55</sup>.

- Deve ser administrada profilaxia anti-*Pneumocystis* durante todo o curso da terapêutica com alemtuzumab <sup>55</sup>.

- Nos doentes sob alemtuzumab para neoplasias hematológicas, devem aplicar-se estratégias de prevenção de doença por CMV (profilaxia antivírica ou terapêutica de antecipação orientada pela deteção de ADN do CMV ou baseada em sintomas) aos doentes seropositivos para CMV <sup>55</sup>. Nos doentes sob alemtuzumab para EM estas recomendações não se aplicam.

- Deve administrar-se profilaxia anti-herpesvírus (VHS ou VVZ) <sup>55</sup>. Os doentes com EM devem receber profilaxia anti-herpesvírus a partir do primeiro dia de cada ciclo de tratamento e continuar por pelo menos 2 meses ou, alternativamente, até que a contagem de células T CD4<sup>+</sup> no sangue periférico recupere para ≥200/μL <sup>55</sup>.

- Em doentes do sexo feminino, recomenda-se rastreio de vírus do papiloma humano (VPH) previamente ao início de alemtuzumab e posteriormente com frequência anual <sup>55</sup>. Nas doentes não vacinadas, deve considerar-se a realização de vacinação contra VPH, principalmente em mulheres até 45 anos de idade.

- Também deve ser fornecido aconselhamento sobre medidas higiénicas e de segurança alimentar adequadas que possam reduzir o risco de listeriose (por exemplo, evitar leite não pasteurizado e seus produtos, carne crua ou malcozida) ou toxoplasmose em doentes seronegativos para *Toxoplasma* (por exemplo, evitar alimentos crus ou carne malcozida e contato com fezes de gatos) <sup>55</sup>.

### 3.2.1.4. Inibidores de checkpoints imunológicos

#### 3.2.1.4.1. Inibidores da PD-1 (pembrolizumab) e da PD-L1 (atezolizumab)

A PD-1 é um recetor de superfície que inibe a atividade das células T nos tecidos periféricos. É expressa principalmente em células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> ativadas, mas também em células B, monócitos, células NK e células dendríticas <sup>56</sup>. O envolvimento da PD-1 por qualquer um dos seus ligantes, PD-1L ou PD-2L, resulta numa profunda inibição das funções efetoras das células T CD8<sup>+</sup>. A PD-1L pode ser expressa na superfície de células tumorais <sup>56</sup>. O bloqueio da PD-1 pelo pembrolizumab ou atezolizumab impede esta inibição e restaura a imunidade anti-tumoral <sup>56</sup>.

Estes fármacos encontram-se aprovados para o tratamento de várias neoplasias. Recentemente, o pembrolizumab foi utilizado em alguns casos de LMP – em 11 relatos de casos, seis apresentaram evolução favorável, um exibiu estabilização clínica e quatro evoluíram desfavoravelmente <sup>57-60</sup>.

Ao promover a função das células T efetoras, não é expectável que a terapêutica com pembrolizumab ou atezolizumab aumente o risco intrínseco de infeção. No entanto, os eventos adversos imunomediados (irAEs – *immune-related adverse events*), frequentes nesta terapêutica, podem exigir imunossupressão adicional com corticosteroides e/ou agentes anti-TNF, com conseqüente risco acrescido de infeção <sup>56</sup>.

Considerando a evidência científica atualmente disponível, o ESGICH estabelece as seguintes conclusões e recomendações:

- Os inibidores da PD-1 ou PD-L1 não parecem aumentar de forma independente o risco de infeção, embora

possam causar uma constelação de irAEs que pode exigir imunossupressão adicional que, por sua vez, poderá aumentar o risco de infeção<sup>56</sup>.

- A profilaxia anti-*Pneumocystis* é recomendada para doentes que desenvolvem irAEs com necessidade de corticoterapia na dose de prednisolona  $\geq 20$  mg/dia (ou equivalente) durante pelo menos 4 semanas<sup>56</sup>.

- Devido à eventual necessidade de imunossupressão adicional (pelos irAEs), o rastreio convencional de infeções crónicas (latentes), como TB/TBIL, VHB ou VHC, é aconselhável antes de iniciar o tratamento com inibidores da PD-1/PD-L1<sup>56</sup>.

### 3.2.1.5. Inibidores de moléculas de adesão celular

#### 3.2.1.5.1. Inibidores das integrinas- $\alpha$ (natalizumab, vedolizumab, efalizumab)

As integrinas são uma família de heterodímeros transmembranares que, após interação com ligantes/contrarrecetores endoteliais, desempenham um papel crucial na cascata de adesão de leucócitos.

A molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) é um recetor de integrina localizado nas células endoteliais que se liga à integrina  $\alpha 4\beta 1$  (expressa na superfície de praticamente todos os leucócitos) para promover a adesão de leucócitos<sup>56</sup>. Essa interação molecular é necessária para que os linfócitos entrem no sistema nervoso central (SNC)<sup>56</sup>. O natalizumab bloqueia a translocação de leucócitos que expressam a integrina  $\alpha 4\beta 1$  através da barreira hematoencefálica e é aprovado para o tratamento da esclerose múltipla recorrente-remitente<sup>56</sup>.

O vedolizumab visa seletivamente a integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que se liga a outra molécula para mediar as células T localizadas na lâmina própria do intestino delgado<sup>56</sup>.

O efalizumab foi aprovado para o tratamento de psoríase, mas mais tarde retirado do mercado devido ao risco inaceitavelmente alto de LMP<sup>56</sup>.

O único impacto na suscetibilidade à infeção descrito em doentes sob natalizumab e efalizumab é o desenvolvimento de LMP<sup>56</sup>. Vários subtipos de células mononucleares expressam  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha 4\beta 7$  na sua superfície e, portanto, a sua migração para o SNC é inibida; tal conduz a uma diminuição na proporção de células T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> e na contagem de células plasmáticas de células B e CD138<sup>+</sup> no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no número de células dendríticas e células T CD4<sup>+</sup> nos espaços perivasculares cerebrais<sup>56</sup>. Devido ao seu modo de ação mais seletivo na integrina  $\alpha 4\beta 7$ , nenhuma alteração no número e na distribuição de linfócitos no LCR foi descrita com vedolizumab<sup>56</sup>.

Não obstante, o risco de reativação de TB em doentes tratados com natalizumab provavelmente será intermédio entre os anticorpos monoclonais anti-CD20 e o alemtuzumab ou teriflunomida<sup>61</sup>. Como o natalizumab impede a migração de linfócitos, poderá plausivelmente afetar o controlo imunológico da TB (como ocorre com o VJC)<sup>61</sup>.

Assim, estabelecem-se as seguintes conclusões e recomendações:

- A terapêutica com natalizumab ou efalizumab está associada a um aumento maior no risco de LMP<sup>56</sup>. Até ao momento, nenhum caso foi descrito em doentes sob vedolizumab<sup>56</sup>.

- Os fatores de risco para LMP induzida por natalizumab incluem o status serológico para VJC pré-tratamento (e índice de IgG anti-VJC), história de imunossupressão e duração do tratamento com natalizumab<sup>56</sup>.

- Recomenda-se testar IgG anti-VJC antes de iniciar o tratamento com natalizumab<sup>56</sup>. Os doentes seronegativos para VJC devem ser testados novamente a cada 6 meses

após o primeiro ano de tratamento; os doentes seropositivos para VJC com um índice de IgG  $\leq 1,5$  também devem ser retestados a cada 6 meses<sup>56</sup>.

- A decisão de interromper o natalizumab em doentes com alto risco de LMP (serologia anti-VJC positiva com um índice de IgG  $> 1,5$  e duração da terapêutica de 48 meses ou mais) é difícil e deve ser partilhada pelo especialista em EM e pelo doente<sup>56</sup>.

- O tratamento da LMP induzida por natalizumab inclui a descontinuação precoce do fármaco e a sua clearance através de plasmáfereze ou imunoadsorção<sup>56</sup>.

- A profilaxia com aciclovir ou valaciclovir pode ser considerada em doentes tratados com natalizumab em conjunto com outros agentes imunossupressores (por exemplo, tratamento prolongado com corticosteroides em altas doses) ou de acordo com historial clínico de lesões herpéticas recorrentes<sup>61</sup>.

- Considerar rastreio de TBIL em doentes com alto risco epidemiológico de infeção ou com outros fatores de risco para reativação<sup>61</sup>.

#### 3.2.1.5.2. Moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato (fingolimod)

O fingolimod atua como agonista de quatro dos cinco recetores da esfingosina-1-fosfato (S1P) – S1PR1, S1PR3, S1PR4 e S1PR5 – presentes na superfície de linfócitos, células endoteliais, oligodendrócitos e células NK<sup>56</sup>. A S1P desempenha um papel instrumental na libertação de linfócitos de tecidos linfáticos secundários, particularmente dos gânglios linfáticos<sup>56</sup>. Por regulação negativa do recetor S1P, a administração oral de fingolimod resulta na acumulação de linfócitos nos tecidos linfáticos secundários e induz linfopenia no sangue periférico<sup>56</sup>. Embora o fingolimod possa também levar a uma diminuição acentuada das células B e a uma leve diminuição da contagem de células NK, o efeito nas populações de células T é muito mais profundo<sup>56</sup>.

Embora o uso deste agente resulte em linfopenia sustentada, o risco de infeção não é proporcional às contagens sanguíneas periféricas, e a monitorização das subpopulações de células T parece não ter utilidade clínica<sup>56</sup>. Hipoteticamente, tal pode ser explicado por duas razões: primeiro, a depleção de linfócitos do sangue periférico está associada a um aumento relativo na contagem de linfócitos nos tecidos linfáticos; segundo, o número de células T com memória efetora circulante permanece inalterado<sup>56</sup>.

Perante a evidência atualmente disponível, apresentam-se as seguintes conclusões e recomendações:

- A terapêutica com fingolimod está associada a um ligeiro aumento no risco de infeção, principalmente por herpesvírus<sup>56</sup>.

- O fingolimod induz linfopenia periférica profunda e sustentada, embora reversível, afetando principalmente os subconjuntos de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup><sup>56</sup>. A monitorização da contagem de linfócitos totais e das subpopulações de células T não está recomendado, dado que estes parâmetros não parecem relacionar-se com o risco de infeção<sup>56</sup>.

- Considerar rastreio de TBIL em doentes com alto risco epidemiológico de infeção ou com outros fatores de risco para reativação, atendendo ao efeito do fingolimod no sequestro de linfócitos no tecido linfóide, podendo plausivelmente aumentar o risco de reativação de TB<sup>61</sup>.

- Não é recomendada profilaxia antivírica, antifúngica ou antibacteriana para doentes sob monoterapia com fingolimod. No entanto, pode ser considerada profilaxia com aciclovir ou valaciclovir em doentes tratados com fingolimod em conjunto com outros agentes imunossupressores (por exemplo, tratamento prolongado com corticoides em altas doses)<sup>56</sup>.

## 4. IMUNIZAÇÕES

A vacinação como estratégia de prevenção de infeção tem um papel essencial em indivíduos imunodeprimidos. No entanto, alguns doentes não são capazes de gerar uma resposta imunológica eficaz à imunização e algumas vacinas possuem contraindicações em contexto de imunossupressão<sup>62</sup>.

### 4.1. Normas gerais

Se possível e nas situações em que a depressão do sistema imunitário é planeada, as vacinas devem ser idealmente administradas previamente ao início da imunossupressão<sup>36</sup>.

As vacinas inativadas devem ser administradas pelo menos 2 semanas antes do início da imunossupressão<sup>36</sup>.

As vacinas vivas devem ser administradas pelo menos 4 semanas antes do início da imunossupressão e devem ser evitadas durante as primeiras 2 semanas após o seu início<sup>36</sup>. O tempo de duração da imunossupressão varia de acordo com o fármaco (Tabela 6)<sup>63,64</sup>, pelo que o *timing* de administração das vacinas vivas após a suspensão do agente imunomodulador deve ser avaliado caso a caso.

Tabela 6 – Duração mínima da imunossupressão de acordo com o fármaco

Fármaco imunossupressor	Duração da imunossupressão
Ácido micofenólico	5 dias
Alemtuzumab	Superior a 1 ano
Azatioprina	2 meses
Ciclosporina	7 dias
Corticoterapia em alta dose em indivíduos com esclerose múltipla	3 meses
Etanercept	1 mês
Infliximab, adalimumab, golimumab, cetolizumab	3 meses
Metotrexato	1 mês
Prednisolona	1 mês
Rituximab	1 ano
Tacrolimus	3 dias

### 4.2. Esquemas vacinais e principais indicações

#### a) Programa nacional de vacinação

Todos os indivíduos imunodeprimidos devem possuir o PNV atualizado, de acordo com as normas de Direção-Geral da Saúde (DGS)<sup>65</sup>. Recomendam-se diferentes esquemas vacinais, em função da idade e do estado vacinal prévio; esquemas vacinais específicos estão indicados para diferentes grupos de risco ou situações particulares (Tabela 7).

#### b) Vacina contra a gripe

Existem várias formulações da vacina contra a infeção pelo vírus Influenza (incluindo vacinas vivas atenuadas intranasais e vacinas inativadas). Em Portugal, estão geralmente disponíveis formulações da vacina inativada tetravalente.

Uma dose única da vacina deve ser administrada por via intramuscular anualmente, idealmente antes do início da atividade do vírus na comunidade – final de outubro no hemisfério norte e final de abril no hemisfério sul<sup>36,66</sup>. Não é

necessário repetir a vacina em viajantes que a tenham recebido na altura apropriada no outono ou inverno anterior<sup>36,66</sup>.

A vacina está recomendada para todos os indivíduos com idade superior a 6 meses, particularmente nos que pertencem a grupos prioritários, como idosos ( $\geq 65$  anos), doentes crónicos e imunodeprimidos, grávidas e profissionais de saúde<sup>36,66</sup>.

Em imunodeprimidos, está recomendada a vacinação anual com a vacina inativada; a vacina viva atenuada está contraindicada<sup>36,66</sup>.

#### c) Vacinação antipneumocócica

*Streptococcus pneumoniae* é a principal causa de pneumonia bacteriana a nível mundial, sendo também causadora de meningite, bacteriemia e otite média aguda. Estas infeções estão associadas a uma elevada morbimortalidade.

A vacina está indicada para adultos com fatores de risco para doença pneumocócica ou com risco para infeções graves e de mau prognóstico<sup>36,67,68</sup>. Além disso, integra o plano vacinal em idade pediátrica de muitos países<sup>36,67,68</sup>.

Existem dois tipos de vacinas:

- Vacina conjugada – composta por polissacarídeos da cápsula da bactéria, ligados a uma proteína; estimulam o sistema imunitário, com erradicação da colonização na nasofaringe; é a vacina mais apropriada para crianças; existem várias formulações disponíveis, incluindo a Prevenar 13<sup>®</sup> (que protege contra 13 diferentes serotipos capsulares) e a Prevenar 7<sup>®</sup><sup>36,67,68</sup>.

- Vacina polissacarídea – compostas por polissacarídeos parcialmente purificados; a Pneumovax 23<sup>®</sup> (que protege contra 23 serotipos) é a formulação mais usada<sup>36,67,68</sup>.

A Prevenar 13<sup>®</sup> deve ser administrada por via intramuscular, mas a Pneumovax 23<sup>®</sup> pode ser administrada por via intramuscular ou subcutânea.

O esquema de vacinação antipneumocócica e o tipo de vacinas recomendado varia de acordo com a idade, comorbilidades e estado de imunossupressão<sup>36,67,68</sup>.

- Nos imunocompetentes e com risco de infeção grave (cardiopatia, doença pulmonar crónica, doença hepática crónica, diabetes mellitus não controlada, tabagismo e etilismo) está apenas recomendada uma dose única de Pneumovax 23<sup>®</sup><sup>67,68</sup>.

- Nos indivíduos imunodeprimidos, está recomendada a administração de ambos os tipos de vacina<sup>36,67,68</sup> – Prevenar 13<sup>®</sup> e Pneumovax 23<sup>®</sup>. Neste grupo estão incluídos todos os indivíduos com alteração da função esplénica (asplenia ou doença falciforme), infeção por VIH, doença renal crónica, neoplasia hematológica ou disseminada (metastizada ou sob quimioterapia), transplante de órgão, imunossupressão iatrogénica (incluindo corticoterapia prolongada e radiação) e imunodeficiências congénitas ou adquiridas<sup>36,67-69</sup>. Indivíduos com antecedentes de doença pneumocócica invasiva também têm indicação para a administração de ambos os tipos de vacina, uma vez que a infeção por um serotipo não protege contra outros<sup>36,67-69</sup>. Assim, deve ser administrada uma dose de Prevenar 13<sup>®</sup>, seguida de uma dose de Pneumovax 23<sup>®</sup> após 6-12 meses (mínimo 8 semanas)<sup>36,67-69</sup>. Nos doentes que já receberam uma dose de Pneumovax 23<sup>®</sup> previamente, a Prevenar 13<sup>®</sup> deve ser administrada pelo menos 1 ano após a última dose de Pneumovax 23<sup>®</sup><sup>36,67-69</sup>.

As recomendações para revacinação variam de acordo os autores. A revacinação com a Prevenar 13<sup>®</sup> não está indicada<sup>70</sup>. A resposta vacinal à Pneumovax 23<sup>®</sup> vai diminuindo com o

Tabela 7 – Principais vacinas administradas em contexto de imunomodulação, suas indicações e esquemas de administração

Vacina	Indicações	Esquema de administração
<b>Vacina contra a gripe</b>	Grupos prioritários: idosos ( $\geq 65$ anos); doentes crónicos; imunodeprimidos; grávidas; profissionais de saúde.	Via IM, dose única anual, antes do início da atividade do vírus na comunidade.
<b>Vacinas antipneumocócicas</b>	História de DPI e indivíduos com fatores de risco para doença pneumocócica ou com risco para infeções graves e de mau prognóstico: idosos ( $\geq 65$ anos); cardiopatia; doença pulmonar crónica; doença renal crónica; doença hepática crónica; diabetes mellitus não controlada; tabagismo; etilismo; asplenia; doença falciforme; infeção por VIH; neoplasia hematológica ou disseminada; transplante de órgão; imunossupressão iatrogénica (incluindo corticoterapia prolongada e radiação); imunodeficiência congénita ou adquirida.	Prevenar 13 <sup>®</sup> (conjugada): via IM. Pneumovax 23 <sup>®</sup> (polissacarídea): via IM/SC. Imunocompetentes e com risco para doença pneumocócica: dose única de Pneumovax 23 <sup>®</sup> . Pode ser considerada a administração de uma dose de Pneumovax 23 <sup>®</sup> a cada 10 anos, se existir risco muito elevado de DPI. Imunodeprimidos ou com história de DPI: dose única de Prevenar 13 <sup>®</sup> , seguida de uma dose de Pneumovax 23 <sup>®</sup> após 6-12 meses (mínimo 8 semanas). Os CDC propõem a revacinação com apenas uma dose de Pneumovax 23 <sup>®</sup> 5 anos após a primeira; outros autores recomendam a revacinação a cada 5-7 anos em indivíduos com asplenia, fístula de líquor e implantes cocleares e a cada 5-10 anos em imunodeprimidos por outras causas.
<b>Vacina contra VHB</b>	Imunocomprometidos ou candidatos a imunossupressão não imunizados ao abrigo do PNV (sem história vacinal ou com anti-HBs <10 mIU/mL).	Via IM, esquema de 3 doses *: Esquema normal: 0, 1 e 6 meses; Esquema acelerado: 0, 1 e 2 meses + 12 meses (reforço); Esquema superacelerado: 0, 7 e 21 dias + 12 meses (reforço).
<b>Vacina contra VHA</b>	Imunocomprometidos ou candidatos a imunossupressão em risco de contrair infeção por VHA; viajantes para áreas endémicas; pertencentes a comunidades onde ocorra um surto; HSH; doença hepática crónica.	Via IM, esquema de 2 doses: Havrix <sup>®</sup> : 0, 6-12 meses; VAQTA <sup>®</sup> : 0, 6-18 meses. Imunocomprometido e viagem em <2 semanas para zona endémica: 1 <sup>ª</sup> dose da vacina deve ser administrada com 1 dose de Ig VHA.
<b>Vacina contra VHA e VHB</b>	Indivíduos com >18 anos, imunocomprometidos ou candidatos a imunossupressão e em risco de infeção pelos vírus da hepatite A e hepatite B.	Via IM, esquema de 3 doses: Esquema normal: 0, 1 e 6 meses; Esquema acelerado: 0, 7 e 21 dias + 12 meses (reforço).
<b>Vacinas contra <i>N. meningitidis</i></b>	Indivíduos em risco de doença meningocócica invasiva: esplenectomizados/hipoesplenismo; défice congénito de complemento; terapêutica com inibidores do complemento (eculizumab).  Estudantes universitários que moram em residências, viajantes ou residentes em áreas onde a doença meningocócica é endémica ou hiperendémica, indivíduos em risco durante um surto na comunidade, recrutas militares ou microbiologistas expostos a <i>N. meningitidis</i>  Indivíduos em risco durante um surto na comunidade por <i>N. meningitidis</i> do grupo B	Vacina contra <i>N. meningitidis</i> do grupo B: Via IM, esquema de 2 doses separadas de $\geq 1$ mês, com 1 dose de reforço 1 ano após a conclusão da vacinação primária e doses de reforço subsequentes a cada 2-3 anos <sup>†</sup> . Vacina contra <i>N. meningitidis</i> ACW <sub>135</sub> Y: Via IM, esquema de 2 doses separadas por $\geq 8$ semanas, com 1 dose de reforço a cada 5 anos <sup>†</sup> .  Vacina contra <i>N. meningitidis</i> ACW <sub>135</sub> Y: Via IM, dose única, com 1 dose de reforço a cada 5 anos se se mantiver o risco.  Vacina contra <i>N. meningitidis</i> do grupo B: Via IM, esquema de 2 doses separadas de $\geq 1$ mês.
<b>Vacina contra VPH</b>	Indivíduos sexualmente ativos e candidatos a imunossupressão, não imunizados.	Via IM, esquema de 3 doses: 0, 2 e 6 meses.
<b>VASPR</b>	Indivíduos candidatos a imunossupressão não imunizados.	Via IM, esquema de 2 doses separadas de, pelo menos, 28 dias <sup>‡</sup> .
<b>Vacina contra a varicela</b>	Imunocompetentes <sup>§</sup> que vão iniciar imunossupressão e sem contato prévio com VVZ.	Via IM, esquema de 2 doses administradas com, pelo menos, 4 semanas de intervalo <sup>‡</sup> .
<b>Vacina contra reativação do VVZ</b>	Zostavax <sup>®</sup> (vacina viva atenuada): indivíduos com >60 anos e contato prévio com VVZ que irão iniciar imunossupressão; indivíduos entre os 50-59 anos se risco elevado de reativação de VVZ após início de imunossupressão). Shingrix <sup>®</sup> (vacina inativada recombinante): indivíduos com >50 anos e contato prévio com VVZ, imunocomprometidos ou que irão iniciar imunossupressão.	Zostavax <sup>®</sup> : Via IM ou SC, dose única <sup>‡</sup> . Shingrix <sup>®</sup> : Via IM, esquema de 2 doses separadas de, pelo menos, 2 a 6 meses.

\* Avaliar título de anticorpo HBs 1-2 meses após a 3<sup>ª</sup> dose: se anti-HBs <10 mIU/mL, pode realizar-se esquema alternativo com o dobro da dose (40 µg), mantendo o esquema temporal.<sup>†</sup> A vacinação deverá ser administrada 2-4 semanas antes da esplenectomia ou início do eculizumab.<sup>‡</sup> O esquema deve estar completo pelo menos 4 semanas antes do início da imunossupressão.<sup>§</sup> Pode considerar-se em indivíduos com défices ligeiros de imunidade (défice primário de complemento ou doença granulomatosa crónica).

DPI, doença pneumocócica invasiva; IM, intramuscular; HSH, homens que praticam sexo com homens; SC, subcutânea; VASPR, vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola; VHA, vírus da hepatite A; VHB, vírus da hepatite B; VPH, vírus do papiloma humano.

tempo, pelo que a revacinação está recomendada em determinadas situações:

- Em imunocompetentes, a revacinação não está geralmente indicada. No entanto, em indivíduos com risco mais elevado (idade superior a 65 anos, condições crónicas que predispõem para a infeção e antecedentes de doença pneumocócica invasiva) pode ser considerada a administração de uma dose a cada 10 anos<sup>71</sup>. Todos os adultos com mais de 65 anos têm indicação para a administração de Pneumovax 23<sup>®</sup>, independentemente do esquema de vacinação prévio (desde que se cumpra um mínimo de 5 anos entre doses)<sup>67,68</sup>.

- A revacinação está recomendada nos imunodeprimidos. Os CDC propõem a revacinação com apenas uma dose de Pneumovax 23<sup>®</sup> 5 anos após a primeira<sup>67,68</sup>. Outros autores recomendam a revacinação a cada 5-7 anos em indivíduos com asplenia, fistula de líquido e implantes cocleares. Em imunodeprimidos por outras causas, pode considerar-se a revacinação com Pneumovax 23<sup>®</sup> a cada 5-10 anos<sup>71</sup>.

#### d) Vacina contra o vírus da hepatite B

A vacinação é a estratégia mais eficaz na prevenção da infeção por VHB<sup>36</sup>. Vários países, incluindo Portugal, adotaram uma estratégia de vacinação universal para o VHB, com esquema primário constituído por três doses de vacina (0, 1-2 e 6 meses). No nosso país, existe uma vacina monovalente constituída pelo antígeno de superfície do VHB (Engerix<sup>®</sup>) e existe uma vacina combinada que protege da infeção por VHB e VHA (Twinrix<sup>®</sup>).

Considera-se que, após um curso de 3 doses de vacina contra VHB, a presença de títulos do anticorpo HBs  $\geq 10$  mIU/mL traduz imunidade à infeção (resposta vacinal)<sup>72,73</sup>. Cerca de 95% das crianças saudáveis vacinadas apresentam adequada resposta vacinal; a taxa de resposta em adultos com menos de 40 anos que completam um ciclo de 3 doses é superior a 90%<sup>72,73</sup>. Alguns estudos mostram que indivíduos que inicialmente obtiveram resposta vacinal mas que mais tarde apresentaram títulos de anti-HBs  $< 10$  mIU/mL mantinham a proteção contra a infeção, não sendo necessária uma dose de reforço<sup>74</sup>.

A vacinação contra VHB é recomendada em indivíduos imunocomprometidos que não tenham completado o esquema vacinal previamente (recetores de transplante de medula óssea, indivíduos sob quimioterapia ou agentes imunossupressores, infetados com VIH, etc.)<sup>75</sup>. Nestes casos, deve ser feita uma avaliação serológica na consulta, determinando se existe história vacinal com adequada resposta de anti-HBs, e propondo o início do esquema vacinal com 3 doses previamente ao início da imunossupressão, sempre que possível<sup>75</sup>.

Alguns estudos sugerem que, em determinadas situações em que não seja possível completar o esquema normal antes do início da imunossupressão, e particularmente em indivíduos com risco aumentado de contrair infeção por VHB, poderá ser realizado um esquema acelerado (0, 1 e 2 meses) ou um esquema superacelerado (0, 7 e 21 dias), consoante a necessidade de se obter uma proteção com maior ou menor celeridade<sup>76</sup>. Estes esquemas podem conferir uma taxa de resposta vacinal a longo prazo inferior ao esquema normal, devendo administrar-se, em ambos os esquemas, uma dose de reforço aos 12 meses<sup>76</sup>.

No caso de um indivíduo que irá iniciar tratamento imunossupressor ou que se apresenta imunossuprimido, está indicado completar um esquema de vacinação com 3 doses

(0, 1 e 6 meses), devendo ser avaliada a resposta serológica (título de anti-HBs) 1 a 2 meses após a 3ª dose de vacina<sup>36,75</sup>. No caso de não haver resposta vacinal, poderá estar recomendado um esquema alternativo com o dobro da dose vacinal (40 µg em vez de 20 µg), mantendo o esquema temporal (0, 1 e 6 meses)<sup>36,75</sup>. Em casos selecionados em que o doente imunodeprimido apresente um risco mantido de infeção por VHB, pode estar indicada a avaliação anual dos títulos de anti-HBs e a realização de uma dose de reforço se títulos  $< 10$  mIU/mL<sup>36,75</sup>.

#### e) Vacina contra o vírus da hepatite A

A vacina contra o vírus da hepatite A (VHA) está indicada nos indivíduos que apresentem risco de contrair a doença ou que apresentem risco de doença mais grave: viajantes para áreas de endemicidade intermédia a alta, homens que praticam sexo com homens, indivíduos pertencentes a comunidades onde decorra um surto de doença, indivíduos com doença hepática crónica e indivíduos imunocomprometidos que apresentem risco aumentado de infeção por pertencerem a um dos grupos anteriormente descritos<sup>77</sup>.

Em Portugal, são comercializadas duas vacinas inativadas, VAQTA<sup>®</sup> e Havrix<sup>®</sup>, ambas administradas num esquema de 2 doses: VAQTA<sup>®</sup> aos 1 e 6-18 meses e Havrix<sup>®</sup> aos 1 e 6-12 meses. Pode iniciar-se um esquema vacinal com uma das formulações e terminar com a outra, sem compromisso da eficácia vacinal<sup>77</sup>.

Pelo risco de doença mais grave em doentes imunocomprometidos, e sempre que se antecipe um risco aumentado de exposição ao vírus (viagens frequentes, homens que praticam sexo com homens, doença hepática crónica concomitante), recomenda-se a realização de um esquema de vacinação completo antes do início de imunossupressão. No caso dos doentes já sob imunossupressão, é seguro iniciar o esquema, embora a sua imunogenicidade possa estar comprometida e as taxas de seroproteção possam ser inferiores às da população imunocompetente<sup>77</sup>. Assim, no caso de um indivíduo imunocomprometido não vacinado que irá viajar para região endémica de VHA em  $< 2$  semanas, recomenda-se a administração da 1ª dose do esquema vacinal juntamente com 1 dose de imunoglobulina humana normal<sup>77</sup>.

Em indivíduos saudáveis, e considerando a elevada imunogenicidade destas vacinas, não está indicado efetuar determinação de resposta serológica pós-vacinal. No entanto, em doentes imunocomprometidos, esta determinação poderá ser feita; no caso de ausência de IgG VHA, poderá ser administrado um novo esquema de vacinação<sup>77</sup>.

#### f) Vacina contra os vírus das hepatites A e B

Encontra-se disponível, em Portugal, uma formulação de vacina que protege contra os vírus da hepatite A e hepatite B (VHAB). Trata-se de uma vacina inativada que poderá ser utilizada sempre que se pretenda a imunização contra estes dois vírus, apresentando imunogenicidade semelhante quando comparada com as vacinas em separado (vacina contra VHA e vacina contra VHB)<sup>36</sup>.

A Twinrix<sup>®</sup> deve ser administrada num esquema de 3 doses (0, 1 e 6 meses). Apesar de se tratar de uma vacina segura em indivíduos imunocomprometidos, a sua eficácia é superior se o esquema vacinal estiver completo antes do início da imunossupressão; quando tal não é possível, pode ser realizado um esquema acelerado (0, 7 e 21 dias), com dose de reforço aos 12 meses<sup>36</sup>.



### g) Vacina contra *Neisseria meningitidis* do grupo B e vacina contra *Neisseria meningitidis* dos grupos A, C, W<sub>135</sub> e Y

A vacina contra o meningococo dos grupos ACW<sub>135</sub>Y é uma vacina polissacárida conjugada; a vacina contra *N. meningitidis* do grupo B é constituída por proteínas recombinantes da bactéria.

A vacinação contra o meningococo dos vários serogrupos (A, B, C, W<sub>135</sub> e Y) está indicada nos indivíduos que apresentam risco de doença meningocócica invasiva por este agente, nomeadamente os indivíduos esplenectomizados ou com hipoesplenismo, doentes com défice congénito de complemento ou sob terapêutica com inibidores do complemento (eculizumab)<sup>36</sup>. Sempre que possível, a vacinação deverá ser administrada 2-4 semanas antes da esplenectomia ou início de eculizumab<sup>36</sup>. Para estas indicações, o regime de imunização contra o meningococo dos grupos ACW<sub>135</sub>Y é constituído por 2 doses com administração separada por, pelo menos, 8 semanas, estando indicada uma dose de reforço a cada 5 anos; o regime de imunização contra *N. meningitidis* do grupo B inclui 2 doses administradas com pelo menos 1 mês de intervalo, estando indicada 1 dose de reforço 1 ano após a conclusão da vacinação primária e doses de reforço subsequentes a cada 2-3 anos<sup>36</sup>.

No caso de estudantes universitários que moram em residências, viajantes ou residentes em áreas onde a doença meningocócica é endémica/hiperendémica, indivíduos em risco durante um surto na comunidade, recrutas militares ou microbiologistas expostos a *N. meningitidis*, recomenda-se a administração de esquema vacinal contra o meningococo dos grupos ACW<sub>135</sub>Y com apenas uma dose, com reforço cada 5 anos se se mantiver o risco<sup>36</sup>.

No caso de indivíduos em risco durante um surto na comunidade por *N. meningitidis* do grupo B, recomenda-se vacinação para este grupo com 2 doses administradas com pelo menos 1 mês de intervalo<sup>36</sup>.

### h) Vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola

A vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR) é uma vacina combinada de vírus vivos atenuados do sarampo, parotidite epidémica e rubéola. É uma das vacinas basilares do PNV, sendo o esquema vacinal primário constituído por 2 doses (aos 12 meses e 5 anos), podendo excepcionalmente ser dada uma dose 0 a partir dos 6 meses (por exemplo, em situações de viagem para locais com surtos ativos ou com elevada endemicidade de sarampo), devendo, neste caso, de seguida ser completado o esquema com 2 doses adicionais<sup>36,78,79</sup>.

Não existe limite de idade para iniciar ou completar o esquema primário, sendo que habitualmente se considera que os indivíduos nascidos antes de 1970 (sobretudo na presença de história credível de doença na infância) se encontram imunizados por doença natural<sup>36,78,79</sup>.

Qualquer indivíduo português deve estar imunizado para o sarampo, sendo ainda mais premente esta imunização em contexto de imunossupressão e em contexto de viagem. No caso de doente com história inconsistente ou desconhecida de sarampo, recomenda-se a realização de serologia.

A principal contra-indicação à realização da VASPR é a imunossupressão moderada a grave, devendo o esquema estar completo pelo menos 4 semanas antes do início de fármacos imunossupressores<sup>36,78,79</sup>. No caso de tal não ser possível, a vacinação deve ser adiada até haver recuperação imunológica<sup>36,78,79</sup>.

Qualquer indivíduo imunocomprometido que seja exposto ao vírus do sarampo (por exemplo, em contexto de surto) deve receber imunoglobulina humana, idealmente até 6 dias após

a exposição<sup>36,79</sup>. Esta indicação aplica-se quer a doentes previamente imunizados com VASPR ou por doença, quer a doentes sem imunização prévia, já que poderá haver diminuição da resposta serológica protetora com o tempo<sup>36,79</sup>. A imunoglobulina humana é administrada por via endovenosa na dose de 0,5 mL/kg, até dose máxima de 15 mL<sup>36,79</sup>. Assim que houver recuperação imune, deverá ser realizado o esquema de imunização com 2 doses de VASPR<sup>36,79</sup>.

### i) Vacinas contra o vírus varicela-zoster

As vacinas contra o VVZ têm como objetivo evitar a infeção primária por este agente nos indivíduos que não estão imunes por infeção prévia e evitar a recidiva naqueles que apresentam imunidade para VVZ. Este pressuposto ganha importância em doentes que vão iniciar imunossupressão farmacológica, já que o compromisso da função imunitária pode aumentar o risco de doença grave<sup>36</sup>. A vacinação está indicada também aos conviventes destes doentes.

A vacina contra a varicela (Varilrix<sup>®</sup> ou Varivax<sup>®</sup>) é uma vacina viva atenuada que está indicada em indivíduos imunocompetentes que vão iniciar imunossupressão farmacológica e não apresentam anticorpos contra VVZ. O esquema recomendado inclui 2 doses de vacina separadas por pelo menos 4 semanas<sup>36</sup>. O esquema deve ser completado pelo menos 4 semanas antes do início da imunossupressão, não devendo ser administrada em doentes com défices graves de imunidade. Pode, contudo, considerar-se a administração naqueles com défices ligeiros (défice primário de complemento ou doenças granulomatosas crónicas)<sup>36</sup>.

A vacina para prevenir a reativação do VVZ (Zostavax<sup>®</sup>) é uma vacina viva atenuada e está indicada em indivíduos com mais de 60 anos que irão iniciar imunossupressão. Poderá ser considerado o seu uso entre os 50-59 anos, sobretudo havendo história prévia de infeção por VVZ e risco elevado de reativação após início de imunossupressão<sup>36</sup>. O esquema recomendado é de dose única por via intramuscular ou subcutânea pelo menos 4 semanas antes do início de imunossupressão farmacológica, não devendo ser administrada em doentes já imunocomprometidos (quer por doença quer por fármacos)<sup>36</sup>.

Recentemente, a EMA aprovou uma vacina recombinante para prevenir a reativação do VVZ (Shingrix<sup>®</sup>), mas que ainda não se encontra comercializada em Portugal. Esta vacina inativada está indicada em indivíduos com >50 anos e mostrou ser tanto ou mais eficaz que a Zostavax<sup>®</sup> na prevenção da reativação de VVZ, sendo mais imunogénica<sup>80</sup>. A Shingrix<sup>®</sup> poderá apresentar vantagem sobre a Zostavax<sup>®</sup> em indivíduos que já se encontram imunocomprometidos e em risco de reativação de VVZ, por não apresentar risco de infeção por estirpe vacinal; no entanto, são necessários mais estudos de eficácia a longo prazo<sup>80</sup>. O esquema da Shingrix<sup>®</sup> é composto por 2 doses por via intramuscular, separadas de, pelo menos, 2 a 6 meses<sup>80</sup>.

### j) Vacina contra o vírus do papiloma humano

Os indivíduos imunocomprometidos apresentam um risco aumentado de complicações associadas à infeção por vírus do papiloma humano (VPH) comparativamente com indivíduos imunocompetentes. A vacinação contra VPH faz atualmente parte no PNV tanto para adolescentes do sexo feminino como do sexo masculino<sup>81</sup>.

Previamente ao início de imunossupressão, deve ser avaliado o estado vacinal para VPH e proposto o esquema de vacinação (a homens e mulheres) se este não tiver sido realizado anteriormente<sup>81</sup>. O esquema recomendado é de 3

doses (0, 2, 6 meses) da vacina nonavalente (Gardasil 9<sup>®</sup>). A segunda dose deve ser administrada pelo menos 1 mês após a primeira dose e a terceira dose deve ser administrada pelo menos 3 meses após a segunda dose. As três doses devem ser administradas no período de 1 ano<sup>81</sup>. Nos indivíduos vacinados após início da imunossupressão, o título de anticorpos protetores é habitualmente inferior comparativamente com indivíduos imunocompetentes, mas a relevância clínica desta resposta diminuída é desconhecida<sup>81</sup>.

O rastreio do cancro do colo do útero continua a ser uma importante arma complementar à vacinação contra VPH e a sua realização deve manter-se independentemente de o indivíduo estar vacinado, sobretudo em imunodeprimidos<sup>81</sup>. Em doente sob alemtuzumab, recomenda-se rastreio anual<sup>55</sup>.

#### 4.3. Vacinação em indivíduos sob imunossupressores por doença inflamatória crónica

As vacinas inativadas devem ser administradas em doentes sob ou que vão iniciar imunossupressores, de acordo com o PNV<sup>36,65</sup>. A vacina contra a gripe anual e a vacinação antipneumocócica completa (esquema de 2 vacinas) estão recomendadas<sup>36</sup>.

A vacina contra a varicela deve ser considerada em indivíduos com doença inflamatória crónica que vão iniciar imunossupressores, na ausência de evidência de imunidade<sup>36</sup>. A vacina deve ser administrada 4 semanas antes do início da terapêutica imunomoduladora<sup>36</sup>.

A vacina contra a reativação do VVZ deve ser administrada em indivíduos com mais de 60 anos ou naqueles com idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos com serologia positiva, antes do início da terapêutica imunomoduladora<sup>36</sup>.

A administração de outras vacinas vivas em indivíduos sob imunossupressão de manutenção deve ser revista caso a caso<sup>36</sup> (Tabela 8).

#### 4.4. Vacinação em contexto de viagem

Os indivíduos imunocomprometidos ou que vão iniciar imunossupressão e que vão viajar devem ter o PNV atualizado de acordo com a idade e características pessoais, podendo estar indicada a administração de vacinas extra-PNV.

As vacinas inativadas (contra a encefalite japonesa, encefalite provocada por picada de carraça, febre tifoide, doença meningocócica tetravalente, raiva, poliomielite, cólera e hepatites A e B) podem ser administradas com segurança<sup>36</sup>.

A vacina contra a febre amarela é uma vacina viva e deve ser evitada em imunocomprometidos, podendo ser necessário desaconselhar a realização da viagem por esse motivo<sup>36</sup>. No caso em que a viagem a uma área endémica de febre amarela não possa ser evitada, pode ser considerada a administração da vacina se o doente apresentar um compromisso ligeiro da imunidade, como infeção por VIH com contagens de linfócitos CD4<sup>+</sup> >200/μL ou défices ligeiros da imunidade humoral<sup>36</sup>.

#### 4.5. Vacinação de conviventes

Os conviventes de indivíduos com compromisso da imunidade inata ou adquirida devem estar vacinados de acordo com o PNV e, anualmente, com a vacina contra a gripe inativada<sup>65</sup>. Se não estiverem previamente imunizados, os conviventes devem ser aconselhados a completar os esquemas vacinais com vacinas inativadas e recombinantes, já que estas não apresentam risco para os indivíduos imunodeprimidos<sup>36</sup>.

Tabela 8 – Administração de vacinas vivas atenuadas em indivíduos com alterações da imunidade

Vacina	Esquema vacinal	Indicações	Contraindicações
VASPR	De acordo com PNV	Vacinação universal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reação alérgica a componente da vacina;</li> <li>Infeção VIH sintomática ou com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> &lt;200/μL;</li> <li>Neoplasias hematológicas ativas sob QT;</li> <li>Neoplasias de órgãos sólidos sob QT;</li> <li>Neoplasias de órgãos sólidos após RT;</li> <li>Neoplasias metastizadas;</li> <li>Tratamento com agentes imunomoduladores: terapêutica biológica; corticoterapia em alta dose (equivalente a ≥20mg de prednisolona/dia); alquilantes (ciclofosfamida); azatioprina &gt;3 mg/kg/dia; 6-MP &gt;1,5 mg/kg/dia; MTX &gt;0,4 mg/kg/semana;</li> <li>Transplantados de órgãos sólidos;</li> <li>Transplantados de progenitores hematopoiéticos nos primeiros 2 anos sob imunossupressor;</li> <li>Imunodeficiências primárias;</li> <li>Anemia aplásica.</li> </ul>
Vacina contra VVZ (varicela)	2 doses (separadas por pelo menos 4 semanas) *	Todos os indivíduos imunocompetentes que vão iniciar imunossupressão farmacológica e que não apresentam anticorpos contra VVZ	
Vacina contra VVZ (herpes zoster)	Dose única *	Indivíduos com >60 anos que vão iniciar imunossupressão Considerar em indivíduos com 50-59 anos se história de infeção prévia por VVZ e risco elevado de reativação após início de imunossupressão	
Vacina contra o vírus da febre amarela	Dose única †	Viagens para regiões endémicas Pode ser obrigatória em determinados países	

\* Administradas 4 semanas antes do início da imunossupressão.

† Indicações para realização de reforço vacinal: gravidez (reforço antes da próxima viagem de risco); pós-transplante de medula óssea (reforço antes da próxima viagem de risco); infeção por VIH (a cada 10 anos).

‡ Recomenda-se precaução em indivíduos com infeção por VIH assintomática e com linfócitos T CD4<sup>+</sup> entre 200 e 499/μL.

§ Geralmente a imunidade recupera-se em 3 meses após a suspensão do imunossupressor (até 18 meses no caso de anti-CD20) ou em 1 mês após suspensão de corticoterapia.

6-MP, 6-mercaptopurina; MTX, metotrexato; PNV, programa nacional de vacinação; QT, quimioterapia; RT, radioterapia; VASPR, vacina contra o sarampo, parotidite e rubéola; VIH, vírus da imunodeficiência humana; VVZ, vírus varicela-zoster.

A vacinação com vacinas vivas de conviventes de pessoas com imunodeficiência pode exigir precauções especiais:

- A vacina oral contra a poliomielite viva atenuada (VAP) está contraindicada (não utilizada atualmente na Europa) <sup>36,82</sup>;
- A vacina contra a varicela está recomendada em conviventes não imunizados e pode ser administrada, mas, no caso de o convivente desenvolver reação cutânea compatível com infeção por estirpe vacinal, deve ser evitado o contacto próximo com o indivíduo imunocomprometido até resolução das lesões <sup>36,82</sup>;
- Indivíduos imunodeprimidos devem evitar manusear as fraldas de crianças vacinadas com a vacina contra o rotavírus nas 4 semanas após a administração, devendo todos os conviventes lavar as mãos após o manuseamento das fraldas <sup>36,82</sup>.

## 5. TUBERCULOSE: RASTREIO, TRATAMENTO E QUIMIOPROFILAXIA

Portugal é atualmente considerado um país de baixa incidência de TB, com um número de casos notificados de 16.6 por 100.000 habitantes em 2018 <sup>83</sup>.

Por mecanismos não totalmente esclarecidos, doentes com doenças autoinflamatórias, nomeadamente AR, quando comparados com indivíduos saudáveis, apresentam maior suscetibilidade a infeções ao longo da vida, e taxas de mortalidade também superiores <sup>20</sup>. A magnitude deste risco é ainda maior em doentes com doenças autoinflamatórias que estejam sob tratamento imunossupressor, nomeadamente com fármacos biológicos.

Embora muitos componentes da resposta imune do hospedeiro contra MT sejam atualmente conhecidos, os biomarcadores e mecanismos específicos subjacentes à imunidade protetora permanecem obscuros <sup>84,85</sup>. O conhecimento atual sugere que, em doentes com TBIL, a infeção é controlada por um sistema imunitário ativo, baseado numa cooperação entre a imunidade inata e adaptativa <sup>86</sup>, para a qual é essencial a resposta dos macrófagos e das

células Th1, sobretudo as produtoras de interferão, TNF- $\alpha$  e IL-12, que parecem ser mediadores essenciais no controlo contra a reativação do MT a longo prazo <sup>87</sup>. Para este controlo, são também importantes inúmeras outras citocinas, nomeadamente a IL-1, IL-6 e IL-17 <sup>86</sup>.

Os fármacos biológicos têm como alvo algumas destas citocinas, consideradas, como referido, essenciais no controlo da infeção por MT. Desta forma, o seu uso tem vindo a ser associado a um risco aumentado de doença por esta micobactéria <sup>88</sup>.

A magnitude desse risco é variável de acordo com o tipo de fármaco utilizado, sendo claramente mais elevado para os anticorpos monoclonais inibidores de TNF- $\alpha$  como o adalimumab e infliximab do que para outros inibidores de TNF- $\alpha$  (etanercept, golimumab e certolizumab) (Tabela 9). Em relação aos fármacos biológicos não anti-TNF- $\alpha$ , a escassez de dados permite-nos apenas afirmar que o risco aparenta ser mais baixo, sendo necessários mais estudos para obter conclusões definitivas <sup>89</sup>.

### 5.1. Indicações para rastreio

Embora possa resultar de uma exposição *de novo*, a TB no contexto de terapêutica imunossupressora resulta habitualmente de reativação de infeção latente <sup>90</sup>. Dessa forma, a terapêutica preventiva nos doentes com diagnóstico de TBIL reduz significativamente a incidência de doença, pelo que o rastreio sistemático é uma recomendação praticamente universal nos doentes candidatos a iniciar imunossupressão biológica. Esse rastreio, assim como a pesquisa de exposição a casos de TB durante o tratamento, poderá reduzir os casos de doença que decorrem devido a novas infeções nesta população.

Em circunstâncias ideais, o rastreio deve ser realizado antes do início do fármaco imunossupressor e deve ser repetido anualmente (enquanto o doente mantiver imunossupressão) se o primeiro rastreio for negativo ou mais cedo se houver, entretanto, exposição a doente com TB ativa.

Tabela 9 – Terapêuticas biológicas e risco de TBIL

Categoria farmacológica	Fármaco	Risco de TB
Anti-CD20	Ocrelizumab	ND
	Rituximab	Sem aumento do RR em ensaios clínicos randomizados *
Anti-CD52	Alemtuzumab	ND
Anti-IL-1	Anakinra	Incerto
Anti-IL-12/23	Ustekinumab	Incerto (risco teórico de progressão de TBIL)
Anti-IL-17	Secukinumab	Provavelmente baixo (risco teórico de progressão de TBIL)
Anti-IL-6	Tocilizumab	Sim
Anti-integrina- $\alpha$	Natalizumab	ND
Anti-S1P	Fingolimod	ND
Anti-TNF- $\alpha$	Adalimumab	RR 29.3 (95% CI, 20.3–42.4) *
	Certolizumab	Sem aumento do RR em ensaios clínicos randomizados *
	Etanercept	RR 1.8 (95% CI, 0.7–4.3) *
	Golimumab	Sem aumento do RR em ensaios clínicos randomizados *
	Infliximab	RR 18.6 (95% CI, 13.4–25.8) *
Derivado do ácido fumárico	Fumarato de dimetilo	ND
Inibidor da dihidrorotato desidrogenase	Teriflunomida	ND

\* Em relação à população geral.

IL, interleucinas; ND, não determinado (ausência de dados disponíveis); RR, risco relativo; S1P, esfingosina-1-fosfato; TB, tuberculose; TBIL, tuberculose – infeção latente; TNF, fator de necrose tumoral.

### 5.1.1. Exclusão de doença ativa

Em todas as circunstâncias, o rastreio deve começar pela exclusão de doença ativa. Para isto, são essenciais o inquérito de sintomas, a pesquisa de sinais compatíveis com TB doença e a realização de telerradiografia de tórax. De ressaltar que, no doente com suspeita de doença de Crohn, a exclusão de TB-doença deve incluir sempre exame micobacteriológico direto e cultural ou teste de amplificação de ácidos nucleicos de biópsias endoscópicas, uma vez que as características clínicas, radiológicas, endoscópicas e anatomopatológicas de ambas as doenças podem ser semelhantes, podendo haver diagnósticos assumidos erradamente<sup>90</sup>. Se o doente apresentar achados clínicos ou radiológicos sugestivos de TB-doença, deve ser feita a respetiva investigação diagnóstica e protelado o início de imunossupressão.

### 5.1.2. Rastreio de TBIL

Depois de excluída doença ativa, deve proceder-se a rastreio de TBIL. É essencial uma história clínica pormenorizada, com especial enfoque na história passada de TB ou TBIL, tratamento instituído e se foi ou não cumprido na totalidade, história de estadia prolongada em países de alta endemicidade e história de exposição passada a doente com TB.

Não existe um método analítico *gold standard* para o diagnóstico de TBIL. Os testes de rastreio disponíveis fornecem apenas uma avaliação indireta, baseando-se na resposta imunológica do hospedeiro na presença de antígenos de MT<sup>91</sup>. Estes métodos, além de dependerem de um sistema imunitário íntegro, são imperfeitos para medir o risco de progressão para TB-doença<sup>92</sup>. Os testes disponíveis – teste de sensibilidade à tuberculina (TST) e *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA) – apresentam inúmeras limitações em termos de sensibilidade e especificidade. Apesar de a evidência atual sugerir que o IGRA tem maior sensibilidade do que o TST em doentes com patologias autoimunes, mesmo após início de terapêutica imunossupressora, a sensibilidade de ambos os testes pode estar comprometida<sup>93-97</sup>.

Dessa forma, e numa tentativa de aumentar a sensibilidade diagnóstica, elegendo para tratamento o maior número de casos possível, no doente imunodeprimido recomenda-se a realização dos dois testes em simultâneo, e um resultado positivo em qualquer um dos dois testes deve ser valorizado<sup>90</sup>.

Os doentes que apresentem ambos os testes imunológicos de rastreio positivos e que tenham sido tratados em conformidade devem ser monitorizados anualmente através da pesquisa de sinais e sintomas de TB<sup>90</sup>. Os doentes que apresentem apenas um dos testes positivos (TST ou IGRA) devem também ser monitorizados anualmente através da pesquisa de sinais e sintomas de TB, não devendo o teste que foi positivo ser repetido em nenhuma circunstância; alguns especialistas recomendam também que seja repetido apenas o teste que era inicialmente negativo, usando-o para continuação de rastreio de TBIL.

Embora alguns autores sugiram que a decisão de manter rastreio anual nestes doentes deva depender da presença de fatores de risco epidemiológicos para desenvolvimento de doença (história de exposição, TB prévia não tratada ou incorretamente tratada, imigrantes de áreas com prevalência elevada de TB, residentes em áreas com elevada incidência de TB, atividades profissionais com risco de exposição a TB,

estadias prolongadas em países endémicos, toxicod dependência EV, presidiários)<sup>98-101</sup>, as recomendações nacionais apontam para que se mantenha rastreio anual em todos os doentes sob fármacos imunossupressores devendo, por esse motivo, ser essa a prática adotada.

### 5.2. Indicações para tratamento de TBIL

Será elegível para tratamento de TBIL qualquer doente candidato a iniciar fármaco imunossupressor/sob terapêutica imunossupressora e que apresente (Fig. 1):

- Fatores de risco epidemiológicos para TB (história de exposição, TB prévia não tratada ou incorretamente tratada, imigrantes de áreas com prevalência elevada de TB, residentes em áreas com elevada incidência de TB, atividades profissionais com risco de exposição a TB, estadias prolongadas em países endémicos);
- Alterações radiológicas compatíveis ou história de TB progressiva não tratada;
- Contacto com caso de TB;
- TST  $\geq 10$  mm no imunocompetente ou  $\geq 5$  mm no imunodeprimido;
- IGRA positivo.

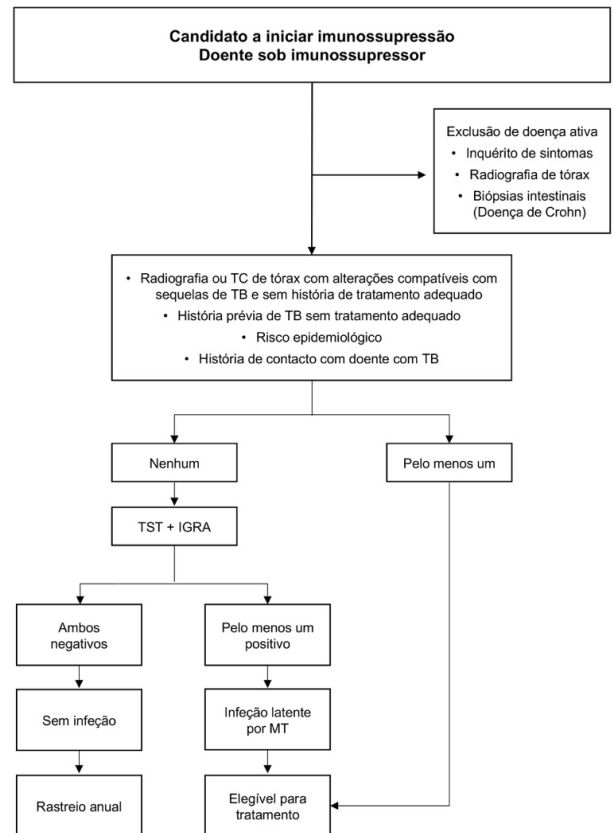


Figura 1 – Algoritmo de rastreio e indicações para tratamento de tuberculose latente. IGRA, *Interferon Gamma Release Assays*; MT, *Mycobacterium tuberculosis*; TB, *Tuberculose*; TC, *Tomografia computadorizada*; TST, *Teste de sensibilidade à tuberculina*.

### 5.3. Esquema de tratamento de TBIL

Há atualmente várias opções de tratamento de TBIL (Tabela 10). A isoniazida é o fármaco classicamente recomendado para tratamento de doentes imunossuprimidos (dados extrapolados de múltiplos estudos em doentes com infeção VIH)<sup>102,103</sup>. A utilização deste fármaco durante um período de 9 meses é o esquema recomendado na maioria das orientações internacionais<sup>104</sup> e tem uma eficácia estimada de aproximadamente 90%<sup>90</sup>. Este esquema está associado a maiores taxas de abandono e de efeitos laterais, sobretudo hepatotoxicidade, quando comparado com esquemas alternativos<sup>105</sup>. O mesmo fármaco com duração de 6 meses parece ser menos eficaz no tratamento destes doentes<sup>90</sup>, sendo proposto apenas pelas orientações da *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*<sup>106</sup>. Em doentes com diagnóstico de TBIL em fase pré-imunossupressão, os 6 meses de tratamento deverão ser suficientes.

Tabela 10 – Esquemas recomendados para tratamento de TBIL em imunodeprimidos

Esquema	Dose	Observações
<b>9H</b>	Toma diária Crianças: 10 mg/kg (máx. 300 mg) Adultos: 5 mg/kg (máx. 300 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser necessária suplementação com piridoxina (40-200 mg/dia)</li> </ul>
<b>4R</b>	Toma diária Crianças: 10-20 mg/kg (máx. 600 mg) Adultos: 10 mg/kg (máx. 600 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficácia semelhante a 9H</li> <li>Recomendado na toxicidade/intolerância ou resistência à isoniazida</li> <li>Excluir interações medicamentosas</li> </ul>
<b>3HRpt *</b>	Toma semanal observada <b>H:</b> Crianças e adolescentes – 10-14 kg, 300 mg; 14-25 kg, 450 mg; 25-32 kg, 600 mg; 32-50 kg, 750 mg; ≥50 kg, 900 mg; Adultos – 15 mg/kg (máx. 900 mg) <b>Rpt:</b> 10-14 kg, 300 mg; 14-25 kg, 450 mg; 25-32 kg, 600 mg; 32-50 kg, 750 mg; ≥50 kg, 900 mg (máx.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não recomendado em grávidas e crianças &lt;2 anos</li> <li>Excluir interações medicamentosas</li> <li>Pode ser necessária suplementação com piridoxina (40-200 mg/dia)</li> </ul>
<b>3HR</b>	Toma diária <b>H:</b> Crianças – 10 mg/kg (máx. 300 mg); Adultos – 5 mg/kg (máx. 300 mg) <b>R:</b> Crianças – 10-20 mg/kg (máx. 600 mg); Adultos – 10 mg/kg (máx. 600 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar apenas em situações excecionais</li> <li>Excluir interações medicamentosas</li> <li>Pode ser necessária suplementação com piridoxina (40-200 mg/dia)</li> </ul>

\* Não disponível em Portugal.  
H, isoniazida; R, rifampicina; Rpt, rifapentina; TBIL, tuberculose – infeção latente.

Em 2015, uma revisão sistemática que comparou a eficácia dos diferentes esquemas demonstrou que o tratamento curto (3-4 meses) com rifampicina em monoterapia parecia ser tão eficaz como o tratamento com isoniazida durante 6 meses<sup>107</sup>. Esta revisão demonstrou ainda que este esquema terá menor risco de hepatotoxicidade, tendo também sido sugerido que está associado a maiores taxas de cumprimento do que os esquemas com isoniazida<sup>108</sup>. A utilização deste regime terapêutico parece ser atrativa em doentes com intolerância ou contraindicação para o uso de isoniazida, mas tem maior risco de interações medicamentosas<sup>90</sup>. As orientações nacionais indicam que este regime deve ser reservado para doentes com intolerância à isoniazida ou para aqueles que tiveram contacto com doente com diagnóstico de TB resistente àquele fármaco<sup>109</sup>.

O esquema conjugado de isoniazida com rifampicina durante 3 meses em toma diária parece também ser pelo menos tão eficaz como os 6 meses de isoniazida, e é considerada opção para tratamento de TBIL em doentes imunodeprimidos em pelo menos duas *guidelines* internacionais<sup>106,110</sup> e num documento de consenso europeu<sup>111</sup>. No entanto, por apresentar menor eficácia do que o esquema de 9 meses de isoniazida e uma vez que o esquema não apresenta os potenciais benefícios inerentes à exclusão desse fármaco, as orientações nacionais não contemplam este esquema como opção para tratamento de doentes com TBIL<sup>112,113</sup>.

Mais recentemente, estudos que compararam a associação de isoniazida com rifapentina em toma semanal durante 3 meses com os esquemas de isoniazida isolada durante 6 ou 9 meses não encontraram diferenças em termos de eficácia e relataram menores taxas de abandono e de efeitos laterais<sup>114-117</sup>. Estes estudos incluíram coortes de doentes com infeção VIH, sendo os resultados semelhantes aos da população geral. Desta forma, por extrapolação, este esquema pode ser usado como alternativa para o tratamento dos doentes imunossuprimidos com diagnóstico de TBIL. De ressaltar que este esquema deve ser realizado em toma semanal observada (TSO) e que não está, por enquanto, disponível em Portugal.

### 5.4. Efeitos laterais e monitorização de tratamento de TBIL

A maioria das orientações internacionais recomenda que doentes com diagnóstico de TBIL e candidatos a iniciar imunossupressão cumpram pelo menos 4 semanas de tratamento antibacilar antes de iniciar o fármaco imunossupressor, por forma a reduzir o risco de reativação de TB<sup>104</sup>. No entanto, em situações em que a doença de base o exija, pode ser aceitável iniciar precocemente a imunossupressão, desde que seja excluída TB ativa<sup>118,119</sup>.

O uso de isoniazida pode estar associado a hepatotoxicidade, sobretudo em doentes com hepatopatia crónica, com história de abuso de álcool e com idade superior a 50 anos. Os doentes que iniciam este fármaco devem ser alertados para a necessidade de evicção de consumo de álcool e outros produtos hepatotóxicos e para os sinais de alarme que devem motivar recurso aos cuidados de saúde. Para além disto, este fármaco pode também estar associado a neurotoxicidade, que ocorre sobretudo em doentes com história de consumo de álcool, hepatopatia crónica, diabetes mellitus, infeção VIH, grávidas e neuropatia prévia. Todos estes doentes devem receber suplementação preventiva com vitamina B6 na dose de 40 mg/dia<sup>120</sup>. Esta suplementação pode ser aumentada até 200 mg/dia no caso de desenvolvimento de sintomas (parestesias das extremidades).

No caso de se optar por esquemas com rifampicina, é importante verificar que não existem interações medicamentosas com outros fármacos, uma vez que este antibacilar é um potente indutor do CYP450<sup>121</sup>.

Independentemente do esquema terapêutico utilizado, o doente deve ser monitorizado clínica e analiticamente, sendo importante a obtenção de um perfil analítico basal, quinzenal durante o primeiro mês de tratamento e posteriormente mensal, ou com maior frequência de acordo com a evolução (Tabela 11). O estudo analítico deve incluir hemograma, perfil hepático (transaminases e bilirrubina) e função renal (se o esquema terapêutico incluir rifampicina).

Tabela 11 – Vigilância do tratamento de TBIL

Vigilância clínica	Vigilância analítica
Pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de efeitos adversos	TGO/TGP Hemograma, bilirrubina e creatinina (se esquemas com rifampicina)
Quinzenal durante o 1º mês	Basal, quinzenal durante o 1º mês
Depois mensal até ao final do tratamento	Depois mensal até ao final do tratamento

TBIL, tuberculose – infeção latente; TGO, transaminase glutâmico-oxalacética; TGP, transaminase glutâmico-pirúvica.

É comum observarem-se elevações transitórias de transaminases, podendo este aumento ser reflexo do processo de adaptação hepático. No entanto, o tratamento deve ser suspenso se houver elevação de transaminases superior a 5 vezes o limite superior do normal (LSN) num doente assintomático, ou 3 vezes o LSN num doente que apresente sintomas<sup>112,113</sup>. Se houver elevação de bilirrubina total superior a 3 g/dL, o tratamento também deve ser interrompido. Em casos de hepatotoxicidade grave, e assim que houver normalização do perfil de enzimas hepáticas, deve ser considerada a alteração do regime terapêutico para um esquema menos hepatotóxico (4 meses de rifampicina), mesmo que haja prejuízo da eficácia<sup>90</sup>. Em circunstâncias de toxicidade ligeira, pode ser considerado *rechallenge* com isoniazida.

### 5.5. Diagnóstico e tratamento de tuberculose ativa

O desenvolvimento de TB ativa não pode ser completamente prevenido em doentes imunodeprimidos, mesmo que se garanta o rastreio adequado de TBIL<sup>122</sup>. Por este motivo, a possibilidade de TB deve ser sempre considerada em doentes que apresentem sintomas ou achados clínicos sugestivos de doença<sup>123</sup>. Nestes doentes, a TB manifesta-se de forma disseminada ou com focalização extrapulmonar mais frequentemente do que em imunocompetentes. De facto, em doentes sob fármacos anti-TNF, a doença manifesta-se de forma extrapulmonar ou disseminada em 25-48% dos casos<sup>124</sup>.

O diagnóstico de TB nestes doentes pode ser desafiante, uma vez que os sintomas relacionados com a resposta imunitária celular (por exemplo, febre) e os sinais correspondentes à inflamação (infiltrados pulmonares) podem estar ausentes ou diminuídos<sup>125</sup>. Ainda assim, de uma forma geral, a maioria dos doentes apresenta sintomas independentemente do seu estado imunitário.

A investigação diagnóstica nestes doentes deve ser a tradicional, com colheita de produtos microbiológicos para

exame direto, cultura e testes de amplificação de ácidos nucleicos. De ressaltar que o exame direto apresenta sensibilidade diminuída em doentes imunossuprimidos<sup>126</sup>.

O tratamento recomendado não difere nem no número de fármacos nem na sua duração daquele a ser instituído no doente imunocompetente, embora possa merecer alguns ajustes nomeadamente devido às interações medicamentosas entre os fármacos imunossuppressores e antibacilares.

Em relação à imunossupressão, é consensual que a terapêutica deve ser suspensa ou, em casos em que seja impossível suspender, nomeadamente por risco de rejeição de órgão ou pela gravidade da doença de base, reduzida ao mínimo possível. Esta gestão deve ser feita por uma equipa multidisciplinar que inclua o médico assistente do doente e o infeciologista.

De uma forma geral, o recomeço da terapêutica imunossupressora pode ser feito em segurança após o término do tratamento antibacilar<sup>111</sup>. No entanto, em doentes em que a doença de base assim o exija, pode ser considerado retomar a terapêutica imunossupressora após o final do período intensivo de tratamento, desde que tenha havido melhoria clínica<sup>122</sup>.

Estudos realizados em doentes com infeção VIH e diagnóstico de TB demonstraram que a associação de imunossuppressores (corticoides ou anti-TNF) à terapêutica antibacilar resultou em diminuição mais acentuada da carga micobacteriana quando comparada com doentes apenas sob antibacilares<sup>127,128</sup>. Desta forma, levanta-se a hipótese de eventualmente se poder manter o tratamento anti-TNF em doentes com formas ligeiras e multissensíveis de TB<sup>122</sup>. Ainda assim, mais estudos são necessários para clarificar este assunto.

Alguns doentes, no decurso do tratamento de TB e após suspensão de imunossupressão, apresentam um agravamento clínico correspondente a uma reação do tipo síndrome de reconstituição imunológica (SIRI), semelhante à descrita em doentes com infeção VIH que retomam antirretrovíricos após diagnóstico de TB. Em doentes que suspendem anti-TNF, há relatos de respostas paradoxais, que podem cursar com febre, agravamento dos sintomas respiratórios, agravamento radiológico e aumento da pressão intracraniana, que podem ocorrer em até 12,5% dos casos<sup>129</sup>. Este agravamento deve ser diferenciado de outras causas de agravamento clínico, sendo obrigatório garantir conversão microbiológica e suscetibilidade aos fármacos instituídos antes de se assumir este diagnóstico<sup>122</sup>. Para tratamento desta reação paradoxal, o uso de corticoide e/ou o reinício do fármaco imunossupressor deve ser considerado<sup>122,129</sup>.

### 6. REATIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B

O curso natural da infeção pelo VHB é determinado pela interação entre a replicação vírica e a resposta imune do hospedeiro. Mesmo na presença de evidência de recuperação serológica, o VHB pode persistir, de forma aleatória, por integração do ácido desoxirribonucleico (ADN) vírico no genoma dos hepatócitos. Assim, indivíduos com história de infeção prévia por VHB que recebam terapêutica imunossupressora encontram-se em risco de reativação desta infeção.

Apesar de potencialmente fatal, a reativação da infeção por VHB (rVHB) constitui um desafio clínico frequentemente subvalorizado<sup>130</sup>. A rVHB no contexto da terapêutica imunossupressora pode ser grave, com taxas de mortalidade globais reportadas tão altas quanto 25%<sup>131</sup>. Além das consequências imediatas ou diretamente relacionadas com o VHB, a rVHB pode também ter impacto no prognóstico da

doença de base (interrupção de quimioterapia ou de outras terapêuticas imunossupressoras, atrasando o tratamento da doença subjacente)<sup>130</sup>. Embora a reativação possa ter consequências clínicas graves, é prevenível através de profilaxia antivírica.

### 6.1. Definição

A rVHB define-se como um aumento súbito no ADN VHB, frequentemente associado a *flare* das aminotransferases semanas mais tarde, associado ou não a sintomatologia. Na maioria dos casos, é assintomática, determinada apenas pelo aumento dos valores de ADN VHB<sup>132</sup>.

A *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) define a rVHB como:

- Nos doentes com AgHBs positivo: aumento do ADN VHB 100 vezes ( $\geq 2 \log$  UI/mL) comparativamente ao valor de base, aumento do ADN VHB  $\geq 3 \log$  (1.000 UI/mL) se *de novo*, ou aumento do ADN VHB  $\geq 4 \log$  (10.000 UI/mL) se o valor basal não estiver disponível;

- Nos doentes com AgHBs negativo e anti-HBc positivo: presença de ADN VHB detetável ou serorreversão do AgHBs<sup>133</sup>.

### 6.2. Indicações e forma de rastreio

De acordo com as recomendações da *European Association for the Study of the Liver* (EASL), devem ser rastreados para infeção por VHB todos os candidatos a terapêutica imunossupressora, através da determinação do AgHBs, anti-HBs e anti-HBc<sup>134</sup>.

O impacto da determinação do anti-HBs na rVHB não está bem estabelecido<sup>132</sup>. A sua presença não previne rVHB, não sendo útil na decisão de instituição de terapêutica antivírica profilática<sup>130</sup>. No entanto, a sua perda pode ser um preditor de rVHB<sup>133</sup>. Por outro lado, a sua ausência é importante para a decisão de vacinar o doente sem contacto/imunidade para VHB, pelo que se recomenda a sua determinação.

### 6.3. Estratificação do risco de reativação

O risco de rVHB depende principalmente do estado serológico do AgHBs e do tipo de agente imunossupressor utilizado (Tabela 12). A rVHB é mais frequentemente observada na infeção VHB com AgHBs positivo, ocorrendo também em doentes com anti-HBc isolado ou com cura funcional (isto é, AgHBs negativo com anti-HBc positivo)<sup>130</sup>. Constituem preditores de reativação o título de base do ADN VHB e a potência, mecanismo e complexidade do regime imunossupressor<sup>130</sup>.

Considera-se como:

- Alto risco de reativação – os fármacos com risco estimado de reativação superior a 10%;
- Risco moderado de reativação – os fármacos com risco de reativação estimado em 1-10%;
- Risco baixo de reativação – os fármacos com risco estimado de reativação inferior a 1%.

### 6.4. Indicações para instituição de profilaxia ou terapêutica antivírica

As indicações para instituição de profilaxia antivírica variam consoante as sociedades científicas:

- A *American Gastroenterological Association* (AGA) recomenda a instituição de profilaxia antivírica para VHB (início prévio à instituição do imunossupressor) perante o início de fármacos imunossupressores com risco elevado (>10%) ou moderado (1-10%) de rVHB<sup>130,135</sup>;

- A AASLD advoga a instituição de profilaxia antivírica nos doentes com AgHBs positivo; no caso de doentes com AgHBs negativo e anti-HBc positivo, recomenda o início de

profilaxia antivírica na terapêutica de alto risco (>10%). Nos casos de terapêutica de risco moderado (1-10%) ou baixo (<1%) em doentes com AgHBs negativo e anti-HBc positivo, coloca a opção de início de profilaxia vs. opção de monitorização, dependendo da situação clínica e da exequibilidade de monitorização apertada<sup>133</sup>;

- A EASL recomenda a instituição de profilaxia antivírica no caso de AgHBs positivo e, no caso de doentes com AgHBs negativo e anti-HBc positivo, apenas se imunossupressores com risco elevado (>10%) de rVHB; nas situações de risco moderado (1-10%) ou baixo (<1%) em doentes com AgHBs negativo e anti-HBc positivo, a mesma entidade recomenda terapêutica de antecipação (do inglês *preemptive*) só no caso de ADN VHB detetável ou serorreversão do AgHBs, monitorizando estes parâmetros cada 1-3 meses durante e após imunossupressão<sup>134</sup>.

Contudo, a profilaxia antivírica é mais eficaz do que a terapêutica de antecipação<sup>130,135</sup>, estando associada a uma redução do risco relativo de rVHB em 87%<sup>135</sup>.

### 6.5. Regimes terapêuticos

No caso de instituição de terapêutica profilática (Tabela 13), recomenda-se o início do antivírico antes (7 dias) ou simultaneamente com o agente imunossupressor<sup>133,135</sup>, excetuando se o ADN VHB for superior a  $>4 \log$  UI/mL, caso em que se recomenda o atraso do início da terapêutica imunossupressora até ADN VHB  $<3 \log$  UI/mL<sup>136</sup>.

Quanto à duração da profilaxia, não há consenso. A maioria dos estudos continuou a terapêutica por 3 a 6 meses após a última toma/administração de imunossupressor<sup>132</sup>, mas a maioria dos especialistas apoia a sua continuação por mais tempo (6-12 meses), particularmente quando são utilizados agentes anti-CD20 (12-18 meses)<sup>133,134</sup>. Nos doentes com hepatite ativa ou ADN VHB  $>2.000$  UI/mL antes do início do imunossupressor e nos doentes submetidos a transplante de órgão sólido (TOS) ou de células hematopoiéticas (TCH), a profilaxia pode ser necessária a longo prazo ou indefinidamente<sup>136</sup>.

Os análogos dos nucleós(t)idos (AN) com alta barreira genética (entecavir ou tenofovir) apresentam maior eficácia na prevenção da rVHB e devem ser preferidos à lamivudina<sup>130,134</sup>. Ainda assim, pode ser considerada a utilização de lamivudina nos doentes com AgHBs negativo e anti-HBc positivo se o tratamento for previsivelmente de curta duração (em razão da alta taxa de resistências quando a lamivudina é utilizada para além de 1 ano: 20% a 1 ano e 30% a 2 anos em imunocompetentes, antecipando-se que esta taxa seja mais elevada em imunossuprimidos)<sup>134,135</sup>.

Em doentes *naïve* de tratamento, sugere-se tenofovir ou entecavir. O tenofovir na forma disoproxil fumarato (TDF) pode ser utilizado em mulheres em idade fértil, grávidas ou a amamentar e é o fármaco de escolha nos indivíduos previamente tratados com lamivudina ou telbivudina<sup>134</sup>. O tenofovir na forma alafenamida (TAF) é alternativa em doentes com doença renal/óssea ou risco do seu desenvolvimento, mas ainda não se encontra aprovado pelo Infarmed para utilização na infeção por VHB.

Em doentes que receberam terapêutica prévia com lamivudina, é preferível a utilização de tenofovir, dado que a monoterapia com entecavir está associada a uma alta taxa de resistência em doentes refratários à lamivudina.

O entecavir ou TAF devem ser preferidos nos doentes com mais de 60 anos de idade, doença óssea ou risco aumentado de doença óssea (corticoterapia, fraturas, osteoporose), ou alterações renais (taxa de filtração glomerular estimada  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminúria  $>30$  mg/24 h, hipofosfatemia, hemodiálise)<sup>134</sup>.

Tabela 12 – Risco de rVHB e atitudes recomendadas<sup>55,130,133-135</sup>

Alto risco de rVHB (>10%)		
<p><b>AgHBs positivo</b></p>	<p><b>Depletore de células B (30-60%)</b> (rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ublituximab)</p> <p><b>Derivados das antraciclinas (15-30%)</b> (doxorubicina, epirrubicina, daunorubicina, idarrubicina, nemorubicina, sabarrubicina, valrubicina, pixantrona, mitoxantrone)</p> <p><b>Regimes pós-TCH sem corticoide (&gt;20%)</b> (ciclosporina + metotrexato; tacrolimus + metotrexato; MMF + ciclosporina/tacrolimus; globulina anti-timocítica)</p> <p><b>Anti-CD52 (11-20%)</b> (alemtuzumab)</p> <p><b>Corticoterapia em doses altas</b> (prednisolona &gt;20 mg/dia ou equivalente) <b>ou moderadas</b> (prednisolona 10-20 mg/dia ou equivalente) <b>durante ≥4 semanas (&gt;10%)</b></p>	<p><b>AGA:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 12 meses após descontinuação do imunossupressor.</p> <p><b>EASL:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 18 meses após descontinuação do imunossupressor; suspender AN apenas se doença de base em remissão. Monitorizar função hepática e DNA VHB cada 3-6 meses e durante pelo menos 12 meses após interrupção do AN.</p> <p><b>AASLD:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 12 meses após descontinuação do imunossupressor. Monitorizar função hepática e DNA VHB durante até 12 meses após interrupção do AN.</p>
<p><b>AgHBs negativo</b> <b>Anti-HBc positivo</b></p>	<p><b>Depletore de células B (&gt;10%)</b> (rituximab, ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, ublituximab)</p>	<p><b>AGA:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 12 meses após descontinuação do imunossupressor.</p> <p><b>EASL:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 18 meses após descontinuação do imunossupressor; suspender AN apenas se doença de base em remissão. Monitorizar função hepática e DNA VHB cada 3-6 meses e durante pelo menos 12 meses após interrupção do AN.</p> <p><b>AASLD:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 12 meses após descontinuação do imunossupressor. Monitorizar função hepática e DNA VHB durante até 12 meses após interrupção do AN.</p>
Risco moderado de rVHB (1-10%)		
<p><b>AgHBs positivo</b></p>	<p><b>Anti-TNF</b> (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab)</p> <p><b>Outros inibidores das citocinas/integrinas</b> (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab, efalizumab)</p> <p><b>Inibidores da tirosina cinase</b> (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib)</p> <p><b>Corticoterapia em doses baixas</b> (&lt;10 mg de prednisolona ou equivalente) <b>durante ≥4 semanas</b></p> <p><b>Outra QT citotóxica sem corticoide</b></p> <p><b>Regimes pós-TOS sem corticoide</b> (inibidores da calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), sirolimus, MMF)</p>	<p><b>AGA:</b> Profilaxia antivírica até ≥6 meses após descontinuação do imunossupressor.*</p> <p><b>EASL:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 12 meses após descontinuação do imunossupressor; suspender AN apenas se doença de base em remissão. Monitorizar função hepática e DNA VHB cada 3-6 meses e durante pelo menos 12 meses após interrupção do AN.</p> <p><b>AASLD:</b> Profilaxia antivírica até ≥6 meses após descontinuação do imunossupressor. Monitorizar função hepática e DNA VHB durante até 12 meses após interrupção do AN.</p>
<p><b>AgHBs negativo</b> <b>Anti-HBc positivo</b></p>	<p><b>Anti-TNF</b> (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab)</p> <p><b>Outros inibidores das citocinas/integrinas</b> (abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab, efalizumab)</p> <p><b>Inibidores da tirosina cinase</b> (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib)</p> <p><b>Corticoterapia em doses altas</b> (prednisolona &gt;20 mg/dia ou equivalente) <b>ou moderadas</b> (prednisolona 10-20 mg/dia ou equivalente) <b>durante ≥4 semanas</b></p> <p><b>Derivados das antraciclinas</b> (doxorubicina, epirrubicina, daunorubicina, idarrubicina, nemorubicina, valrubicina, pixantrona, mitoxantrone)</p> <p><b>Regimes pós-TCH sem corticoide</b> (ciclosporina + metotrexato; tacrolimus + metotrexato; MMF + ciclosporina/tacrolimus; globulina anti-timocítica)</p>	<p><b>AGA:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 6 meses após descontinuação do imunossupressor.*</p> <p><b>EASL:</b> Monitorizar AgHBs e DNA VHB cada 1-3 meses durante e após imunossupressão. Iniciar AN (terapêutica de antecipação) o mais brevemente possível se DNA VHB detetável ou serorreversão AgHBs</p> <p><b>AASLD:</b> Dependendo da situação clínica e da exequibilidade de monitorização apertada, ou iniciar profilaxia antivírica ou monitorizar DNA VHB cada 1-3 meses, iniciando terapêutica de antecipação se DNA VHB detetável.</p>



Baixo risco de rVHB (<1%)		
<b>AgHBs positivo</b>	<b>Imunossuppressores tradicionais</b> (azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina) <b>Corticoterapia em qualquer dose PO diária durante ≤1 semana</b> <b>Corticoterapia intra-articular</b>	<b>AGA:</b> Profilaxia antivírica não recomendada. <b>EASL:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 12 meses após descontinuação do imunossupressor; suspender AN apenas se doença de base em remissão. Monitorizar função hepática e DNA VHB cada 3-6 meses e durante pelo menos 12 meses após interrupção do AN. <b>AASLD:</b> Profilaxia antivírica até pelo menos 6 meses após descontinuação do imunossupressor. Monitorizar função hepática e DNA VHB durante até 12 meses após interrupção do AN.
<b>AgHBs negativo</b> <b>Anti-HBc positivo</b>	<b>Imunossuppressores tradicionais</b> (azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina) <b>Corticoterapia em qualquer dose PO diária durante ≤1 semana</b> <b>Corticoterapia intra-articular</b> <b>Corticoterapia em doses baixas</b> (<10 mg/dia de prednisolona ou equivalente) <b>durante ≥4 semanas</b> <b>Anti-CD52</b> (alemtuzumab) <b>Outra QT citotóxica sem corticoide</b>	<b>AGA:</b> Profilaxia antivírica não recomendada. <b>EASL:</b> Monitorizar AgHBs e DNA VHB cada 1-3 meses durante e após imunossupressão. Iniciar AN (terapêutica de antecipação) o mais brevemente possível se DNA VHB detetável ou serorreversão AgHBs <b>AASLD:</b> Dependendo da situação clínica e da exequibilidade de monitorização apertada, ou iniciar profilaxia antivírica ou monitorizar DNA VHB cada 1-3 meses, iniciando terapêutica de antecipação se DNA VHB detetável. <b>ESGICH:</b> Profilaxia antivírica recomendada no caso nos agentes anti-CD52 (alemtuzumab), durante pelo menos 6-12 meses após a última dose do imunossupressor (ou, em alternativa, monitorização rigorosa do DNA VHB e terapêutica de antecipação).
Risco indeterminado de rVHB		
<b>AgHBs positivo</b>	<b>Terapêutica androgénea de privação<sup>†</sup></b> (acetato de ciproterona, flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida) <b>Bloqueadores do estrogénio ou progesterona<sup>†</sup></b> (tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant, inibidores da aromatase)	Profilaxia antivírica não recomendada.
<b>AgHBs negativo</b> <b>Anti-HBc positivo</b>	<b>Terapêutica androgénea de privação<sup>†</sup></b> (acetato de ciproterona, flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida) <b>Bloqueadores do estrogénio ou progesterona<sup>†</sup></b> (tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant, inibidores da aromatase) <b>Regimes pós-TOS sem corticoide<sup>‡</sup></b>	Profilaxia antivírica não recomendada.

\* Os doentes que valorizem mais a evicção do uso prolongado de terapêutica antivírica (e o custo associado) e que valorizem menos a prevenção da rVHB podem razoavelmente decidir não realizar nenhuma profilaxia.  
<sup>†</sup> Risco provavelmente negligenciável.  
<sup>‡</sup> Provável baixo risco.  
AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; AGA, American Gastroenterological Association; AN, análogos dos nucleós(t)idos; CCT, corticoterapia; EASL, European Association for the Study of the Liver; ESGICH, ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts; MMF, micofenolato de mofetil; PO, per os; QT, quimioterapia; rVHB, reativação de infeção pelo vírus da hepatite B; TCH, transplante de células hematopoiéticas; TOS, transplante de órgão sólido; VHB, vírus da hepatite B.

Tabela 13 – Regimes terapêuticos na rVHB

Fármaco	Posologia
<b>Lamivudina</b>	100 mg/dia *, PO, independentemente da alimentação
<b>Entecavir</b>	<i>Naive</i> de tratamento com AN: 0.5 mg/dia *, PO, em jejum (2 horas antes ou depois de refeição) Terapêutica prévia com AN, ausência de resposta a lamivudina, mutações de resistência ou doença hepática crónica descompensada: 1 mg/dia *, PO, em jejum (2 horas antes ou depois de refeição)
<b>TDF</b>	245 mg/dia *, independentemente da alimentação
<b>TAF</b>	25 mg/dia <sup>†</sup> , após alimentação

\* Ajustar dose se CíCr &lt;50 mL/min.

<sup>†</sup> Contraindicado se CíCr <15 mL/min.

AN, análogos dos nucleós(t)idos; PO, per os; rVHB, reativação de infeção pelo vírus da hepatite B; TAF, tenofovir alafenamida; TDF, tenofovir disoproxil fumarato.

## 6.6. Monitorização

Caso se inicie profilaxia antivírica, o valor basal de ADN VHB deve ser determinado; a função hepática e o ADN VHB devem ser monitorizados cada 3-6 meses e durante pelo menos 12 meses após a interrupção da profilaxia antivírica<sup>133,134</sup>. Nos doentes com AgHBs negativo e anti-HBc positivo, caso não se inicie profilaxia antivírica, a função hepática e o ADN VHB devem ser monitorizados cada 1-3 meses durante e após a imunossupressão<sup>133,134</sup>.

## 7. INFEÇÃO POR VÍRUS JOHN CUNNINGHAM

A infeção primária assintomática pelo VJC ocorre geralmente em idade pediátrica. Na maioria dos indivíduos, o VJC mantém-se latente nos rins ou nos órgãos linfáticos, mas pode ser reativado em contexto de imunossupressão celular grave.

A LMP é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, causada pela infeção dos oligodendrócitos pela reativação do vírus<sup>137</sup>. A doença apresenta uma instalação subaguda e progressiva, com múltiplas manifestações clínicas possíveis, incluindo disfunção cognitiva, fraqueza e descoordenação motora, distúrbios da fala e alterações visuais. A ressonância magnética nuclear (RMN) geralmente evidencia desmielinização subcortical, sem edema ou captação de contraste. Para o diagnóstico definitivo, é necessária a deteção do ADN do VJC no líquor; em determinados casos, pode ser necessária a realização de biópsia cerebral<sup>138</sup>.

### 7.1. Situações que predispoem à infeção

Determinadas condições que causam imunossupressão parecem predispor ao desenvolvimento de LMP, como doença neoplásica (principalmente doenças linfó e mieloproliferativas, como a leucemia linfocítica crónica e linfomas)<sup>139</sup>, infeção por VIH com depressão imunológica grave (<100 CD4/ $\mu$ L)<sup>140</sup>, transplante de órgão<sup>141</sup>, imunodeficiências primárias (casos raros em indivíduos com linfocitopenia idiopática de células T CD4<sup>+</sup>, linfocitopenia de células T CD8<sup>+</sup> e deficiência de GOF STAT1)<sup>142</sup> e as próprias doenças autoimunes (casos em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES), granulomatose com poliangite, dermatomiosite, esclerodermia, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e sarcoidose)<sup>139</sup>. Em relação à terapêutica imunomoduladora:

- Existe um risco acrescido de LMP nos indivíduos sob terapêutica com anticorpos monoclonais, como natalizumab, efalizumab, alemtuzumab e rituximab<sup>56,61,140</sup>. O natalizumab é usado primariamente para o tratamento de doentes com EM refratária e determinados indivíduos com doença de Crohn. É o fármaco mais frequentemente associado a risco de LMP<sup>56,61</sup>. Até ao final de 2017, tinham sido reportados mais de 650 casos de LMP associados ao uso deste fármaco, com uma incidência de 4.2 casos/1000 doentes tratados<sup>61</sup>. A taxa de mortalidade nestes doentes é de cerca de 24% e os sobreviventes geralmente desenvolvem sequelas graves<sup>56,61</sup>. Fatores de risco para a infeção incluem linfopenia, imunossupressão prévia, duração prolongada do tratamento (>48 meses), estado serológico para VJC pré-tratamento positivo e títulos elevados de anticorpo IgG anti-VJC (sensibilidade na previsão de desenvolvimento de LMP superior a 98%, mas baixa especificidade)<sup>56,61</sup>.

- Até 2009, tinham sido descritos 4 casos de LMP numa coorte com 6.000 doentes com psoríase tratados com efalizumab<sup>56</sup>.

- A LMP também tem sido reportada ocasionalmente em doentes tratados com belatacept<sup>143</sup>, brentuximab<sup>144</sup>, carfilzomib<sup>145</sup>, eculizumab<sup>146</sup>, fludarabina<sup>147</sup>,

glucocorticoides<sup>148</sup>, ibrutinib<sup>149</sup>, idelalisib<sup>149</sup>, infliximab<sup>150</sup>, MMF<sup>151</sup>, obinutuzumab<sup>149</sup>, ofatumumab<sup>149</sup> e ruxolitinib<sup>152</sup>.

### 7.2. Rastreio e monitorização

Não existe nenhuma medida que previna a exposição ao vírus<sup>140</sup>. Em indivíduos com fatores de risco para LMP, a única forma de prevenção da doença é a recuperação da imunidade celular.

De acordo com as orientações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) sobre prevenção de infeção em doentes sob terapêutica para EM, apenas os doentes sob natalizumab têm indicação para realização de rastreio de LMP<sup>61</sup>. O ESGICH também recomenda o rastreio nestes indivíduos<sup>56</sup>.

O primeiro passo consiste na avaliação do risco de desenvolvimento de LMP. Para tal, deve ser avaliado o estado serológico para o VJC pré-tratamento. O índice quantitativo de anticorpos anti-VJC, que indica o rácio entre o sinal dos anticorpos IgG séricos (medido por densidade ótica) do doente e o *cut-off* do sinal de um anticorpo anti-VJC num calibrador, parece ter um valor preditivo mais elevado; o risco é tanto maior quanto maior for este índice<sup>56,61</sup>. O controlo da neuroimagem também deve ser realizado, uma vez que as manifestações radiológicas da LMP precedem as clínicas<sup>56,61</sup>.

Assim, todos os doentes devem ter uma avaliação dos títulos séricos de anticorpos anti-VJC e uma RMN cranioencefálica (CE) pré-tratamento<sup>61</sup>. A monitorização durante o tratamento de acordo com o risco na *baseline* deve seguir as recomendações descritas na Tabela 14<sup>56,61</sup>.

Tabela 14 – Monitorização durante o tratamento com natalizumab

Índice anti-VJC	Monitorização dos títulos de anti-VJC	Monitorização imagiológica (RMN CE)
≤0,9 ou seronegativo	Aos 12 meses e posteriormente a cada 6 meses, até 6 meses após a suspensão da terapêutica	Anual
>0,9 e ≤1,5	Aos 12 meses e posteriormente a cada 6 meses, até 6 meses após a suspensão da terapêutica	Aos 12 e 18 meses e posteriormente a cada 6 meses
≥1,5 ou imunossupressão prévia ou ≥2 anos sob natalizumab	Não indicada	Aos 12 e 18 meses e posteriormente a cada 6 meses (considerar a cada 3-4 meses)

RMN CE, ressonância magnética nuclear cranioencefálica; VJC, vírus John Cunningham.

A LMP é rara durante o primeiro ano de terapêutica. A taxa de seroconversão anual em indivíduos seronegativos expostos ao natalizumab é estimada entre 7,1 e 10%. Assim, a monitorização do anti-VJC deve ser realizada<sup>56,61</sup>. Um índice superior a 1,5, imunossupressão prévia (tratamento com azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) e/ou duração de tratamento superior a 48 meses conferem por si só um risco suficientemente elevado para LMP e, portanto, a monitorização dos títulos de anticorpos nestes casos não altera a gestão do doente<sup>56,61</sup>. Nestas situações, deve ser considerada a evicção ou descontinuação do fármaco<sup>56,61</sup>.

Em indivíduos com um índice superior a 0,9, deve ser considerada a suspensão da terapêutica aos 24 meses, para que o risco de LMP não seja significativamente elevado<sup>56,61</sup>. Em indivíduos previamente imunossuprimidos, esta suspensão deve ser considerada ao fim de 12 meses<sup>56,61</sup>.

Uma vez que a linfopenia é considerada um fator de risco importante para LMP em doentes sob natalizumab, deve ser realizada monitorização da contagem de linfócitos durante o tratamento<sup>61</sup>.

Qualquer doente sob natalizumab com anti-VJC positivo que desenvolva uma nova lesão na RMN CE deve ser avaliado para a possibilidade de LMP<sup>56,61</sup>. A pesquisa de ADN do VJC no líquor é obrigatória nestes casos, apesar de poder ser negativa numa fase inicial<sup>56,61</sup>.

### 7.3. Tratamento

Não existe tratamento específico para a infeção por VJC ou para a LMP<sup>140</sup>.

Nos indivíduos com diagnóstico de LMP associada a natalizumab, o fármaco deve ser descontinuado de imediato. Pode ser ponderada imunoadsorção ou plasmáfereze (em dias alternados, num total de 5 tratamentos) para eliminação do fármaco em circulação, mas esta estratégia não é consensual<sup>56,61</sup>.

Nos doentes com LMP associada a SIRI, a qual está relacionada com o agravamento ou o aparecimento de novos sintomas da doença após o início da recuperação do sistema imunitário, deve ser considerada corticoterapia em dose elevada (dexametasona 32 mg EV q6h durante 2 semanas), principalmente na presença de deterioração clínica e imagiológica significativas<sup>61,140</sup>.

## 8. INFEÇÃO POR HERPESVÍRUS

### 8.1. Infeção/doença por citomegalovírus

A primoinfeção por CMV em indivíduos saudáveis é geralmente assintomática e benigna. No entanto, a sua resolução não resulta na eliminação completa do vírus do organismo. Em vez disso, o CMV persiste de forma latente, em particular nas células hematopoiéticas, monócitos e células epiteliais, estando a sua reativação dependente do estado imunitário do hospedeiro<sup>153</sup>. O risco de reativação é maior quando existe imunossupressão sistémica, seja ela iatrogénica ou secundária a doenças crónicas, como a infeção por VIH<sup>154</sup>.

Nestes doentes, a infeção por CMV, seja por primoinfeção ou por reativação de infeção latente, pode causar doença invasiva ou focalizada em múltiplos órgãos (colite, retinite, pneumonia, meningoencefalite, miocardite, etc.).

Enquanto que nos doentes submetidos a transplante de órgão sólido e/ou sob tratamento para neoplasias hematológicas (desatinib, idelalisib, everolimus, breximumab, mogamulizumab) o risco de doença invasiva por citomegalovírus (CMV) está bem estabelecido, a evidência não é clara em doentes sob fármacos imunossupressores para tratamento de doenças autoimunes, não existindo para estes qualquer recomendação de rastreio ativo de doença por CMV. A existência de relatos de casos, designadamente em doentes sob fármacos anti-TNF- $\alpha$ <sup>155</sup> e alemtuzumab<sup>156</sup>, ainda que raros, deve alertar para esta possibilidade diagnóstica no caso de desenvolvimento de sintomas sugestivos. Contudo, o contributo destes fármacos específicos para o risco de infeção por CMV é controverso, e uma relação causal direta não parece provável<sup>157,158</sup>; na verdade, o uso concomitante de corticoides, mais do que o bloqueio anti-TNF, parece ser o principal culpado<sup>159</sup>.

Num estudo francês que recolheu os dados de infeções oportunistas diagnosticadas em cerca de 55.000 doentes-ano

de uso de anti-TNF por qualquer motivo, foram reportados apenas 4 episódios de doença disseminada por CMV (pneumonite, retocolite, retinite e síndrome vírica inespecífica), 3 dos quais em doentes com DII<sup>155</sup>.

A colite por CMV em doentes com DII está bem relatada, embora não seja claro qual o papel exato da doença de base no risco da reativação vírica, nem qual a relevância clínica desta reativação. De facto, um estudo recente não demonstrou associação entre o uso de fármacos anti-TNF e a carga vírica de CMV nos tecidos cólicos, chegando a sugerir que o uso destes fármacos pode ser considerado em doentes com agravamento clínico secundário à reativação vírica<sup>160</sup>.

Por todos estes motivos, não existe qualquer recomendação no sentido de manter vigilância ativa de carga vírica de CMV em doentes tratados com estes fármacos<sup>53</sup>.

O risco de infeção por CMV em doentes sob alemtuzumab é elevado em doentes hematológicos. No entanto, quando usado para tratamento de EM, o risco é baixo<sup>156,161</sup> e não existe qualquer recomendação para monitorização com pesquisa de ADN vírico<sup>55</sup>. No entanto, a existência de relatos de casos, ainda que raros, deve alertar o clínico para esta possibilidade diagnóstica no caso de desenvolvimento de sintomas sugestivos.

### 8.2. Infeção por herpes simplex 1 e 2

As infeções por vírus herpes simplex (VHS) são comuns a nível mundial<sup>162</sup>, com seroprevalências estimadas para VHS-1 de aproximadamente 66%<sup>163</sup>. A infeção transmite-se pessoa-a-pessoa através do contacto próximo com secreções orais. Após uma infeção inicial, o VHS infeta cronicamente os gânglios neuronais, podendo reativar periodicamente a nível da mucosa ou da pele. O espetro clínico é variável: a infeção pode ser assintomática, manifestar-se por lesões periorais, das mucosas ou da pele (incluindo a zona genital), por infeções oculares (queratite herpética) ou até por infeções sistémicas graves, como encefalite ou doença disseminada com envolvimento multiorgânico.

A imunidade celular tem um papel preponderante na contenção da infeção primária, prevenção da reativação e no controlo da doença. Desta forma, alguns grupos de doentes imunocomprometidos, nomeadamente com infeção VIH (particularmente se contagem de células CD4<sup>+</sup> <200/ $\mu$ L) e transplantados de órgão sólido e de medula óssea, têm maior risco de apresentar infeções recorrentes/graves por VHS, quando comparados com a população em geral. Alguns destes doentes beneficiam de profilaxia antivírica.

Em relação aos doentes com doenças autoimunes, há relatos ocasionais de infeções recorrentes e/ou graves por VHS em doentes sob tratamentos biológicos com múltiplos fármacos, nomeadamente anakinra, ustekinumab, eculizumab e natalizumab<sup>164-168</sup>. No entanto, são poucos aqueles que beneficiam de profilaxia antivírica:

- O alemtuzumab, quando usado no tratamento de EM e comparado com o tratamento com interferão, apresenta uma taxa muito elevada de infeções por VHS, por vezes com necessidade de internamento hospitalar<sup>169,170</sup>. Desta forma, recomenda-se profilaxia antivírica com aciclovir (200-400 mg bid) desde o primeiro dia de cada ciclo de tratamento até perazer 2 meses ou, alternativamente, até que as contagens de CD4<sup>+</sup> recuperem até >200/ $\mu$ L<sup>55,171</sup>.

- O uso de fingolimod está associado a um risco teórico de infeção por VHS. No entanto, os relatos de casos são escassos e não está recomendada, por rotina, a instituição de profilaxia, mas pode ser considerada em doentes sob corticoterapia concomitante. Ainda assim, a profilaxia pode ser considerada em doentes com infeções orais/genitais

recorrentes por VHS <sup>172</sup>. A mesma estratégia aplica-se aos doentes sob natalizumab <sup>61</sup>.

- O uso de ocrelizumab parece estar associado a maior risco de infeções herpéticas. No entanto, praticamente todas as infeções relatadas foram ligeiras a moderadas e não existe indicação para profilaxia antivírica nestes doentes <sup>173,174</sup>.

Desta forma, na avaliação inicial de um doente candidato a iniciar imunossuppressores biológicos deve constar da história clínica a presença ou ausência de lesões herpéticas recorrentes e deve ser estabelecido o padrão serológico basal em relação a VHS-1 e VHS-2. Esta avaliação serológica será útil na determinação da necessidade de iniciar profilaxia nos grupos anteriormente referidos <sup>163</sup>.

Conforme descrito, os doentes imunocomprometidos têm maior risco de desenvolver infeções herpéticas graves. Podem apresentar doença disseminada, muitas vezes envolvendo as vias respiratórias, esófago e mucosa intestinal <sup>175,176</sup>. Os métodos de diagnóstico utilizados em imunodeprimidos não diferem da população em geral. O tratamento deve ser adequado à extensão/localização da doença (Tabela 15). No entanto, é importante ter em conta que doentes imunodeprimidos apresentam taxas mais elevadas de infeção por VHS resistente ao aciclovir quando comparados com doentes imunocompetentes; a presença de lesões herpéticas persistentes apesar de terapêutica antivírica adequada deve levantar esta suspeita <sup>177</sup>. Os fármacos que inibem a ADN polimerase do VHS (foscarnet e cidofovir) podem ser usados nessa situação.

Tabela 15 – Tratamento de infeção por VHS em imunodeprimidos

Envolvimento	Tratamento
<b>Lesões orais</b>	Valaciclovir PO; 2 g 12/12h; 1 dia
<b>Lesões genitais</b>	
Episódio inicial	Aciclovir PO; 400 mg 8/8h PO; 7-10 dias Valaciclovir PO; 1 g 12/12h; 7-10 dias Famciclovir PO; 250 mg 8/8h; 7-10 dias
Episódios subsequentes	Aciclovir PO; 400 mg 8/8h; 5-10 dias
Casos graves	Aciclovir EV; 5 mg/kg 8/8h; 5-10 dias
<b>Lesões cutâneas</b>	Aciclovir PO; 400 mg 8/8h; 7-10 dias
Lesões extensas (e.g., <i>eczema herpeticum</i> )	Aciclovir EV; 5 mg/kg 8/8h; duração ideal desconhecida
<b>Esofagite</b>	Aciclovir PO; 400 mg 5x/dia; 14-21 dias
Odinofagia/disfagia grave	Aciclovir EV; 5 mg/kg 8/8h; 7-14 dias
<b>Infeção do SNC</b>	
Meningite aguda	Aciclovir EV; 10 mg/kg 8/8h; 10-14 dias Valaciclovir PO; 500 mg 12/12h; 7 dias
Encefalite aguda	Aciclovir EV; 10-12,5 mg/kg 8/8h; 14-21 dias

PO, per os; EV, via endovenosa; SNC, sistema nervoso central; VHS, vírus herpes simplex.

### 8.3. Infeção por vírus varicela-zoster

A infeção pelo VVZ causa duas entidades clínicas diferentes. A primoinfeção por este vírus, habitualmente contraída na infância, cursa com uma doença caracterizada por lesões vesiculares de base eritematosa e pruriginosas (varicela) <sup>178</sup>. Anos mais tarde, alguns indivíduos desenvolvem lesões neurocutâneas dolorosas, que habitualmente

respeitam os limites de um dermatomo e são causadas pela reativação do VVZ, alojado na sua forma latente nos gânglios sensitivos (HZ) <sup>178</sup>.

Alguns grupos de doentes imunocomprometidos, particularmente aqueles com compromisso da imunidade mediada por células T, têm maior risco de reativação pelo VVZ. Neste grupo incluem-se os doentes transplantados de órgão sólido e de medula óssea <sup>179-185</sup>, sob terapêuticas imunossupressoras específicas <sup>27,186-192</sup>, sob QT ou corticoterapia e infetados por VIH <sup>193-195</sup>. A taxa de complicações associadas à infeção é também mais elevada neste grupo de doentes <sup>196</sup>.

Recomenda-se a avaliação de IgG VVZ a todos os doentes, preferencialmente previamente ao início do imunossupressor (atendendo à frequente inconsistência de historial de infeção passada). Se IgG VVZ negativa e doente ainda não imunossuprimido, deve realizar-se vacinação (vacina viva). Se exposição significativa posterior (contato com doentes com varicela ou zoster), na presença de IgG positiva, não são necessárias atitudes adicionais; se IgG VVZ negativa, está recomendada a administração de Ig VVZ o mais brevemente possível após o contacto, idealmente dentro de 96h, até 10 dias depois (no caso de desenvolvimento de sintomas, instituir tratamento o mais rapidamente possível) <sup>35</sup>.

Existem atualmente estratégias de profilaxia de reativação de VVZ, incluindo medicação antivírica preventiva e vacinação <sup>197-200</sup>, como previamente descrito. É fundamental conhecer quais os indivíduos que beneficiam destas estratégias.

Em relação aos doentes tratados com terapêuticas anti-TNF, os resultados são contraditórios <sup>53</sup>. Um estudo americano multicêntrico não demonstrou maior risco de HZ em doentes tratados com anti-TNF quando comparados com outras terapêuticas imunossupressoras <sup>201</sup>. Por outro lado, os registos europeus sugerem risco duas vezes superior de HZ com o uso destes fármacos <sup>202,203</sup>. Alguns autores apontam que estas diferenças se devem, provavelmente, às diferentes políticas de uso de corticoterapia <sup>204</sup>. Nestes doentes, não existe recomendação para profilaxia antivírica <sup>53</sup>.

Em relação às terapêuticas que têm como alvo interleucinas específicas (ustekinumab, secukinumab, anakinra, etc.) e ao rituximab, não parece haver risco significativo de HZ, motivo pelo qual não está recomendada profilaxia antivírica, pelo menos quando não há associação de fármacos <sup>54,55</sup>.

À semelhança do que acontece com as infeções por VHS, os fármacos que causam maior depleção celular são aqueles que estão associados a maior risco de HZ:

- Em relação ao alemtuzumab, há relatos de casos de HZ grave, recomendando-se profilaxia antivírica com aciclovir, da mesma forma descrita na secção anterior.
- O uso de cladribina está associado a um risco elevado de HZ <sup>40</sup>, sobretudo em doentes com contagens de linfócitos <500 células/ $\mu$ L, estando, por esse motivo, recomendada a administração concomitante de profilaxia antivírica, da seguinte forma <sup>41</sup>:
  - <500 linfócitos/ $\mu$ L: monitorização de sinais e sintomas sugestivos de infeção;
  - <200 linfócitos/ $\mu$ L: profilaxia anti-herpética.
- Por último, o tofacitinib, um inibidor da JAK indicado no tratamento da AR, artrite psoriática e colite ulcerosa, foi associado ao dobro do risco de HZ quando comparado com outros imunossuppressores biológicos <sup>205</sup>. Não há, no entanto, evidência de que as formas disseminadas ou invasivas de HZ sejam mais comuns em doentes sob tofacitinib. Assim, não existe, por enquanto, recomendação para profilaxia antivírica nestes doentes.

Como referido anteriormente, os doentes imunocomprometidos têm maior risco de apresentar episódios mais frequentes de HZ e/ou complicações relacionadas com o VVZ<sup>206-213</sup>. A disseminação cutânea manifesta-se por múltiplas lesões vesiculares com distribuição generalizada, sem respeito pelos limites do dermatomo primariamente afetado. Esta manifestação foi relatada em transplantados e doentes com neoplasias hematológicas sob quimioterapia<sup>211,214-216</sup>. O envolvimento visceral pode apresentar formas rapidamente progressivas ou fulminantes de pneumonia, hepatite ou encefalite, por vezes sem presença de lesões cutâneas<sup>217</sup>. Estas manifestações são emergências médicas e estão associadas a mau prognóstico vital<sup>218</sup>. De realçar que estes relatos de casos ocorreram em doentes imunossuprimidos no contexto de doenças oncológicas e em doentes transplantados. Não existem, até à data, casos descritos com esta gravidade em doentes sob tratamento imunossupressor para doença autoimune.

Em doentes imunocompetentes, o diagnóstico de HZ é geralmente clínico. Em imunodeprimidos, as apresentações cutâneas são, muitas vezes, atípicas e podem ser confundidas com lesões cutâneas por VHS; neste caso, deve confirmar-se o diagnóstico laboratorialmente. Os métodos de deteção molecular do vírus por *Polymerase Chain Reaction* são os mais indicados, uma vez que apresentam sensibilidade elevada (>95%) e são de rápida realização<sup>219</sup>. Esta técnica pode ser usada em lesões em todas as fases de cicatrização, em amostras de LCR, sangue, humor vítreo e lavado bronco-alveolar<sup>219-221</sup>. O tratamento a instituir depende do grau de imunossupressão e do envolvimento da doença (Tabela 16).

**Tabela 16 – Tratamento de infeção por VVZ em imunodeprimidos**

Envolvimento	Tratamento *
<b>Primoinfeção por VVZ (varicela)</b>	Aciclovir EV; 10 mg/kg 8/8h; 7-10 dias Possibilidade de transição para PO assim que todas as lesões apresentarem crosta
<b>Herpes zoster</b>	
Imunossupressão ligeira	Valaciclovir PO; 1 g 8/8h; 7-10 dias Famciclovir PO; 500 mg 8/8h; 7-10 dias Aciclovir PO; 800 mg 5 vezes/dia; 7-10 dias
Imunossupressão grave	Aciclovir EV; 10 mg/kg 8/8h Possibilidade de transição para PO de acordo com evolução clínica
Doença grave ou disseminada †	Aciclovir EV; 10 mg/kg 8/8h; 10-14 dias

\* Há descrição de resistências ao aciclovir em imunodeprimidos, sobretudo doentes com infeção por VIH. Uma resposta clínica não adequada requer teste de suscetibilidade e tratamento com medicação alternativa (por exemplo, foscarnet ou cidofovir EV).

† Qualquer terapêutica oral implica vigilância clínica apertada.

‡ Se doença ocular, obrigatória observação por Oftalmologia para avaliação de necessidade de medicação adjuvante.

PO, *per os*; EV, via endovenosa; VVZ, vírus varicela-zoster.

## 9. PNEUMONIA POR *PNEUMOCYSTIS JIROVECI*

*Pneumocystis jirovecii* é um fungo ubiqüitário na natureza. A exposição a este agente ocorre geralmente em idade pediátrica e a transmissão ocorre pela via aérea<sup>222,223</sup>. A

doença sintomática advém principalmente da reativação de infeção latente em indivíduos com fragilidade do sistema imunitário<sup>222</sup>. No entanto, casos de doença por nova infeção também têm sido descritos, podendo ocorrer transmissão entre indivíduos<sup>222</sup>.

Apesar da profilaxia primária ser muito eficaz, a PPj ainda ocorre por caracterização subóptima dos doentes em risco.

### 9.1. Fatores de risco

A PPj é uma doença oportunista potencialmente grave em indivíduos imunocomprometidos<sup>222,224</sup>. Os doentes com infeção por VIH com baixo valor de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, sob corticoterapia e com defeitos na imunidade celular são aqueles com maior risco de doença<sup>225</sup>. Outros indivíduos com risco substancial incluem os recetores de TOS e de TCH, os doentes neoplásicos (principalmente com neoplasias hematológicas) e aqueles sob quimioterapia ou outro tipo de imunossupressores (Tabela 15)<sup>226</sup>. A incidência da doença tem aumentado nos últimos anos, dado o número crescente de doentes sob imunossupressores<sup>226</sup>.

**Tabela 17 – Fatores de risco para PPj**

Fatores de risco para PPj
<b>Infeção por VIH</b>
<b>Imunossupressores</b> Corticoterapia
<b>Neoplasias hematológicas</b> Leucemia aguda * Leucemia linfocítica crónica * Linfoma não-Hodgkin * Linfoma de Hodgkin † Mieloma múltiplo † Macroglobulinemia de Waldenström †
<b>Neoplasias sólidas</b> Neoplasia do SNC † Outras †
<b>Recetores de transplante</b> Órgão sólido Medula óssea Rejeição de órgão
<b>Doenças inflamatórias reumatológicas</b> Poliarterite nodosa * Granulomatose com poliangeite * Polimiosite / dermatopolimiosite *
<b>Imunodeficiências primárias (graves)</b>
<b>Desnutrição grave</b>

\* Risco elevado: >45 casos/ 100.000 doentes-ano.

† Risco intermédio: 25-45 casos/ 100.000 doentes-ano.

‡ Baixo risco: <25 casos / 100.000 doentes-ano.

PPj, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; SNC, sistema nervoso central; VIH, vírus da imunodeficiência humana.

#### 9.1.1. Terapêutica imunossupressora

Os indivíduos sob corticoterapia em combinação com agentes citotóxicos (ciclofosfamida) ou múltiplos agentes quimioterapêuticos, principalmente durante o período de leucopenia, apresentam maior risco de PPj<sup>227</sup>. A PPj pode ocorrer mesmo durante o desmame da dose de imunossupressores<sup>227</sup>.

### a) Corticoterapia

Os glucocorticoides estão associados à supressão da imunidade celular e a alterações do surfactante pulmonar, aumentando assim o risco de PPj<sup>228</sup>. No entanto, tem sido sugerido que o uso de corticoterapia na ausência de outras causas de imunossupressão (por exemplo, asma) não constitui risco significativo para o desenvolvimento de doença sintomática<sup>228</sup>.

Num estudo da *Mayo Clinic* com 116 doentes sem infeção por VIH e com o diagnóstico de PPj, cerca de 91% tinha recebido corticoterapia no mês anterior. A dose média equivalente de prednisolona tinha sido de 30 mg/dia (mas em alguns casos foi suficiente uma dose de 16 mg/dia durante 8 semanas). A duração média de corticoterapia antes do desenvolvimento da infeção foi de 12 semanas<sup>225,228</sup>.

De salientar que indivíduos com doença autoimune sob corticoterapia parecem apresentar uma incidência aumentada de colonização por *Pneumocystis jirovecii*, cujo significado é incerto<sup>225</sup>.

### b) Agentes imunomoduladores

Determinados fármacos estão associados a um maior risco de PPj, incluindo alemtuzumab e infliximab (maior risco de PPj em idosos, indivíduos com doença pulmonar e sob altas doses de corticoterapia)<sup>225,227</sup>.

O risco de PPj associado ao rituximab não é consensual, com alguns estudos iniciais sem descrição de qualquer caso após esta terapêutica. Um estudo retrospectivo entre 1998 e 2001 reportou 30 casos de PPj, mas a maioria tinha recebido múltiplos outros agentes imunossupressores, com ou sem corticoterapia – apenas três doentes tinham sido tratados exclusivamente com rituximab<sup>224,229</sup>.

Indivíduos sob MTX (isolado ou em combinação com doses baixas de corticoterapia) não parecem apresentar risco acrescido para PPj<sup>230</sup>. O MMF parece apresentar propriedades antimicrobianas contra o *Pneumocystis jirovecii*, pelo que a necessidade de profilaxia para PPj é controversa e está dependente da restante terapêutica imunossupressora e da doença de base<sup>231</sup>.

#### 9.1.2. Doença neoplásica

Observa-se um maior risco de PPj em indivíduos com neoplasia hematológica (doenças linfoproliferativas, leucemia linfocítica ou linfoma)<sup>227</sup>. O tipo de tratamento pode aumentar o risco de infeção: transplante de medula óssea, quimioterapia (principalmente em regimes intensivos com citarabina) e radioterapia do mediastino<sup>227</sup>.

O risco de PPj em doentes com neoplasia do SNC é de cerca de 1%, mas o risco é significativamente maior em indivíduos sob corticoterapia<sup>12</sup>. Outros tumores sólidos com risco de PPj incluem a neoplasia do pulmão e da mama; a PPj raramente ocorre em indivíduos com neoplasias digestivas<sup>227</sup>.

#### 9.1.3. Patologias reumatológicas

Não existe consenso sobre a possibilidade de determinadas doenças reumatológicas, na ausência de qualquer terapêutica imunossupressora, estarem ou não associadas a maior predisposição para PPj<sup>232</sup>. Ainda assim, alguns autores apontam um maior risco na polimiosite/dermatomiosite e na granulomatose com poliangeíte e um menor risco no LES<sup>227,233</sup>.

#### 9.1.4. Doença inflamatória intestinal

Um estudo retrospectivo com mais de 100.000 doentes com esta patologia concluiu que a incidência de PPj era de 10,6/100.000<sup>234</sup>. Os indivíduos com doença de Crohn e sob

corticoterapia apresentaram maior risco infeccioso<sup>234</sup>. Contudo, não existem orientações claras sobre o uso de profilaxia nestes doentes<sup>227</sup>.

### 9.2. Apresentação clínica e diagnóstico

Indivíduos sem infeção por VIH geralmente apresentam uma clínica atípica, com uma evolução mais fulminante<sup>225,235</sup>. A progressão sintomática ocorre frequentemente de forma aguda/subaguda, com tosse seca, febre e dispneia desproporcionais aos achados ao exame objetivo<sup>225,235</sup>. Radiologicamente, a PPj apresenta-se com infiltrados intersticiais difusos e bilaterais; a tomografia computadorizada (TC) torácica demonstra opacidades em vidro despolido ou lesões císticas<sup>225,235</sup>.

A PPj deve ser considerada nos indivíduos com fatores de risco para a infeção (e que não estejam sob profilaxia) e que apresentem achados clínicos e radiográficos sugestivos de pneumonia<sup>223</sup>. O diagnóstico definitivo requer a identificação do organismo numa amostra respiratória (geralmente no lavado broncoalveolar, pela maior sensibilidade diagnóstica)<sup>223</sup>. Em doentes sem infeção por VIH, o diagnóstico pode ser difícil, dada a presença frequente de baixo inóculo<sup>223</sup>. Nas situações em que não é possível o diagnóstico definitivo, o tratamento deve ser iniciado de acordo com a apresentação clínica<sup>223</sup>. O diagnóstico é presuntivo nos casos em que ocorrer resposta terapêutica<sup>223</sup>.

### 9.3. Profilaxia primária

Têm sido publicadas várias orientações sobre profilaxia de PPj em indivíduos com doença neoplásica e em recetores de transplante; no entanto, não há recomendações estabelecidas para indivíduos com doenças reumatológicas sob imunossupressores<sup>232</sup>.

Numa meta-análise publicada em 2014 com ensaios randomizados sobre profilaxia de PPj em indivíduos sem infeção por VIH, os autores concluíram que a profilaxia deve ser usada quando o risco de PPj é superior a 6%<sup>236</sup>. Ainda assim, outros autores consideram o uso de profilaxia sempre que este risco for superior a 3,5%<sup>227</sup>.

Assim, e de acordo com a evidência, as indicações para profilaxia primária de PPj incluem:

- Infeção por VIH com contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/μL<sup>237</sup>;
- Determinadas imunodeficiências primárias (imunodeficiência combinada grave, linfopenia de células T CD4<sup>+</sup> idiopática, síndrome de hiper-IgM)<sup>238,239</sup>;
- Indivíduos sob dose equivalente de prednisolona igual ou superior a 20 mg/dia durante um período igual ou superior a 1 mês, na presença de outra causa de imunossupressão (neoplasia hematológica, terapêutica combinada com outros imunossupressores)<sup>222,235,240,241</sup>;
- Granulomatose com poliangeíte e vasculite associada aos ANCA sob prednisolona e ciclofosfamida<sup>227,232,240</sup>;
- Indivíduos sob alemtuzumab (manutenção de profilaxia durante um mínimo de 2 meses após suspensão do tratamento ou até contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> superior a 200 células/μL; alguns autores recomendam manutenção da profilaxia durante 12 meses após suspensão)<sup>235</sup>;
- A profilaxia também deve ser considerada em doentes sob rituximab, sobretudo se em associação a quimioterapia ou dose elevadas de corticoterapia<sup>224,242</sup>.

As indicações para profilaxia primária de PPj nas doenças reumatológicas (*per se*) continuam mal definidas. As orientações publicadas recentemente recomendam a profilaxia apenas em doentes com granulomatose com poliangeíte<sup>243</sup>.

Dada a eficácia comprovada, os regimes de primeira linha recomendados como profilaxia primária de PPj são: sulfametoxazol/trimetoprim (SMX/TMP) 800/160 mg PO q24h ou 3 vezes/semana; SMX/TMP 400/80 mg PO q24h. Até à data, nenhum outro agente mostrou maior eficácia na profilaxia primária de PPj do que SMX/TMP<sup>222,235,241,244,245</sup>. O fármaco em doses profiláticas é geralmente bem tolerado e a sua suspensão é raramente necessária – apenas 3,1% dos indivíduos apresenta efeitos adversos (leucopenia, trombocitopenia, reações dermatológicas graves)<sup>222,246</sup>. A dose deve ser ajustada à função renal. Este agente permite também uma profilaxia eficaz contra outros microrganismos, incluindo *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* e algumas espécies de *Nocardia*.

A profilaxia primária de PPj deve ser mantida enquanto o fator de risco para a infeção continuar presente. De salientar que altas doses de corticoterapia e/ou ciclofosfamida estão associadas a imunossupressão prolongada mesmo após a sua descontinuação<sup>233</sup>. A maioria dos autores preconiza suspensão da profilaxia quando a dose de corticoterapia for inferior a 20 mg/dia de equivalente de prednisolona<sup>232</sup>. As orientações nas doenças neoplásicas recomendam a suspensão da profilaxia 6 semanas após o início do desmame da imunossupressão<sup>235</sup>.

Não foi demonstrada correlação entre a contagem de células T CD4<sup>+</sup> com o risco de PPj em indivíduos sem infeção por VIH, principalmente naqueles com doença autoimune<sup>235,245,247</sup>; no entanto, alguns autores sugerem descontinuação da profilaxia apenas se o doente apresentar contagens superiores a 200 CD4/μL durante pelo menos 6 meses<sup>233</sup>.

O SMX/TMP pode causar exacerbações de LES, pelo que outros agentes devem ser considerados nestes doentes<sup>222</sup>. Esquemas alternativos incluem dapsona (associada a pirimetamina com ácido folínico se indicação para profilaxia de toxoplasmose) ou atovaquona<sup>222</sup>. A pentamidina aerossolizada é menos eficaz e tem sido associada a transmissão de MT, afetando também a sensibilidade dos testes diagnósticos nas secreções respiratórias<sup>222</sup>.

#### 9.4. Tratamento

O tratamento de eleição é o SMX/TMP, na seguinte posologia:

- Com via oral patente – SMX/TMP 800/160 mg PO, 2 comprimidos q8h durante 21 dias;
- Sem via oral patente ou critérios de gravidade – 15-20 mg/kg/dia de TMP EV, divididos em q6-8h durante 21 dias (alteração para via oral assim que possível).

Os principais efeitos adversos do SMX/TMP em dose terapêutica incluem exantema (raramente síndrome de Steven-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica), febre, neutropenia, hipercalemia, elevação das transaminases, fotossensibilidade e elevação da creatinina sérica.

Os regimes alternativos incluem clindamicina associada a primaquina, trimetoprim associado a dapsona, atovaquona e pentamidina endovenosa.

O uso de corticoterapia está recomendado em indivíduos com pressão parcial de oxigénio (PaO<sub>2</sub>) em ar ambiente <70 mmHg e/ou gradiente alvéolo-arterial de oxigénio ≥35mmHg ou hipoxemia na oximetria de pulso (SpO<sub>2</sub> <92%). O regime da corticoterapia é de prednisolona 40 mg PO, q12h durante 5 dias, seguido de prednisolona 40 mg PO q24h durante 5 dias, seguido de prednisolona 20mg PO q24h durante 11 dias.

Após completar o esquema de tratamento, os indivíduos devem manter profilaxia secundária (em esquema igual ao usado na profilaxia primária).

## 10. INFEÇÃO POR *LISTERIA*

*Listeria monocytogenes* é uma bactéria que causa infeções importantes em indivíduos imunocomprometidos, recém-nascidos, idosos, grávidas e, ocasionalmente, indivíduos previamente saudáveis. A maioria das infeções em adultos ocorre após ingestão oral de alimentos contaminados (produtos lácteos não pasteurizados, carne crua, entre outros). A imunidade à infeção por *Listeria* depende dos linfócitos T ativadas por macrófagos<sup>248</sup>.

A gastroenterite, a infeção do sistema nervoso central (meningite ou meningoencefalite) e a bacteriemia são as principais manifestações clínicas.

### 10.1. Fatores de risco em imunodeprimidos

Grande parte dos casos ocorre em indivíduos com alguma condição predisponente<sup>249</sup>. Um estudo de caso-controlo com 165 doentes realizado pelo *Listeria Study Group* objetivou que 70% dos indivíduos apresentavam algum grau de imunossupressão, por doença neoplásica, infeção por VIH, transplante de órgão e/ou terapêutica com glucocorticoides<sup>250</sup>. Na verdade, a *Listeria* parece ser a principal causa de meningite bacteriana em doentes sob corticoterapia, com linfoma ou em recetores de transplante de órgão (particularmente renal)<sup>251</sup>. A corticoterapia é o principal fator de risco em não-grávidas<sup>252</sup>. Por outro lado, a listeriose também tem sido descrita em indivíduos sob agentes anti-TNF-α<sup>253</sup>.

O tratamento com alemtuzumab também tem sido implicado como fator predisponente para esta infeção. Na verdade, este fármaco provoca uma depleção maciça de células T CD8<sup>+</sup>, as quais apresentam um papel essencial na proteção contra a infeção por *Listeria*<sup>254</sup>. Um estudo entre 2001 e 2003 com 27 doentes sob terapêutica com alemtuzumab reportou apenas três casos de infeção por *Listeria monocytogenes* (um caso de meningite, outro de meningite com bacteriemia e um não especificado)<sup>255</sup>. Outros autores têm, entretanto, reportado vários casos de listeriose durante a terapêutica com este agente; até 2019, tinham sido registados 42 casos<sup>254,256,257</sup>.

### 10.2. Medidas profiláticas

De acordo com os CDC, a prevenção da listeriose rege-se por recomendações de higiene alimentar, por forma a reduzir a contaminação dos alimentos<sup>258</sup>. Assim, é proposta a evicção do consumo de carnes cruas ou malcozinadas, de peixes fumados, de alimentos germinados crus e de produtos lácteos não pasteurizados<sup>258</sup>. A temperatura do frigorífico deve ser inferior a 4°C e a do congelador inferior a 18°C negativos<sup>258</sup>.

Em indivíduos sob alemtuzumab, estas recomendações devem ser mantidas nas 2 semanas antes do início do tratamento e durante pelo menos 1 mês após a sua última administração ou até à reconstituição do sistema imunitário<sup>254,259-261</sup>. Estas orientações apenas permitem profilaxia primária, não sendo úteis nos indivíduos já portadores da bactéria<sup>254</sup>.

O SMX/TMP, recomendado em várias situações de imunossupressão como profilaxia primária de PPj, parece também eficaz na prevenção de infeção por *Listeria monocytogenes*; desta forma, este fármaco é utilizado como profilaxia antibiótica em doentes sob alemtuzumab. A amoxicilina oral também pode ser uma possível estratégia. Não existe consenso definitivo sobre o uso de profilaxia em doentes sob outros imunossupressores<sup>254</sup>.

### 10.3. Tratamento

O tratamento de eleição de quadros de meningite e/ou bacteriemia por *Listeria monocytogenes* é ampicilina 2 mg EV q4h ± gentamicina 2 mg/kg em dose de carga, seguida de 1,7 mg/kg EV q8h durante 21 dias.

### 11. INFEÇÃO POR *STRONGYLOIDES STERCORALIS*

*Strongyloides stercoralis* é um helminta intestinal presente em praticamente todos os continentes e endêmico de regiões tropicais e subtropicais (sobretudo África Subsaariana, América do Sul e Sudeste Asiático) <sup>262</sup>. A infeção ocorre através da penetração da larva de *Strongyloides* na pele, geralmente pelo contacto com solo contaminado, sendo este parasita capaz de perpetuar ciclos de autoinfeção que podem resultar na sua permanência no organismo humano durante várias décadas <sup>262</sup>.

A maioria dos indivíduos infetados (>60%) não apresenta qualquer sintoma ou apresenta apenas sintomas ligeiros do foro cutâneo e/ou gastrointestinal, mas na presença de défices na imunidade do hospedeiro existe risco de progressão para uma doença grave e fulminante denominada síndrome de hiperinfeção, que se associa a uma taxa de mortalidade de 80-100% <sup>263</sup>.

Considerando o aumento do uso de fármacos imunossuppressores, torna-se premente a identificação, rastreio e tratamento dos doentes com infeção prévia e em risco de desenvolver infeção grave por este parasita, com vista à redução da morbidade e mortalidade que lhe estão associadas.

#### 11.1. Rastreio

Vários fármacos e doenças que resultam numa diminuição da imunidade foram identificados em casos de hiperinfeção por *S. stercoralis*, de entre os quais os corticoides são os mais frequentemente implicados. A síndrome de hiperinfeção foi descrita em doentes sob corticoterapia independentemente da dose, duração ou via de administração, estando descritos casos de doença grave com ciclos curtos (6-14 dias) em doentes previamente imunocompetentes <sup>262,264</sup>.

Em doentes avaliados em consulta que irão iniciar qualquer tipo de fármaco imunossupressor, independentemente da duração, ou que apresentam uma doença imunossupressora, deve ser considerada a realização de serologia e/ou pesquisa de larvas nas fezes naqueles que preencham qualquer dos seguintes critérios <sup>264</sup>.

- Sintomas compatíveis com parasitose cutânea ou intestinal;
  - Viagem ou residência em área endêmica, principalmente se história robusta de contato cutâneo com solo de forma desprotegida (desde o início da vida);
  - Infeção conhecida por vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) 1 (fator de risco independente para infeção grave);
  - Eosinofilia periférica persistente de etiologia não esclarecida.

Anteriormente considerado o *gold standard* do diagnóstico, a pesquisa de larvas de *S. stercoralis* nas fezes por microscopia apresenta baixa sensibilidade (sobretudo na ausência de sintomas gastrointestinais), dado que a sua excreção ocorre de forma intermitente, sendo necessárias várias amostras consecutivas de fezes para considerar boa representatividade de amostra <sup>262-264</sup>.

Os testes serológicos apresentam uma sensibilidade superior na deteção de infeção prévia ou presente por *S. stercoralis* <sup>262</sup>. Deve ser sempre considerada a possibilidade de resultados falsos positivos na serologia de *S. stercoralis* com outras helmintíases <sup>262</sup>.

Assim, havendo suspeita de infeção ativa perante presença de sintomas compatíveis, devem ser colhidas pelo menos três amostras de fezes para análise parasitológica e deve ser realizada serologia de *S. stercoralis* <sup>262-264</sup>.

Nos doentes com indicação para rastreio, mas que não apresentam sintomatologia ou eosinofilia, deve ser realizada serologia <sup>262</sup>. A presença de eosinofilia periférica deve sempre motivar rastreio de infeção por *S. stercoralis*, sobretudo quando existe história de estadia em área endêmica <sup>265,266</sup>.

#### 11.2. Tratamento/erradicação

A positividade de qualquer teste (pesquisa de larvas ou teste serológico) implica sempre tratamento de erradicação (Tabela 18).

**Tabela 18** – Esquema de tratamento de erradicação de *Strongyloides stercoralis*

Infeção	Tratamento
Passada ou subclínica (serologia positiva em assintomático)	Ivermectina 200 µg/kg/dia durante 2 dias consecutivos *
Ativa sintomática	Ivermectina 200 µg/kg/dia durante 2 dias consecutivos, podendo repetir em 2 semanas por forma a completar um ciclo de autoinfeção do parasita *

\* Se mulher grávida ou a amamentar, poderá ser considerado o uso de tiabendazol 25 mg/kg bid durante 3 dias (importação para Portugal necessária, após aprovação pelo Infarmed).

#### 11.3. Monitorização

Alguns estudos sugerem a monitorização de cura em doentes cujo diagnóstico de infeção por *S. stercoralis* tenha sido realizado após início de imunossupressão <sup>265</sup>. Nestes casos, deve ser repetida a serologia, assumindo-se como curado o doente que apresente serorreversão entre 6-12 meses após o tratamento <sup>265,266</sup>. O teste serológico realizado no INSA é qualitativo (positivo/negativo); no caso de não ocorrer serorreversão, poderá ser solicitado a este laboratório que discrimine se o resultado positivo é um forte ou fraco positivo, guiando a abordagem clínica consoante a alteração do resultado do teste após tratamento <sup>265,266</sup>, podendo estar indicada a repetição do ciclo de tratamento <sup>265,266</sup>.

No caso de doentes imunossuprimidos que mantenham fatores de risco para infeção (viagens frequentes, estadias em áreas endêmicas), poderá estar indicada a repetição de serologia e/ou poderá ser necessário repetir o curso de tratamento se não for atingida a cura <sup>262-264,266</sup>.

#### 11.4. Prevenção de infeção

Os indivíduos em risco devem ser aconselhados a reforçar as medidas de higiene pessoal e alimentar e a usar calçado quando em contato com o solo ou matérias orgânicas possivelmente contaminadas.

### 12. INFEÇÃO POR *TOXOPLASMA GONDII*

A toxoplasmose é uma infeção com distribuição universal causada por *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular <sup>267</sup>. Os gatos são o hospedeiro definitivo; os humanos, assim como outros animais, podem ser infetados pela ingestão de alimentos ou água contaminados com fezes de gato ou de carne infetada com cistos de *Toxoplasma*. A transmissão pode também ocorrer através de transplante de órgão sólido ou transfusão de sangue de dador infetado <sup>268</sup>. Em imunocompetentes, a infeção, geralmente assintomática,



permanece latente no hospedeiro para o resto da vida. Os doentes imunocomprometidos, nomeadamente os doentes infetados por VIH, podem apresentar-se com doença causada pela reativação da infeção latente, na maioria das vezes com múltiplas lesões abecedadas e com captação de contraste em anel no sistema nervoso central<sup>267</sup>, podendo também manifestar-se com doença disseminada ou ocular<sup>268</sup>.

A imunossupressão grave associada a TOS, TCH ou infeção por VIH predispõe os doentes à infeção aguda/reactivação de infeção latente por *Toxoplasma*. Têm também sido relatados casos em doentes sob tratamento imunossupressor no contexto de doenças inflamatórias, incluindo fármacos anti-TNF- $\alpha$  e outros imunossupressores<sup>269,270</sup>.

Não existem, no entanto, dados que permitam retirar ilações sobre o risco efetivo associado a cada terapêutica imunossupressora e quais os fatores relacionados com o hospedeiro que se associem a maior risco de reativação e que, por esse motivo, exijam algum tipo de cuidado alimentar/profilaxia<sup>268</sup>.

Os documentos de consenso do ESGICH recomendam apenas que doentes sob alemtuzumab que sejam seronegativos para *Toxoplasma* tenham cuidados higienalimentares (evitar ingerir carne crua ou malcozinhada e contacto com fezes de gato)<sup>55</sup>. Não são avançadas quaisquer outras estratégias de profilaxia em relação a outras terapêuticas biológicas.

Desta forma, e na ausência atual de estudos que permitam estipular recomendações mais universais, é importante que os clínicos mantenham elevado índice de suspeição em doentes que apresentem sintomatologia compatível com infeção por *Toxoplasma gondii*.

### 13. INFEÇÕES URINÁRIAS DE REPETIÇÃO

Alguns fármacos imunossupressores estão associados a risco aumentado de infeções bacterianas, podendo predispor a infeções mais graves e potencialmente recidivantes, não existindo orientações concretas no que às infeções urinárias diz respeito. A educação para a prevenção é uma estratégia fundamental e que inclui o reconhecimento de fatores de risco, a avaliação de sintomas, a monitorização de resultados analíticos e o ensino do doente. O clínico deve manter-se alerta para o risco de infeções nesta população, focando particularmente nas medidas preventivas e prontamente proceder ao seu diagnóstico e tratamento sempre que indicado.

No caso da EM, o risco de infeções do trato urinário (ITU) de repetição associa-se não só ao uso de fármacos imunossupressores, mas também às características da doença, que cursa com disfunção da motilidade vesical e permite a estase urinária e consequente colonização bacteriana<sup>255</sup>. O uso frequente de cateterização urinária para controlo dos sintomas de disfunção é outro dos fatores de risco para ITU em doentes com EM<sup>271</sup>.

As ITU nos doentes com EM são um dos principais motivos de internamento, podendo condicionar a atividade de surtos e contribuir para a progressão da doença<sup>271</sup>. O diagnóstico e tratamento atempados destas infeções é fulcral, já que a abordagem de um surto muitas vezes implica o uso de corticoides em alta dose, o que poderá mascarar os sintomas relacionados com a ITU e potenciar uma infeção sistémica grave<sup>271,272</sup>.

#### 13.1. Diagnóstico

Identificar os sintomas habitualmente associados a ITU é difícil nos doentes com EM porque podem estar ausentes ou ser confundidos com os sintomas de disfunção vesical

habitualmente presentes<sup>271</sup>. O doente deve ser alertado para saber reconhecer sintomas mais inespecíficos que podem indicar a presença de ITU, como desconforto lombar ou abdominal, anorexia, letargia, incontinência entre cateterizações urinárias ou alteração da cor ou odor da urina<sup>271,272</sup>.

A análise do sedimento urinário apresenta um valor preditivo positivo (VPP) inferior a 76% para o diagnóstico de ITU, devendo ser enviada amostra para análise microbiológica sempre que se suspeite de ITU em doentes com EM (leucocitúria +/- nitritúria)<sup>271,272</sup>.

A urocultura é o *gold standard* do diagnóstico. Os agentes mais frequentemente isolados em doentes com EM e bexiga neurogénica são *Escherichia coli*, seguida de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* e *Enterococcus faecalis*<sup>271</sup>. Nos doentes sob algaliação intermitente ou de longa duração, só está indicado colher urina para análise microbiológica na presença de sintomas neurológicos ou urinários *de novo*<sup>271</sup>.

#### 13.2. Abordagem terapêutica

O tratamento de bacteriúria assintomática não está recomendado por rotina nos doentes com EM, já que não se associa a melhores resultados e pode potenciar o aumento de resistência aos antimicrobianos<sup>271</sup>. Nos casos em que o doente se apresente com um surto da doença, o tratamento da bacteriúria assintomática pode ser considerado se estiver planeada a utilização de corticoides endovenosos<sup>273,274</sup>.

Por outro lado, recomenda-se o tratamento das ITU sintomáticas. Deve ser iniciada terapêutica empírica com antimicrobianos de espectro mais largo do que na população geral, com base no padrão de suscetibilidade local e isolamentos microbiológicos prévios, devendo ajustar-se a terapêutica de acordo com o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos (TSA)<sup>271</sup>. Não existe consenso quanto à duração do tratamento, considerando-se adequado um curso de 5 a 7 dias (alargado até 14 dias se sépsis), tendo em conta que são infeções complicadas por se associarem a alterações estruturais ou funcionais do trato genitourinário<sup>271,273</sup>.

Existe pouca informação relativamente à gestão das ITU recorrentes (>3 episódios com identificação microbiológica nos últimos 12 meses ou >2 episódios em 6 meses), devendo estes doentes ser referenciados a consulta específica de Urologia para abordagem dos sintomas e fatores de risco associados (hipo/hiperreatividade vesical, litíase, etc.)<sup>271,273</sup>.

#### 13.3. Prevenção

Embora a evidência de redução do risco de ITU seja escassa, os doentes com EM devem ser informados sobre estratégias comportamentais que podem adotar e que poderão reduzir o risco de ITU: esvaziamento vesical frequente, higiene pessoal adequada pós-micção e defecação, hidratação abundante e micção pós-coital<sup>274,275</sup>.

O uso de profilaxia antibiótica em doentes com bexiga neurogénica não está recomendado por rotina, podendo ser considerada naqueles que apresentam história recente de ITU recidivantes e graves<sup>274,275</sup>.

Não existem estudos consistentes que demonstrem vantagem do uso de compostos naturais, como o extrato de arando vermelho ou os lisados bacterianos (Uro-Vaxon<sup>®</sup>), na prevenção de infeções urinárias em doentes com EM; contudo, na ausência de contraindicações, o seu uso pode ser considerado<sup>271,274-276</sup>.

### 14. CONCLUSÃO

A gestão do risco de infeção no indivíduo imunossuprimido constitui um desafio clínico. Na estruturação da estratégia preventiva, são fundamentais a caracterização

da patologia que motiva a imunossupressão (terapêuticas atuais e passadas, seguimento, intercorrências, envolvimento da doença, grau de atividade), a compreensão do mecanismo de ação do imunossupressor, a aferição de infeções prévias, o reconhecimento de fatores de risco (caracterização epidemiológica, atividade profissional, história de viagens, conviventes), a realização de rastreios laboratoriais, a administração de vacinas, a educação do doente e a monitorização de sintomas e sinais clínicos, na dependência de uma gestão clínica necessariamente individualizada. Atendendo a que a evidência científica sobre este tema, quando disponível, se encontra dispersa, o estabelecimento ou revisão de recomendações de abordagem clínica poderá contribuir para o aperfeiçoamento da prestação de cuidados médicos.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

### FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração deste artigo.

### REFERÊNCIAS

1. Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S2-s9.
2. Chatham WW. Glucocorticoid effects on the immune system. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 05]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-effects-on-the-immune-system>.
3. Zhang G, Zhang L, Duff GW. A negative regulatory region containing a glucocorticosteroid response element (nGRE) in the human interleukin-1beta gene. *DNA Cell Biol* 1997;16:145-52.
4. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS, Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995;270:283-6.
5. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, Rieder MJ. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J Leukoc Biol* 1996;60:563-72.
6. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
7. Borson DB, Gruenert DC. Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells. *Am J Physiol* 1991;260:L83-9.
8. Flower RJ, Blackwell GJ. Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 1979;278:456-9.
9. Chen CC, Sun YT, Chen JJ, Chiu KT. TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa B-inducing kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway. *J Immunol* 2000;165:2719-28.
10. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976;84:304-15.
11. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of

12. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:1098-107.
13. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An Official ATS Workshop Summary: Recent advances and future directions in pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:655-64.
14. Centers for Disease Control and Prevention. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2020. [consultado 2020 jun 05]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>.
15. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2018;8.
16. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum* 1996;39:1951-60.
17. Kremer JM. Major side effects of low-dose methotrexate. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 05]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/major-side-effects-of-low-dose-methotrexate>.
18. Genestier L, Paillet R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 1998;102:322-8.
19. O'Meara A, Headon B, Reen DJ. Effect of methotrexate on the immune response in children with acute lymphatic leukaemia. *Immunopharmacology* 1985;9:33-8.
20. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
21. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1151-7.
22. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:308-12.
23. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1074-81.
24. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54:628-34.
25. van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994;53:224-8.
26. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007;46:1157-60.
27. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med* 1991;90:295-8.

28. Coyne P, Hamilton J, Heycock C, Saravanan V, Coulson E, Kelly CA. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1832-6.
29. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:387-93.
30. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:258-60.
31. Boerbooms AM, Kerstens PJ, van Loenhout JW, Mulder J, van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:411-21.
32. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2006;16:36-8.
33. Stenger AA, Houtman PM, Bruyn GA, Eggink HF, Pasma HR. Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994;23:51-3.
34. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
35. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology* 2009;48:867-71.
36. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-18.
37. Belmont HM. Pharmacology and side effects of azathioprine when used in rheumatic diseases. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 05]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-and-side-effects-of-azathioprine-when-used-in-rheumatic-diseases>.
38. O'Connor A, Qasim A, O'Moráin CA. The long-term risk of continuous immunosuppression using thioguanides in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2010;1:7-16.
39. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443-68.
40. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;29:157-67.
41. Food and Drug Administration. Mavenclad® (cladribine): full prescribing information. 2019. [consultado 2020 maio 28]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf).
42. Seo P. Mycophenolate: Overview of use and adverse effects in the treatment of rheumatic diseases. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 maio 28]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/mycophenolate-overview-of-use-and-adverse-effects-in-the-treatment-of-rheumatic-diseases>.
43. Menter A, Gelfand JM, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:1445-86.
44. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol* 2017;137:313-21.
45. Adam S, Cheifetz GJC. Sulfasalazine and 5-aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 maio 28]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/sulfasalazine-and-5-aminosalicylates-in-the-treatment-of-inflammatory-bowel-disease>.
46. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016;12:217-33.
47. Khatri BO, Garland J, Berger J, et al. The effect of dimethyl fumarate (Tecfidera™) on lymphocyte counts: A potential contributor to progressive multifocal leukoencephalopathy risk. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:377-9.
48. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107.
49. Spencer CM, Crabtree-Hartman EC, Lehmann-Horn K, Cree BA, Zamvil SS. Reduction of CD8(+) T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e76.
50. Rosenkranz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015;372:1476-8.
51. Biogen. Tecfidera® (dimethyl fumarate): new measures to minimise the risk of PML — enhanced monitoring and stopping rules 2015. [consultado 2020 jun 1]. Disponível em: [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/566ad4c2e5274a105e00001d/Tecfidera\\_UK\\_DHPC\\_FIN\\_AL\\_25\\_Nov\\_2015.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/566ad4c2e5274a105e00001d/Tecfidera_UK_DHPC_FIN_AL_25_Nov_2015.pdf).
52. European Medicines Agency. Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera. 2015. [consultado 2020 jun 1]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-recommendations-minimise-risk-rare-brain-infection-pml-tecfidera>.
53. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S10-s20.
54. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S21-s40.
55. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S71-s82.

56. Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl 2:S95-s107.
57. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019;380:1597-605.
58. Rauer S, Marks R, Urbach H, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Pembrolizumab. *N Engl J Med* 2019;380:1676-7.
59. Küpper C, Heinrich J, Kamm K, Bücklein V, Rothenfusser S, Straube A. Pembrolizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy due to primary immunodeficiency. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e628.
60. Pawlitzki M, Schneider-Hohendorf T, Rolfes L, et al. Ineffective treatment of PML with pembrolizumab: Exhausted memory T-cell subsets as a clue? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e627.
61. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy174.
62. Hibberd PL, Rubin RH. Approach to immunization in the immunosuppressed host. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:123-42.
63. Visser LG. The immunosuppressed traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:609-24.
64. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2019;93:584-94.
65. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Vacinação. Lisboa: DGS; 2020.
66. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2019;68:1-21.
67. Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1102-6.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816-9.
69. Direção-Geral da Saúde. Norma 011/2015 de 23/06/2015: Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Lisboa: DGS; 2015.
70. Muhammad RD, Oza-Frank R, Zell E, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among high-risk adults since the introduction of pneumococcal conjugate vaccine for children. *Clin Infect Dis* 2013;56:e59-67.
71. Hammitt LL, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Repeat revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged 55-74 years living in Alaska: no evidence of hyporesponsiveness. *Vaccine* 2011;29:2287-95.
72. André FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989;87:14s-20s.
73. Schillie SF, Spradling PR, Murphy TV. Immune response of hepatitis B vaccine among persons with diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 2012;35:2690-7.
74. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *J Infect Dis* 2016;214:16-22.
75. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1-31.
76. Jin H, Tan Z, Zhang X, Wang B, Zhao Y, Liu P. Comparison of Accelerated and Standard Hepatitis B Vaccination Schedules in High-Risk Healthy Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one* 2015;10:e0133464.
77. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69:1-38.
78. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39-52.
79. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62:1-34.
80. Mary A Albrecht MJ. Vaccination for the prevention of shingles (herpes zoster). Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 05]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vaccination-for-the-prevention-of-shingles-herpes-zoster>.
81. Garland SM, Brotherton JML, Moscicki AB, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res* 2017;4:35-8.
82. Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine* 2018;36:3541-54.
83. Direção-Geral da Saúde. Tuberculose em Portugal: Desafios e Estratégias 2018. Programa Nacional para a Tuberculose. Lisboa: DGS; 2018.
84. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff THM. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. *Infect Dis Rep* 2016;8:6568-.
85. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. *Eur Respir J* 2016;48:1751-63.
86. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8909834-.

87. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40:990-1013.
88. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
89. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016;4.
90. Duarte R, Campainha S, Cotter J, et al. Position paper on tuberculosis screening in patients with immune mediated inflammatory diseases candidates for biological therapy. *Acta Reumatol Port* 2012;37:253-9.
91. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-678.
92. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
93. Ponce de León D, Acevedo-Vásquez E, Sánchez-Torres A, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1360-1.
94. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother* 2009;15:143-55.
95. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
96. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008;35:1271-6.
97. Sellam J, Hamdi H, Roy C, et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610-5.
98. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137:620-2.
99. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S15-27.
100. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:625-39.
101. Bombardier C, Hazlewood GS, Akhavan P, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for the pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: part II safety. *J Rheumatol* 2012;39:1583-602.
102. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: Cd000171.
103. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*: update 2010. *Eur Respir J* 2011;37:690-711.
104. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open* 2018;8:e022445.
105. Park SJ, Jo KW, Yoo B, et al. Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:342-8.
106. Internal Clinical Guidelines Team (UK). Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
107. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:419-28.
108. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Evid Based Child Health* 2014;9:169-294.
109. Direção-Geral da Saúde. Manual de Tuberculose e Micobactérias Não Tuberculosas. Lisboa: DGS; 2020.
110. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161:987-1019.
111. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
112. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações actuais. *Rev Port Pneumol*. 2010;16:809-14.
113. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
114. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11-20.
115. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016;30:1607-15.
116. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
117. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015;169:247-55.
118. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:209-17.
119. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
120. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-6.
121. Baciewicz AM, Chrisman CR, Finch CK, Self TH. Update on rifampin and rifabutin drug interactions. *Am J Med Sci* 2008;335:126-36.

122. Shim TS. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;76:261-8.
123. Bourikas LA, Kourbeti IS, Koutsopoulos AV, Koutroubakis IE. Disseminated tuberculosis in a Crohn's disease patient on anti-TNF alpha therapy despite chemoprophylaxis. *Gut* 2008;57:425; author reply -6.
124. Guedes G. Tuberculosis and immunosuppression. *Journal of Microbiology & Experimentation* 2018;6.
125. Walker NF, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 and the immune response to TB. *Future Virol* 2013;8:57-80.
126. Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2009;9:173-84.
127. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18:257-64.
128. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, et al. Immuno-adjunctive prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:856-65.
129. Rivoisy C, Tubach F, Roy C, et al. Paradoxical anti-TNF-associated TB worsening: Frequency and factors associated with IRIS. *Joint Bone Spine* 2016;83:173-8.
130. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-44.e3.
131. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology* 2017;152:1297-309.
132. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015;61:703-11.
133. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
134. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370-98.
135. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215-9; quiz e16-7.
136. Anna SF Lok PALB. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 05]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy>.
137. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
138. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010;47:187-98.
139. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2019;9:109-21.
140. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58:1-207; quiz CE1-4.
141. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol* 2011;70:305-22.
142. Hadjadj J, Guffroy A, Delavaud C, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2019;39:55-64.
143. Grinyó J, Charpentier B, Pestana JM, et al. An integrated safety profile analysis of belatacept in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010;90:1521-7.
144. von Geldern G, Pardo CA, Calabresi PA, Newsome SD. PML-IRIS in a patient treated with brentuximab. *Neurology* 2012;79:2075-7.
145. Food and Drug Administration. Kyprolis® (carfilzomib): full prescribing information. 2019. [consultado 2020 jun 3]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/202714s025lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202714s025lbl.pdf)
146. Gómez-Cibeira E, Ivanovic-Barbeito Y, Gutiérrez-Martínez E, et al. Eculizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2016;86:399-400.
147. García-Suárez J, de Miguel D, Krsnik I, Bañas H, Arribas I, Burgaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005;80:271-81.
148. Newton P, Aldridge RD, Lessells AM, Best PV. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1986;29:337-43.
149. Raisch DW, Rafi JA, Chen C, Bennett CL. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from the FDA's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1003-11.
150. Kumar D, Bouldin TW, Berger RG. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:3191-5.
151. Neff RT, Hurst FP, Falta EM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:1474-8.
152. Wathes R, Moule S, Milojkovic D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with ruxolitinib. *N Engl J Med* 2013;369:197-8.
153. Kim J, Kim AR, Shin E-C. Cytomegalovirus Infection and Memory T Cell Inflation. *Immune Netw* 2015;15:186-90.
154. Friel TJ. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment of cytomegalovirus infection in immunocompetent adults. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 10]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-treatment-of-cytomegalovirus-infection-in-immunocompetent-adults>.
155. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.

156. Brownlee WJ, Chataway J. Opportunistic infections after alemtuzumab: New cases of norcardial infection and cytomegalovirus syndrome. *Mult Scler* 2017;23:876-7.
157. Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:896-902.
158. Shale MJ, Seow CH, Coffin CS, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. Review article: chronic viral infection in the anti-tumour necrosis factor therapy era in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:20-34.
159. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:1059-65.
160. Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab Does Not Worsen Outcomes During Flare-ups Associated with Cytomegalovirus Infection in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1580-6.
161. Yann K, Jackson F, Sharaf N, et al. Acute respiratory distress syndrome following alemtuzumab therapy for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017;14:1-3.
162. Rechenchoski DZ, Faccin-Galhardi LC, Linhares REC, Nozawa C. Herpesvirus: an underestimated virus. *Folia Microbiol* 2017;62:151-6.
163. Christine Johnston AW. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes simplex virus type 1 infection. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 16]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection>.
164. Cavalli G, Franchini S, Aiello P, et al. Efficacy and safety of biological agents in adult-onset Still's disease. *Scand J Rheumatol* 2015;44:309-14.
165. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:60-9.e9.
166. Food and Drug Administration. Sorilis® (eculizumab): Full Prescribing Information. 2011. [consultado 2020 jun 14]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/125166s172lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125166s172lbl.pdf)
167. Borhan WM, Dababo MA, Thompson LD, Saleem M, Pashley N. Acute necrotizing herpetic tonsillitis: a report of two cases. *Head Neck Pathol* 2015;9:119-22.
168. Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C, Scarazzini L. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis* 2013;57:849-52.
169. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1819-28.
170. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39.
171. Food and Drug Administration. Lemtrada® (alemtuzumab): Full Prescribing Information. 2017. [consultado 2020 jun 4]. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/103948s5158lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s5158lbl.pdf).
172. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015;72:31-9.
173. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2016;376:221-34.
174. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2016;376:209-20.
175. Butel J. Herpesvírus. In: GF Brooks KC, JS Butel, SA Morse, TA Mietzner, ed. *Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick e Adelberg*, 25th edition. Porto Alegre: AMGH; 2012:433-55.
176. Prasad KM, Watson AM, Dickerson FB, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Exposure to herpes simplex virus type 1 and cognitive impairments in individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38:1137-48.
177. Hardy WD. Foscarnet treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome: preliminary results of a controlled, randomized, regimen-comparative trial. *Am J Med* 1992;92:30s-5s.
178. Mary A Albrecht MJL. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 16]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-zoster>.
179. Patti ME, Selvaggi KJ, Kroboth FJ. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1990;88:77-80.
180. Carby M, Jones A, Burke M, Hall A, Banner N. Varicella infection after heart and lung transplantation: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:399-402.
181. van de Beek D, Patel R, Daly RC, McGregor CG, Wijdsicks EF. Central nervous system infections in heart transplant recipients. *Arch Neurol* 2007;64:1715-20.
182. Kim DH, Messner H, Minden M, et al. Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Transpl Infect Dis* 2008;10:90-8.
183. Hovens MM, Vaessen N, Sijpkens YW, de Fijter JW. Unusual presentation of central nervous system manifestations of Varicella zoster virus vasculopathy in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9:237-40.
184. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 2014;42:325-34.
185. Blennow O, Fjaertoft G, Winiarski J, Ljungman P, Mattsson J, Remberger M. Varicella-zoster reactivation after allogeneic stem cell transplantation without routine prophylaxis – the incidence remains high. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1646-9.
186. Korelitz BI, Fuller SR, Warman JI, Goldberg MD. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:424-6.
187. Lyon CC, Thompson D. Herpes zoster encephalomyelitis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:589-91.
188. Kinder A, Stephens S, Mortimer N, Sheldon P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J* 2004;80:26.
189. Baumgart DC, Dignass AU. Shingles following infliximab infusion. *Ann Rheum Dis* 2002;61:661.

190. Choi HJ, Kim MY, Kim HO, Park YM. An atypical varicella exanthem associated with the use of infliximab. *Int J Dermatol* 2006;45:999-1000.
191. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2328-37.
192. Chanan-Khan AA, Cheson BD. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2008;26:1544-52.
193. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992;166:1153-6.
194. Veenstra J, Krol A, van Praag RM, et al. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995;9:1153-8.
195. Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, et al. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997;176:1496-500.
196. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1341-9.
197. Kanda Y, Mineishi S, Saito T, et al. Long-term low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:689-92.
198. Chapman RS, Cross KW, Fleming DM. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy. *Vaccine* 2003;21:2541-7.
199. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis* 2003;188:1336-44.
200. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
201. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* 2013;309:887-95.
202. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737-44.
203. García-Doval I, Pérez-Zafriilla B, Descalzo MA, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1751-5.
204. Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis* 2014;58:1587-98.
205. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1843-7.
206. Gnann JW, Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002;186 Suppl 1:S91-8.
207. Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. *Ann Neurol* 1994;35 Suppl:S57-61.
208. Manian FA, Kindred M, Fulling KH. Chronic varicella-zoster virus myelitis without cutaneous eruption in a patient with AIDS: report of a fatal case. *Clin Infect Dis* 1995;21:986-8.
209. Chrétien F, Gray F, Lescs MC, et al. Acute varicella-zoster virus ventriculitis and meningo-myelo-radiculitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neuropathol* 1993;86:659-65.
210. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;21:370-5.
211. Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, et al. Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med* 1988;148:1561-6.
212. Rogers SY, Irving W, Harris A, Russell NH. Visceral varicella zoster infection after bone marrow transplantation without skin involvement and the use of PCR for diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:805-7.
213. Tojimbata T, So SK, Cox KL, et al. Fulminant hepatic failure following varicella-zoster infection in a child. A case report of successful treatment with liver transplantation and perioperative acyclovir. *Transplantation* 1995;60:1052-3.
214. Verdonck LF, Cornelissen JJ, Dekker AW, Rozenberg-Arsk M. Acute abdominal pain as a presenting symptom of varicella-zoster virus infection in recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 1993;16:190-1.
215. Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, Meyers JD. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985;152:1172-81.
216. Feldman S, Hughes WT, Kim HY. Herpes zoster in children with cancer. *Am J Dis Child* 1973;126:178-84.
217. Jantsch J, Schmidt B, Bardutzky J, Bogdan C, Eckardt KU, Raff U. Lethal varicella-zoster virus reactivation without skin lesions following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:365-8.
218. Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007;7:741-7.
219. Schmutzhard J, Merete Riedel H, Zwegberg Wirgart B, Grillner L. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. *J Clin Virol* 2004;29:120-6.
220. Stránská R, Schuurman R, de Vos M, van Loon AM. Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Clin Virol* 2004;30:39-44.
221. de Jong MD, Weel JF, van Oers MH, Boom R, Wertheim-van Dillen PM. Molecular diagnosis of visceral herpes zoster. *Lancet* 2001;357:2101-2.
222. Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13 Suppl 4:272-9.
223. Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia: clinical presentation and diagnosis in patients with and without acquired immune deficiency syndrome. *Semin Respir Infect* 1998;13:289-95.
224. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013;144:258-65.
225. Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996;71:5-13.
226. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, et al. Incidence of Pneumocystis jiroveci pneumonia among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med* 2014;127:1242.e11-7.



227. Roux A, Gonzalez F, Roux M, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect* 2014;44:185-98.
228. Liebling M, Rubio E, le S. Prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: is it a necessity in pulmonary patients on high-dose, chronic corticosteroid therapy without AIDS? *Expert Rev Respir Med* 2015;9:171-81.
229. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:157-76, ix-x.
230. Meuli K, Chapman P, O'Donnell J, Frampton C, Stamp L. Audit of pneumocystis pneumonia in patients seen by the Christchurch Hospital rheumatology service over a 5-year period. *Intern Med J* 2007;37:687-92.
231. Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transpl Infect Dis* 2009;11:290-7.
232. Wolfe RM, Peacock JE, Jr. *Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented?* *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:35.
233. Suryaprasad A, Stone JH. When is it safe to stop *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis? Insights from three cases complicating autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 2008;59:1034-9.
234. Long MD, Farraye FA, Okafor PN, Martin C, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk of pneumocystis *jirovecii* pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1018-24.
235. Cooley L, Dendle C, Wolf J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Intern Med J* 2014;44:1350-63.
236. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:Cd005590.
237. European AIDS Clinical Society. Guidelines version 10.0. Brussels: EACS; 2019.
238. Stiehm ER OH, Winkelstein JA. Immunodeficiency disorders: General considerations. In: Stiehm ER OH, Winkelstein JA, ed. *Immunological Disorders in Infants and Children*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:289.
239. Ochs HD SE, Winkelstein JA. Antibody deficiencies. In: Stiehm ER OH, Winkelstein JA, ed. *Immunological Disorders in Infants and Children*, 5th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:357.
240. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, Christopher-Stine L. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:671-3.
241. Fishman JA, Gans H. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13587.
242. Chatelanat O, Van Delden C, Adler D, Guerne PA, Nendaz M, Serratrice J. [Risk factors and prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-negative patients]. *Rev Med Suisse* 2018;14:1829-33.
243. Wolfe RM, Beekmann SE, Polgreen PM, Winthrop KL, Peacock JE, Jr. Practice Patterns of *Pneumocystis Pneumonia* Prophylaxis in Connective Tissue Diseases: A Survey of Infectious Disease Physicians. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz315.
244. Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, Budde K, Nickel P. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after solid organ transplantation. *Pharmacol Res* 2018;134:61-7.
245. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2018;77:644-9.
246. Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.
247. Baulier G, Issa N, Gabriel F, Accoceberry I, Camou F, Duffau P. Guidelines for prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* cannot rely solely on CD4-cell count in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:490-3.
248. Southwick FS, Purich DL. Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med* 1996;334:770-6.
249. Goulet V, Hebert M, Hedberg C, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:652-60.
250. Schuchat A, Deaver KA, Wenger JD, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. I. Case-control study of dietary risk factors. The Listeria Study Group. *JAMA* 1992;267:2041-5.
251. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 1998;77:313-36.
252. Chang J, Powles R, Mehta J, Paton N, Treleaven J, Jameson B. Listeriosis in bone marrow transplant recipients: incidence, clinical features, and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;21:1289-90.
253. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;48:319-24.
254. Mazzitelli M, Barone S, Greco G, et al. Listeria infection after treatment with alemtuzumab: a case report and literature review. Would antibiotic prophylaxis be considered? *Infez Med* 2020;28:258-62.
255. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006;43:16-24.
256. Holmøy T, von der Lippe H, Leegaard TM. *Listeria monocytogenes* infection associated with alemtuzumab - a case for better preventive strategies. *BMC Neurol* 2017;17:65.
257. Pappolla A, Midaglia L, Boix Rodríguez CP, et al. Simultaneous CMV and *Listeria* infection following alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *Neurology* 2019;92:296-8.
258. Centers for Disease Control and Prevention. Listeria (Listeriosis). 2019. [consultado 2020 jun 05]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/listeria/prevention.html>.
259. Wray S, Havrdova E, Snyderman DR, et al. Infection risk with alemtuzumab decreases over time: pooled analysis of 6-year data from the CAMMS223, CARE-MS I, and CARE-MS II studies and the CAMMS03409 extension study. *Mult Scler* 2019;25:1605-17.
260. Meca-Lallana JE, Fernández-Prada M, García Vázquez E, et al. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. *Neurologia* 2020.
261. Rau D, Lang M, Harth A, et al. Listeria Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple

- Sclerosis – Report of Two Cases. *Int J Mol Sci* 2015;16:14669-76.
262. Krolewiecki A, Nutman TB. Strongyloidiasis: A Neglected Tropical Disease. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33:135-51.
263. Corti M. Strongyloides stercoralis in Immunosuppressed Patients. *Archives of Clinical Infectious Diseases* 2016;11:1-10.
264. Keiser PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis in the Immunocompromised Population. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:208-17.
265. Greaves D, Coggle S, Pollard C, Aliyu SH, Moore EM. Strongyloides stercoralis infection. *BMJ* 2013;347:f4610.
266. Maguire JH. Intestinal Nematodes (Roundworms). In: Gerald L. Mandell JEB, Raphael Dolin Philadelphia, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Edition. USA: Elsevier; 2010:3582-3.
267. Petersen E. Toxoplasmosis: Acute systemic disease. Waltham: UpToDate; 2020 [consultado 2020 jun 17]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/toxoplasmosis-acute-systemic-disease>.
268. Lewis JM, Clifford S, Nsutebu E. Toxoplasmosis in immunosuppressed patients. *Rheumatology* 2015;54:1939-40.
269. Cren JB, Bouvard B, Crochette N. Cerebral toxoplasmosis and anti-TNF $\alpha$ : a case report. *IDCases* 2016;5:40-2.
270. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAFETY Assessment of Biologic ThERapy (SABER) study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1942-8.
271. Phé V, Pakzad M, Curtis C, et al. Urinary tract infections in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:855-61.
272. Mahadeva A, Tanasescu R, Gran B. Urinary tract infections in multiple sclerosis: under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital. *Am J Clin Exp Immunol* 2014;3:57-67.
273. National Clinical Guideline Centre (UK). *Urinary Incontinence in Neurological Disease: Management of Lower Urinary Tract Dysfunction in Neurological Disease*. London: Royal College of Physicians (UK); 2012.
274. European Association of Urology. *The European Association of Urology (EAU) Urological Infections Guidelines*. EAU; 2020.
275. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2018;15:750-76.
276. Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd008772.