

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

José Eugênio Rios Ricci Júnior

**Infecções graves ou oportunistas em pacientes com doença inflamatória
intestinal: incidência e fatores de risco.**

Juiz de Fora

2025

JOSÉ EUGÊNIO RIOS RICCI JÚNIOR

**Infecções graves ou oportunistas em pacientes com doença inflamatória
intestinal: incidência e fatores de risco.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de concentração Pesquisa em Saúde Humana - núcleo de Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientadora: Prof. Dra. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro

Juiz de Fora

2025

Rios Ricci Junior, José Eugênio.

Infecções graves ou oportunistas em pacientes com doença inflamatória intestinal : incidência e fatores de risco / José Eugênio Rios Ricci Junior. -- 2025.

82 f. : il.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientadora: Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2025.

1. Doenças inflamatórias intestinais. 2. Infecções oportunistas. 3. Tuberculose. 4. Herpes zoster. 5. Terapia imunossupressora. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca , orient. II. Ribeiro, Tarsila Campanha da Rocha , coorient. III. Título.

JOSÉ EUGÊNIO RIOS RICCI JÚNIOR

Infecções graves ou oportunistas em pacientes com doença inflamatória intestinal: incidência e fatores de risco.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de concentração Pesquisa em Saúde Humana - núcleo de Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito para obtenção do título de Doutor

Aprovada no dia ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Liliana Andrade Chebli
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Lívia Costa de Almeida
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Klaus Ruback Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**



José Eugênio Rios Ricci Júnior

Infecções graves ou oportunistas em pacientes com doença inflamatória intestinal: incidência e fatores de risco

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira

Aprovada em 11 de agosto de 2025.

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora**

**Profa. Dra. Lívia de Almeida Costa
Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares**

**Profa. Dra. Liliana Andrade Chebli
Universidade Federal de Juiz de Fora**

**Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora**

**Prof. Dr. Klaus Ruback Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora
Juiz de Fora, 27/08/2025.**



Documento assinado eletronicamente por Luiz Carlos Bertges, Usuário Externo, em 28/08/2025, às 11:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Lívia de Almeida Costa, Usuário Externo, em 28/08/2025, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Julio Maria Fonseca Chebli, Professor(a), em 28/08/2025, às 16:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Lílina Andrade Chebli, Professor(a), em 28/08/2025, às 16:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente Klaus Ruback Bertges, Usuário Externo, em 08/09/2025, às 14:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador 2580663 e o código CRC 5C4F1B55.

À minha família, pelo amor incondicional, apoio e incentivo em cada etapa da minha vida.

Aos meus pais, pelo exemplo de dedicação, esforço e honestidade, que sempre me inspiraram.

Aos meus amigos e colegas, que me acompanharam, torceram e foram apoio nos momentos difíceis e nas conquistas.

Dedico este trabalho, em especial, àqueles que acreditaram em mim e me motivaram a nunca desistir.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de força, sabedoria e inspiração, por me guiar em cada etapa desta caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli, pela confiança, incentivo constante e por compartilhar comigo sua vasta experiência e conhecimento.

À minha coorientadora, Prof. Dra. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro, pela disponibilidade e apoio fundamental na análise estatística, que foi decisiva para a consolidação deste trabalho.

À minha esposa, Milena, pelo amor incondicional, pela paciência nos momentos de ausência e, sobretudo, pelo sacrifício e suporte indispensáveis para que eu pudesse me dedicar a essa etapa da minha vida acadêmica.

Aos meus filhos, Giovana e Heitor, que são minha maior fonte de inspiração, motivação e orgulho. Que este trabalho sirva de exemplo da importância da persistência, do esforço e do conhecimento.

Ao meu pai, por ser, ao longo de toda a minha vida, exemplo de Professor, de Doutor e de ser humano, mostrando-me que o caminho do conhecimento é também um caminho de valores, ética e dedicação.

À minha mãe, pelo amor incondicional, pela confiança em minha trajetória e por estar sempre ao meu lado, em cada desafio e conquista.

Aos acadêmicos que, de forma dedicada e incansável, contribuíram especialmente na etapa da coleta de dados: Pedro, Jordana, Hugo, Matheus e Mariana, minha profunda gratidão. A colaboração de vocês foi essencial para a realização deste trabalho.

Por fim, a todos incluindo os pacientes que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para a concretização deste projeto, minha sincera e profunda gratidão.

Primum non nocere.

(Antes de tudo, não causar dano.)

— Atribuída a Hipócrates

RESUMO

A introdução de agentes imunossupressores, incluindo biológicos e inibidores de JAK, revolucionou o tratamento da doença inflamatória intestinal (DII), mas trouxe preocupações quanto ao risco de infecções graves e oportunistas (IOs). Este estudo teve como objetivo avaliar a incidência e os fatores de risco para infecções graves e IOs em pacientes com DII em uso de imunossupressores, comparando-os com pacientes não imunossuprimidos. Foi conduzido um estudo de coorte ambispectiva com 498 pacientes adultos com DII acompanhados no Centro de DII do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil, entre março de 2014 e abril de 2024. A análise retrospectiva ocorreu de 2014 a 2021 e, a partir de então, os dados foram coletados prospectivamente. A taxa de incidência (TI) foi calculada como número de casos por 1.000 pacientes-ano (PA), e os riscos foram avaliados por modelos de risco proporcional de Cox ajustados por idade e sexo. No total de 3.279,6 PA de seguimento, foram identificadas infecções graves em 7% dos pacientes (TI: 10,7/1.000 PA) e IOs em 12% (TI: 18,3/1.000 PA). As IOs mais frequentes foram herpes zoster (5,6%; TI: 8,5/1.000 PA) e tuberculose (3,4%; TI: 5,18/1.000 PA). O risco de IOs foi significativamente maior nos pacientes em terapia combinada com anti-TNF e azatioprina (aHR: 6,86; IC95%: 1,97-23,92), seguido de monoterapia com tiopurina (aHR: 5,02; IC95%: 1,45-17,33) e monoterapia com anti-TNF (aHR: 4,70; IC95%: 1,39-15,96), quando comparados aos não imunossuprimidos. Esses dados reforçam que o uso de anti-TNF e/ou tiopurina está associado a maior risco de IOs, particularmente herpes zoster e tuberculose. Dessa forma, a escolha terapêutica na DII deve considerar cuidadosamente o equilíbrio entre eficácia e segurança no manejo de longo prazo.

Palavras-chave: doenças inflamatórias intestinais; infecções oportunistas; tuberculose, herpes zoster; terapia imunossupressora.

ABSTRACT

The introduction of immunosuppressive agents, including biologics and Janus kinase (JAK) inhibitors, has revolutionized the treatment of inflammatory bowel disease (IBD), but raised concerns about the risk of severe and opportunistic infections (OIs). This study aimed to evaluate the incidence and risk factors for severe infections and OIs in patients with IBD undergoing immunosuppressive therapy, compared to non-immunosuppressed patients. We conducted an ambispective cohort study involving 498 adult patients with IBD followed at the IBD Center of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil, between March 2014 and April 2024. Retrospective data were collected from 2014 to 2021, and prospective data collection was carried out from 2021 onward. The incidence rate (IR) was calculated as the number of events per 1,000 patient-years (PY), and risks were assessed using Cox proportional hazard models adjusted for age and sex. Over a total of 3,279.6 PY of follow-up, severe infections were identified in 7% of patients (IR: 10.7/1,000 PY) and OIs in 12% (IR: 18.3/1,000 PY). The most frequent OIs were herpes zoster (5.6%; IR: 8.5/1,000 PY) and tuberculosis (3.4%; IR: 5.18/1,000 PY). The risk of OIs was significantly higher among patients receiving combination therapy with anti-TNF and azathioprine (adjusted hazard ratio [aHR]: 6.86; 95% confidence interval [CI]: 1.97–23.92), followed by thiopurine monotherapy (aHR: 5.02; 95% CI: 1.45–17.33) and anti-TNF monotherapy (aHR: 4.70; 95% CI: 1.39–15.96), compared to non-immunosuppressed patients. These findings reinforce that anti-TNF and/or thiopurine therapy is associated with a higher risk of OIs, particularly herpes zoster and tuberculosis. Therefore, therapeutic decisions in IBD should carefully balance efficacy and long-term safety.

Keywords: inflammatory bowel disease; opportunistic infections; tuberculosis; herpes zoster; immunosuppressive therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de infecções graves	34
Figura 2-	Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de infecções oportunistas	36
Figura 3-	Risco de infecções oportunistas entre os diferentes tipos de tratamentos pra DII através da curva de Kaplan-Meier	37
Figura 4-	Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de tuberculose	42
Figura 5-	Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de herpes zoster	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Órgãos e sistemas afetados e sua frequência em infecções graves	34
Tabela 2-	Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento de pacientes com DII com e sem infecções graves	35
Tabela 3-	Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento de pacientes com DII com e sem infecção oportunista	39
Tabela 4-	Órgãos e sistemas afetados e sua frequência em infecções oportunistas	40
Tabela 5-	Tipos de organismos patogênicos e sua frequência em infecções oportunistas	40
Tabela 6-	Tipos de infecções oportunistas e sua frequência individualizada	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ASA	Aminossalicilatos
aHR	Hazard Ratio ajustado por idade e sexo
anti-TNF	anti fator de necrose tumoral
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DIIs	Doenças inflamatórias intestinais
DP	Desvio padrão
EUA	Estados Unidos da América
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Papilomavírus Humano
HZ	Herpes Zoster
IC	Intervalo de confiança
ICC	Índice de comorbidade de Charlson
IGRA	Ensaio de Liberação de Interferon-Gama
IL-12/23	Interleucina 12 e 23
IL-23	Interleucina 23
IMC	Índice de massa corpórea
IO	Infecção oportunista
IOs	Infecções oportunistas
JAK	Janus Kinase
P	Probabilidade (nível de significância)
PA	Pacientes-ano

PCR	Proteína C reativa
PPD	Derivado Proteico Purificado
RCU	Retocolite ulcerativa
TB	Tuberculose
Th17	Células T helper 17
TI	Taxa de incidência
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
Treg	Células T reguladoras
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Doença Inflamatória Intestinal.....	16
1.2	Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal.....	18
1.3	Infecções graves e oportunistas.....	20
1.4	Infecções graves e oportunistas nas DIIs.....	22
1.5	Justificativa do estudo.....	24
2	OBJETIVOS	26
3	METODOLOGIA	27
3.1	Desenho e população do estudo.....	27
3.2	Questões éticas.....	27
3.3	Coleta de dados.....	28
3.4	Acompanhamento.....	28
3.5	Avaliação de Desfechos.....	29
3.6	Análise estatística.....	29
4	RESULTADOS	32
4.1	Características da população e dos pacientes.....	32
4.2	Infecção grave.....	32
4.3	Infecções oportunistas.....	36
4.4	Risco de herpes zoster e tuberculose.....	41
5	DISCUSSÃO	45
6	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	52
	APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	59
	ANEXO A – Artigo submetido à Revista Journal of Clinical Gastroenterology	61

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença Inflamatória Intestinal

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) constituem um grupo de condições inflamatórias crônicas que acometem o trato gastrointestinal de forma recorrente e progressiva (Li et al., 2024). As duas principais formas de DII são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), que, embora compartilhem algumas características clínicas e patogênicas, possuem distinções importantes quanto à localização, extensão e padrão de inflamação (Long, 2024).

A DC pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, a qual se caracteriza por inflamação transmural e distribuição em áreas descontínuas. Frequentemente envolve o íleo terminal e o cólon, mas pode afetar regiões mais altas do tubo digestivo. Suas complicações incluem estenoses, fístulas, abscessos e comprometimento perianal (Dolinger; Torres; Vermeire, 2024).

Por outro lado, a RCU é restrita ao cólon e ao reto, caracterizando-se por inflamação superficial da mucosa e submucosa, contínua, que se inicia no reto e pode se estender proximalmente em graus variados. Ao contrário da DC, geralmente não cursa com inflamação transmural, nem com lesões salteadas, estenoses ou fístulas (Gajendran et al., 2019).

Nas últimas décadas as DIIs têm apresentado crescimento contínuo em sua incidência e prevalência em nível global, especialmente em países que passaram por processos acelerados de urbanização e ocidentalização (Windsor; Kaplan, 2019). Nos Estados Unidos (EUA), a prevalência atual é estimada em aproximadamente 1.300 casos por 100.000 habitantes o que representa mais de 3 milhões de pessoas vivendo com DII (Dahlhamer et al., 2016). Na Europa ocidental as taxas de prevalência são igualmente elevadas, variando de 500 a 900 casos por 100.000 habitantes, sendo que em algumas nações, como Reino Unido, Suécia, Noruega e Dinamarca, a prevalência já ultrapassa 1.000 casos por 100.000 habitantes (Ng et al., 2017).

No Brasil e na América Latina os dados epidemiológicos ainda são limitados, e embora as taxas sejam consideravelmente menores quando comparadas à Europa e aos EUA, observa-se um crescimento expressivo. Estudos brasileiros apontam prevalências que variam entre 38,2 a 58,9 casos por 100.000 habitantes, dependendo da região, com maiores taxas nas regiões Sul e Sudeste, associadas a maior grau de urbanização e industrialização (Kotze et al, 2022).

A fisiopatogenia das doenças inflamatórias intestinais (DII) é complexa e multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos, imunológicos, alterações da microbiota intestinal e gatilhos ambientais (Guan et al., 2019), os quais em indivíduos geneticamente susceptíveis, desencadeiam uma resposta imunológica desregulada, caracterizada pelo desequilíbrio entre células T helper 17 (Th17) e células T reguladoras (Treg), com predomínio das Th17. Essa desregulação leva a uma resposta exacerbada contra antígenos e metabólitos da microbiota intestinal, culminando em inflamação crônica da mucosa (Qiu et al., 2022).

Dentre os fatores de risco ambientais, destacam-se o tabagismo (associado à pior evolução na DC e efeito protetor na RCU), uso prévio de antibióticos, dieta ocidental rica em gorduras, além de episódios de gastroenterite infecciosa e alterações precoces na microbiota intestinal (Ananthakrishnan, 2015; Kaplan, 2015).

O diagnóstico das DII é baseado na integração de dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos, histológicos e de imagem (Hong; Baek, 2024). A colonoscopia com biópsias é o exame central na avaliação inicial, permitindo definir a extensão, o padrão da inflamação e, na maioria dos casos, diferenciar DC de RCU. A avaliação por imagem é especialmente importante na DC, para estudo do intestino delgado, com destaque para a enterografia por tomografia ou ressonância. Além disso, a ressonância de pelve é essencial na investigação de complicações perianais, como fístulas e abscessos (Gomollón et al., 2016).

Além disso, marcadores inflamatórios, como proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal, são amplamente utilizados no suporte diagnóstico, no

monitoramento da atividade inflamatória e na detecção precoce de recidivas (Torres et al., 2020).

1.2 Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

O manejo da DII tem como principais objetivos o controle da inflamação, prevenção de complicações e melhora da qualidade de vida. Dentre as metas busca-se a remissão dos sintomas e normalização da PCR, redução da calprotectina fecal e por fim cicatrização endoscópica, melhora da qualidade de vida e ausência de incapacidade (Turner et al., 2021). O tratamento é individualizado, levando em consideração a gravidade da doença, sua extensão, localização, comportamento (inflamatório, fibroestenósante ou penetrante) e fatores prognósticos (Gordon et al, 2024; Raine et al, 2022).

Historicamente, o tratamento das DIIs baseava-se no uso de medicações, de ação tópica sobre a mucosa intestinal inflamada, particularmente no cólon, como os aminossalicilatos (5-ASA), além de corticosteroides e imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato). No entanto, essas opções possuem eficácia limitada na modificação do curso natural da doença, além de estarem associadas a efeitos adversos importantes (Baima et al., 2023).

Nas últimas duas décadas, o surgimento das terapias biológicas e dos inibidores de JAK revolucionou o tratamento da DII, especialmente nas formas moderadas a graves. Essas abordagens possibilitaram intervenções mais precoces e eficazes, com melhora na qualidade de vida, cicatrização da mucosa, redução do dano intestinal, menor dependência de corticosteroides, além da redução nas taxas de hospitalizações, cirurgias e, mesmo, de câncer colorretal (Irani et al., 2023; Costa et al., 2024). Por outro lado, essas terapias também estão associadas a riscos, como maior incidência de infecções graves e oportunistas (IOs), desenvolvimento de neoplasias e outras reações adversas, como farmacodermias, mielotoxicidade, hepatotoxicidade, pancreatite, psoríase paradoxal e reações infusionais (Bonovas et al. 2015). Ainda assim, os benefícios proporcionados superam, na maioria dos casos, os potenciais riscos.

As principais classes terapêuticas utilizadas no tratamento das DIIs apresentam mecanismos de ação distintos. Os 5-ASA atuam localmente na mucosa intestinal, reduzindo a produção de mediadores inflamatórios, sendo indicados principalmente na RCU de leve a moderada intensidade, sem eficácia comprovada na DC (Gordon et al, 2024; Magro et al., 2017). Os corticosteroides são potentes imunossupressores, empregados na indução de remissão em surtos moderados a graves, tanto na DC quanto na RCU. No entanto, seu uso deve ser restrito ao curto prazo devido ao elevado risco de efeitos adversos, como infecções, osteoporose, hipertensão, diabetes e síndrome de Cushing (Baima et al., 2023).

Os imunomoduladores, como as tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina) e o metotrexato, atuam na inibição da proliferação de linfócitos, sendo eficazes na manutenção da remissão (Imbrizi et al., 2023). Apresentam início de ação tardio, geralmente entre 8 e 12 semanas, e estão associados a riscos aumentados de infecções virais e bacterianas, além de neoplasias e hepatotoxicidade (Beaugerie et al., 2020).

Os agentes anti-TNF, como infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe, bloqueiam o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina chave na cascata inflamatória da DII. São indicados para casos moderados a graves de DC e RCU, especialmente em pacientes refratários a imunomoduladores ou corticosteroides. Contudo, estão associados a um risco aumentado de infecções bacterianas graves, tuberculose (TB) e infecções fúngicas invasivas (Beaugerie et al., 2020; Kirchgessner et al., 2018).

As anti-integrinas, representados pelo vedolizumabe, atuam seletivamente no bloqueio da integrina $\alpha 4\beta 7$, impedindo a migração de linfócitos para o trato gastrointestinal. Essa seletividade confere a ele um perfil de segurança mais favorável em relação ao risco de infecções sistêmicas (Dulai et al., 2016).

Por sua vez, as anti-interleucinas 12/23 (ustequinumab e mirikisumabe), bloqueiam a subunidade p40 compartilhada pelas interleucinas 12 e 23 ou a subunidade p19 específica da interleucina 23, modulando assim a resposta imune e inflamatória. Estes agentes demonstraram eficácia tanto na DC quanto na RCU, com um perfil de segurança mais favorável, apresentando menor risco de infecções

graves quando comparado aos anti-TNFs (Hanauer et al., 2020; Xuemei et al., 2025).

Por fim, os inibidores de JAK, como tofacitinibe e upadacitinibe, atuam bloqueando a via de sinalização das Janus quinases, afetando múltiplas citocinas envolvidas na resposta inflamatória. Apesar de sua elevada eficácia, estão associados a um risco aumentado de infecções, especialmente herpes zoster (HZ) (Caldera et al., 2025a; Solitano et al., 2023).

O grau de imunossupressão e, conseqüentemente, o risco de infecções varia de acordo com a classe terapêutica utilizada e sua combinação. Estudos demonstram que o uso combinado de anti-TNF e tiopurinas está associado ao maior risco de infecções graves e IOs, em especial tuberculosa (TB), HZ e infecções bacterianas (Beaugerie et al., 2020; Kirchgesner et al., 2018). Por outro lado, terapias com vedolizumabe e ustequinumabe são associadas a um risco significativamente menor de infecções graves, em função de seus mecanismos de ação mais seletivos (Dulai et al., 2016; Hanauer et al., 2020).

Portanto, a escolha terapêutica na DII exige um delicado equilíbrio entre controle da inflamação e vigilância dos riscos associados à imunossupressão, especialmente no que se refere às IOs e infecções graves.

1.3 Infecções graves e oportunistas

Pacientes com DIIs apresentam risco aumentado de infecções ao longo do curso da doença, em especial aqueles submetidos a terapias imunossupressoras, incluindo imunomoduladores, agentes biológicos e inibidores de JAK (Beaugerie et al., 2020; Olivera et al., 2023).

De forma geral, uma infecção grave é definida como aquela que resulta em hospitalização, necessidade de antibioticoterapia intravenosa, intervenção cirúrgica, suporte em unidade de terapia intensiva ou evolução para óbito (Click; Regueiro, 2019). Esse conceito é de extrema relevância, dado que tais infecções representam causas significativas de morbidade e, ocasionalmente, mortalidade em

pacientes com DII, particularmente em cenários de imunossupressão intensa ou prolongada (Kucharzik et al., 2021).

Por sua vez, as chamadas IOs ocorrem em decorrência de um comprometimento do sistema imune que permite a reativação de agentes latentes ou a infecção por microrganismos que, em indivíduos imunocompetentes, teriam baixo potencial patogênico (Olivera et al., 2023). São infecções geralmente mais graves, de difícil manejo, e que frequentemente exigem suspensão da terapia imunossupressora, com impacto direto no controle da DII (Kirchgesner et al., 2018).

As IOs são classificadas de acordo com o agente etiológico em quatro grandes grupos: viral (ex.: citomegalovírus - CMV, HZ, vírus Epstein-Barr); bacteriana, incluindo micobacterianas (ex.: tuberculose); fúngica (ex.: candidíase invasiva, histoplasmose, aspergilose, criptococose); parasitária (ex.: criptosporidiose) (Craviotto et al, 2021; Kucharzik et al., 2021).

Os agentes etiológicos e a incidência das IOs variam conforme o tipo de imunossupressão empregada, a carga inflamatória da doença e as características epidemiológicas locais. Por exemplo, a TB permanece uma preocupação significativa em países da América Latina, África e Ásia, em contraste com países europeus, onde é menos incidente, tornando-se uma infecção priorizada no rastreio antes do início de agentes anti-TNF (De Souza et al., 2025; Pinheiro et al., 2014).

No que diz respeito às IOs virais, destaca-se a alta frequência de HZ em pacientes tratados com corticosteroides, tiopurinas e inibidores de JAK, além do risco aumentado de complicações associadas (Caldera et al., 2025a; Calm et al., 2024). Da mesma forma, a reativação de CMV, especialmente em pacientes com colite grave, representa um desafio diagnóstico e terapêutico, frequentemente associado à resistência terapêutica e necessidade de colectomia (Kucharzik et al., 2021).

Estudos recentes também apontam que a incidência de IOs pode variar de acordo com o mecanismo de ação dos medicamentos utilizados. Por exemplo, agentes anti-integrinas (vedolizumabe) e anti-interleucina 12/23 (ustequinumabe) parecem ter um perfil de segurança mais favorável em relação ao risco de infecções graves e IOs, diferentemente das tiopurinas e dos anti-TNF, em especial se em

terapia combinada, que estão claramente associados a maiores taxas desses eventos (Dulai et al., 2016; Hanauer et al., 2020; Solitano et al., 2023).

A identificação precoce dessas infecções e a estratificação adequada dos fatores de risco são essenciais para reduzir complicações e para tomada de decisões clínicas quanto à manutenção ou interrupção da terapia imunossupressora (Beaugerie et al., 2020; Olivera et al., 2023).

1.4. Infecções graves e oportunistas nas DIIs

A introdução e o amplo uso de novas terapias, incluindo agentes biológicos e pequenas moléculas, revolucionaram o tratamento da DII nas últimas décadas. Em vista desta imunossupressão induzida por estes agentes terapêuticos, o risco de infecções grave ou IOs é uma preocupação crítica de segurança. As IOs apresentam problemas específicos para o médico, pois são potencialmente graves, muitas vezes difíceis de reconhecer, associadas a morbidade ou mortalidade apreciável e são difíceis de tratar efetivamente. (Kucharzik et al., 2021). Entretanto, é notório que, quando clinicamente bem indicado, os potenciais benefícios dos biológicos e outros imunossupressores, usualmente, superam os riscos (Beaugerie et al., 2020).

A ocorrência de infecções em pacientes com DII resulta de uma interação multifatorial que envolve características do próprio paciente, dentre elas desnutrição, obesidade, presença de comorbidades, doença em atividade não controlada ou histórico de infecções graves pregressas (Rahier et al., 2014; Toruner et al., 2008). Além disso, a idade mais avançada é um fator de risco independente para IOs, em que pacientes acima de sessenta anos apresentam risco duas a três vezes maior de evoluírem para IOs (Lin E; Lin K; Katz, 2019; Ha, 2014). Por fim, os fatores relacionados ao tratamento incluem, principalmente, o uso concomitante de múltiplos agentes imunossupressores, a corticoterapia prolongada e a exposição cumulativa a terapias biológicas ou a inibidores da JAK (Beaugerie et al., 2020; Olivera et al., 2023). Referente aos riscos de infecções graves em pacientes com DII, fatores externos, como terapia imunossupressora, exposição a patógenos e

região geográfica onde o paciente se encontra, além de fatores inerentes ao paciente como idade mais avançada e desnutrição são importantes atores neste contexto (Click; Regueiro, 2019). O risco de infecções graves é mais elevado na vigência de terapia combinada (anti-TNF e tiopurina) e em pacientes expostos a corticoterapia prolongada (Kirchgesner et al., 2018).

Outro fator crítico, especialmente em países da América Latina, é a alta carga de doenças infecciosas endêmicas, como TB e histoplasmoze, que não são prevalentes em países desenvolvidos, mas representam risco considerável para pacientes imunossuprimidos na região (Pinheiro et al., 2014; De Souza et al., 2025).

No Brasil, a associação entre imunossupressão e risco de doença tuberculosa é particularmente relevante. Estudos regionais apontam uma prevalência significativamente maior de infecção tuberculosa por *Mycobacterium tuberculosis*, bem como uma taxa mais alta de reativação em pacientes tratados com anti-TNF, quando comparados à população europeia e norte-americana (Fortes, et al., 2020; Freitas et al., 2023).

Embora o risco dos imunossupressores ou biológicos usados no controle da DII seja uma consideração importante, é crucial reconhecer que os maiores riscos originam de complicações devido o controle insuficiente da atividade da doença levando à formação de fístulas e estenoses ou necessidade de cirurgia (Osterman et al., 2016).

Pacientes com DII, especialmente aqueles com DC em atividade moderada a grave apresentam nítido prejuízo da qualidade de vida relacionada à saúde, a qual certamente é intensificado por complicações, inclusive as infecciosas, decorrentes da própria DII ou de seu tratamento (Parra et al., 2019).

Portanto, a identificação e o manejo dos fatores de risco para infecções graves e IOs são fundamentais na prática clínica, exigindo uma abordagem abrangente que inclua uma avaliação rigorosa antes do início da terapia, com triagem para infecções latentes, como TB, hepatites e HIV. Além disso, é essencial a adoção de medidas preventivas, como a atualização do calendário vacinal, incluindo vacinas para HZ, influenza, pneumococo, hepatites e HPV, bem como a implementação de profilaxias específicas quando indicadas. Igualmente importante

é o monitoramento contínuo durante todo o tratamento, com vigilância ativa para a detecção precoce de sinais e sintomas de infecções (Beaugerie et al., 2020; Caldera et al., 2025b; Rahier et al., 2014).

A ausência de dados robustos na América Latina e no Brasil acerca da real incidência e dos desfechos de infecções associadas às terapias imunossupressoras na DII destaca a necessidade de estudos locais que reflitam as especificidades epidemiológicas da região (De Souza et al., 2025; Pinheiro et al., 2014).

1.5 Justificativa do estudo

A ocorrência de infecções graves ou IOs aumenta os custos relacionados à saúde, especialmente resultante da necessidade de hospitalizações e do uso de agentes antimicrobianos, antifúngicos ou antivirais, muitos dos quais oneram significativamente o sistema de saúde (Burisch et al., 2025), além de contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade (Follin-Arbelet et al., 2023) e de impactar negativamente na qualidade de vida e nas atividades laborais dos pacientes afetados (Parra et al., 2019).

Destaca-se também que, para o nosso conhecimento, não há trabalhos publicados na literatura abordando este tópico na população Brasileira, o que é fundamental, visto que características sociodemográficas, culturais, econômicas, imunogenéticas, dentre outras, são distintas entre brasileiros e populações norte-americanas, europeias ou asiáticas, onde as pesquisas previamente realizadas sobre este tópico foram publicadas, embora sem abordar todos os objetivos que aqui propomos. Além disso, do ponto de vista geográfico de nosso país e devido a fatores relacionados à maior exposição dos pacientes, algumas infecções vistas aqui são muito menos relatadas em países europeus ou nos EUA, como por exemplo, citamos o caso da alta carga endêmica da TB no Brasil (Freitas et al., 2023).

Espera-se que ao identificar o perfil das infecções graves e IOs, compreendendo melhor os fatores de risco para as mesmas e sua evolução com o tratamento, possamos, potencialmente, adotar estratégias para prevenir ou, pelo menos, reduzir o número de casos. Além disso, na eventualidade da sua ocorrência,

adotar precocemente condutas para seu diagnóstico e tratamento, de forma a melhorar a evolução e a qualidade de vida dos pacientes afetados por estes agravos.

2 OBJETIVOS

- **Objetivo geral**

Avaliar a incidência de infecções graves ou IOs em pacientes com DII, bem como os possíveis fatores de risco associados às mesmas.

- **Objetivos específicos**

- Comparar a incidência e o risco de infecções graves ou IOs entre os pacientes recebendo diversas terapias biológicas ou tiopurinas com aqueles em uso de aminossalicilatos;
- Determinar a incidência e o risco de tuberculose e herpes zoster atribuídos a diversas terapias direcionadas à DII.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho e População do Estudo

Trata-se de um estudo observacional de coorte ambispectivo, unicêntrico, envolvendo pacientes com diagnóstico de DII no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora - MG, um centro terciário de DII, localizado no Brasil. Analisamos retrospectivamente os prontuários eletrônicos de pacientes com DII que foram acompanhados entre março de 2014 e março de 2021 e prospectivamente seguimos e registramos os dados dos pacientes acompanhados entre abril de 2021 e abril de 2024.

A população do estudo incluiu pacientes adultos com 18 anos ou mais, diagnosticados com DC ou RCU por critérios bem estabelecidos (clínicos, laboratoriais, endoscópicos, de imagem e/ou histopatológicos) e acompanhados no Centro de DII por pelo menos 3 meses antes da data inicial de inclusão e/ou que consentiram em participar da fase prospectiva.

Pacientes com infecção pelo HIV, imunodeficiência congênita, receptores de transplante de órgãos, tratamento oncológico (exceto aqueles com câncer de pele não melanoma), gestantes ou lactantes, e aqueles cujos dados cadastrais cruciais estavam incompletos foram excluídos do estudo.

3.2 Questões éticas

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Universitário – EBSEH, da Universidade Federal de Juiz de Fora (Número do Comitê de Ética: 3.043.615/2018). Todos os procedimentos foram conduzidos em conformidade com a Declaração de Helsinque de 1964 e suas emendas posteriores ou padrões éticos comparáveis. Na fase retrospectiva de extração de dados, a exigência de consentimento para participação foi dispensada pelo Comitê de Ética em Pesquisa local; na fase prospectiva do estudo, todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da inclusão no estudo.

3.3 Coleta de dados

A extração de dados referentes a critérios demográficos, antecedentes médicos relevantes, incluindo comorbidades, e dados clínicos relacionados à DII foi realizada por meio de uma revisão abrangente de prontuários eletrônicos, realizada entre 30 de abril de 2024 e 1 de maio de 2024. Isso incluiu dados sobre idade, sexo, raça/etnia, índice de massa corporal (IMC), índice de comorbidade de Charlson (ICC) (Charlson et al., 1987; Quan et al., 2011), tipos de DII, idade no diagnóstico de DII, duração da doença, localização e fenótipo da doença usando a classificação de Montreal (Silverberg et al., 2005), histórico de ressecção intestinal prévia, terapias para DII e duração do uso, tempo de acompanhamento, ocorrência e localização de infecções graves e de IOs e patógenos causadores. Não avaliamos o uso concomitante de esteroides, exceto durante a ocorrência de infecções graves ou IOs, uma vez que o registro do uso de esteroides nos prontuários médicos era inconsistente.

3.4 Acompanhamento

Em ambas as coortes retrospectivas e prospectivas, todos os pacientes avaliados foram acompanhados de acordo com a prática de rotina em nosso centro de DII, geralmente em consultas ambulatoriais agendadas em intervalos de 1 a 3 meses, de acordo com a condição clínica do paciente. Na coorte retrospectiva, os pacientes tiveram seus dados clínicos coletados eletronicamente e posteriormente analisados até a ocorrência de um dos seguintes eventos: descontinuação definitiva do tratamento, último acompanhamento registrado, ocorrência da primeira infecção grave ou oportunista, óbito ou 30 de março de 2021; na coorte prospectiva, monitoramos todos os indivíduos a partir de 30 dias após o início do tratamento primário até a ocorrência de um dos seguintes: último acompanhamento registrado, primeira infecção grave ou oportunista, óbito ou 31 de abril de 2024, o que ocorresse primeiro.

3.5 Avaliação de Desfechos

O desfecho primário foi a ocorrência de infecções graves ou IOs, bem como a terapia para DII em uso no momento de sua ocorrência. Infecções graves foram definidas como aquelas que requereram antibioticoterapia intravenosa ou hospitalização, enquanto IOs foram definidas como infecções que ocorreram com mais frequência e eram mais graves em pessoas com sistema imunológico comprometido (Click; Regueiro, 2019; Kucharzik et al., 2021). Pacientes que desenvolveram infecção grave ou oportunista durante o período entre a primeira dose administrada do biológico e 90 dias após a última dose foram considerados como tendo infecção associada ao uso de um agente biológico; aqueles que desenvolveram infecção grave ou oportunista após um mês da dose inicial de tiopurina até 90 dias após a última dose foram considerados como tendo infecção associada ao uso deste imunossupressor.

Os desfechos secundários incluíram o sistema ou órgão acometido pela infecção grave ou oportunista, classificados em acometimento pulmonar, gastrointestinal, cutâneo, do trato urinário, musculoesquelético, otorrinolaringológico ou de foco indeterminado, além da identificação do agente etiológico, incluindo vírus, bactérias, micobactérias (como *Mycobacterium tuberculosis*), fungos e parasitas. Dentre os principais agentes oportunistas avaliados, destacaram-se Citomegalovirus, Herpes simples, Herpes zoster, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* (não vulvovaginal), *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Cryptosporidium* spp. Também foram considerados como desfechos secundários a evolução da infecção, classificada em recuperação ou óbito, bem como a análise dos possíveis fatores de risco associados à ocorrência de infecções graves ou IOs.

3.6 Análise estatística

As características sociodemográficas basais e aquelas relacionadas à DII foram expressas como médias \pm desvios-padrão (DP) para variáveis contínuas e

como frequências e porcentagens para variáveis categóricas. A incidência de infecções graves e IOs foi descrita por números absolutos com porcentagens correspondentes. As taxas de incidência (TI) de infecções graves e IOs foram expressas como o número de eventos por 1.000 pacientes-ano (PA) de acompanhamento e foram calculadas separadamente para cada grupo de tratamento.

Os potenciais fatores de risco associados à ocorrência de infecções graves ou IOs, incluindo características demográficas, variáveis clínicas específicas da DII, idade ao diagnóstico, duração da doença, ICC e terapias para DII, foram analisados usando o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para variáveis contínuas, dependendo da distribuição dos dados, e o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para variáveis categóricas, conforme apropriado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

O risco de desenvolver infecções graves ou IOs foi avaliado usando regressões de riscos proporcionais de Cox, com resultados expressos como razão de risco (HR) e intervalo de confiança (IC) de 95%, ajustados para idade e sexo. Análises de sobrevivência de Kaplan-Meier foram realizadas para estimar a incidência cumulativa de infecções graves e IOs, e as comparações entre os grupos de tratamento foram conduzidas usando o teste log-rank. As terapias para DII foram categorizadas da seguinte forma: terapia combinada (ou seja, anti-TNF e tiopurinas), monoterapia com anti-TNF (ou seja, adalimumabe, infliximabe ou certolizumabe pegol), monoterapia com tiopurina (ou seja, azatioprina ou 6-mercaptopurina), biológicos não anti-TNF (ou seja, vedolizumabe ou ustekinumabe) e comparadas com a exposição à terapia convencional (tratamentos não imunossupressores, isto é, apenas 5-ASA ou nenhum tratamento). Também comparamos o risco de infecções graves e IOs associadas a agentes biológicos não anti-TNF com aqueles associados ao uso de tiopurinas e/ou agentes anti-TNF.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA e também foram conduzidas no software

Jamovi (versão 2.4.8), desenvolvido pela The Jamovi Project, utilizando modelos de regressão de Cox para avaliação dos fatores associados aos desfechos.

4 RESULTADOS

4.1 Características da população e dos pacientes

Entre abril de 2014 a abril de 2024, na população conjunta das coortes retrospectiva e prospectiva, 510 indivíduos foram selecionados para o estudo, dos quais 12 foram excluídos, resultando em uma amostra final de 498 pacientes. Os motivos de exclusão foram acompanhamento inferior a três meses (n=4), dados clínicos incompletos (n=5), malignidade (n=2) e diagnóstico inconclusivo para DII (n=1). Do total da coorte incluída, 483 pacientes eram da coorte retrospectiva e 424 da coorte prospectiva. Destes últimos, 300 pertenciam à coorte retrospectiva e continuaram o acompanhamento prospectivo e 124 eram pacientes incluídos exclusivamente na coorte prospectiva.

O tempo médio de acompanhamento foi de 79,02 (\pm 35,30) meses, totalizando 3.279,6 PA de seguimento. Destes, 339 (68,1%) apresentavam DC e 159 (31,9%) RCU. A maioria era do sexo feminino (304/61%) e branca (334/67,31%). A média de idade dos pacientes foi de 46,17 (\pm 15,52) anos, enquanto o tempo de diagnóstico de DII foi de 10,30 (\pm 8,03) anos. O tabagismo atual estava presente em 6,6% dos indivíduos e o ICC foi de 0,89 (\pm 1,27).

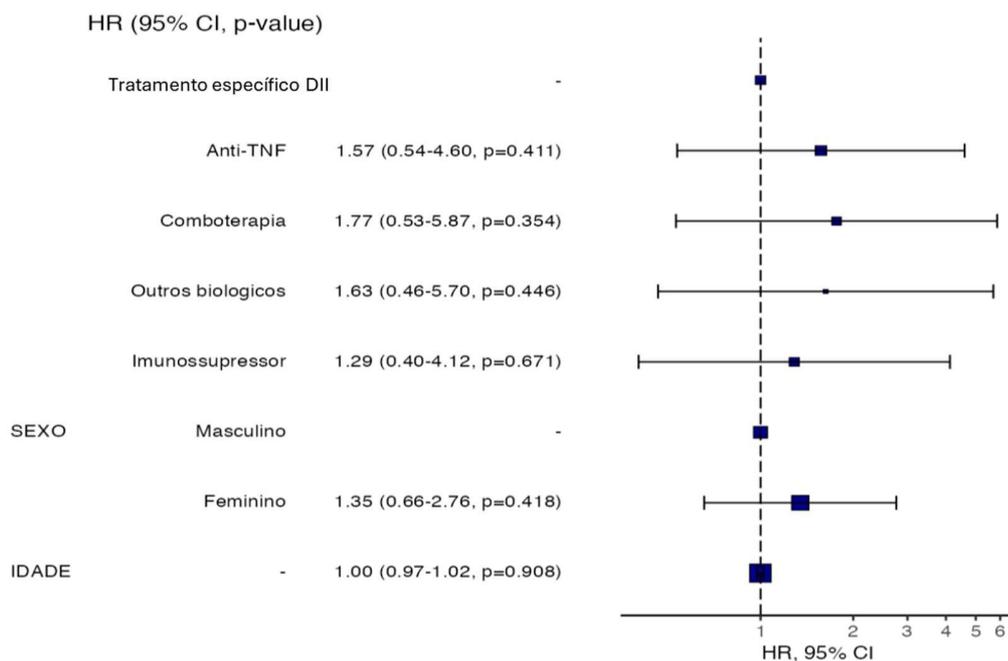
Dos 339 pacientes com DC, houve predomínio da idade ao diagnóstico entre 17 e 40 anos - A2 (198/58,4%), envolvimento ileocolônico - L3 (158/46,4%) e comportamento não estenosante não penetrante - B1 (143/38,9%). Sessenta e oito (20,1%) pacientes apresentavam doença perianal. Dos pacientes com RCU, houve predomínio de colite extensa [46,5% (74/159)].

As terapias para DII mais comumente utilizadas foram monoterapia anti-TNF (130/26,1%), 5-ASA (109/21,9%), monoterapia com tiopurina (105/21,1%), terapia combinada (95/19,1%) e biológicos não anti-TNF (59/11,8%).

4.2 Infecção grave

Infecções graves foram encontradas em 7% (35/498) dos pacientes, com uma TI de 10,7 por 1.000 PA. As TI, de acordo com a terapia em uso no momento do diagnóstico da infecção grave, foram de 3,43, 3,35, 2,13, 1,52 e 1,52 por 1.000 PA para terapia combinada, monoterapia com anti-TNF, monoterapia com tiopurina, biológicos não anti-TNF e aminossalicilatos, respectivamente. O risco de infecções graves entre os pacientes recebendo terapia combinada (aHR = 1,77; IC 95%, 0,53-5,87, P = 0,35), monoterapia com anti-TNF (aHR = 1,57; IC 95%, 0,54-4,60, P = 0,41), monoterapia com tiopurina (aHR = 1,29; IC 95%, 0,40-4,12, P = 0,67) e biológicos não anti-TNF (aHR = 1,63; IC 95%, 0,46-5,70, P = 0,44) não diferiu daquele encontrado em pacientes usando 5-ASA (Figura 1). O sítio de infecção grave mais comum foi pulmonar (n = 13/2,6%) e urinário (n = 8/1,6%; Tabela 1). Apenas dois pacientes estavam em uso de esteroides (prednisona 7,5 mg por dia) no momento do diagnóstico de infecção grave. Dos 35 pacientes com infecção grave, apenas um (2,85%) evoluiu para óbito devido à sepse urinária. Não houve associação entre características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento da DII com a ocorrência de infecção grave (Tabela 2).

Figura 1 - Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de infecções graves



Razões de risco para ocorrência de infecção grave associada a terapias biológicas e/ou tiopurinas em comparação com o uso de aminossalicilatos em pacientes com DII, ajustadas para idade e sexo.

IC: intervalo de confiança; HR: razão de risco; TNF: fator de necrose tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Tabela 1. Órgãos e sistemas afetados e sua frequência em infecções graves

Órgãos/ sistemas	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Pulmonar	13	2,6
Urinário	8	1,6
Gastrointestinal	5	1
Cutâneo	1	0,2
Otorrinolaringológico	1	0,2
Outro	7	1,4
Total	35	7
Sem infecção grave	463	93

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Tabela 2. Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento de pacientes com DII com e sem infecções graves

Variável	Com infecção grave: N (%)	Sem infecção grave: N (%)	P
Raça:			0,356
Branca	21 (60)	313 (67,6)	
Não branca	14 (40)	150 (32,4)	
Gênero			0,076
Feminino	24 (61)	280 (60,5)	
Masculino	11 (39)	183 (39,5)	
Idade (média) anos	45,57	46,21	0,814
IMC (Kg/m ²)	26,76	26,2	0,605
Tipo de DII			0,742
DC	27 (77,1)	312 (67,4)	
RCU	8 (22,9)	151 (32,6)	
Fenótipo DC* ¹			0,198
Ano de diagnóstico			
A1	2 (7,4)	25 (8)	
A2	20 (74,1)	178 (57,1)	
A3	5 (18,5)	109 (34,9)	
Localização			0,439
L1	11 (40,7)	105 (33,7)	
L2	4 (14,9)	55 (17,6)	
L3	11 (40,7)	147 (47,1)	
L4	1 (3,7)	5 (1,6)	
Comportamento			0,654
B1	12 (44,5)	131 (42)	
B2	8 (29,6)	124 (39,7)	
B3	7 (25,9)	57 (18,3)	
Doença perianal	4 (14,8)	64 (20,5)	0,478
Extensão RCU* ¹			0,399
Proctite	3 (37,5)	56 (37,1)	
Colite esquerda	0 (0)	26 (17,2)	
Colite extensa	5 (62,5)	69 (45,7)	
Duração DII (anos)	11,74	10,19	0,272
ICC (média do escore)	0,94	0,89	0,812
Tratamento DII			0,865
Aminossalicilatos	6 (17,1)	103 (22,2)	
Tiopurinas	6 (17,1)	99 (21,4)	
Anti-TNF	11 (31,5)	119 (25,7)	
Terapia combinada	7 (20)	88 (19)	
Agentes biológicos não anti-TNF* ²	5 (14,3)	54 (11,7)	

DII: Doença inflamatória intestinal; IMC: Índice de massa corporal; DC: Doença de Crohn; RCU: Retocolite ulcerativa; A: Idade; L: Localização; B: Comportamento; ICC: Índice de comorbidade de Charlson; Anti-TNF: Agentes anti-fator de necrose tumoral.

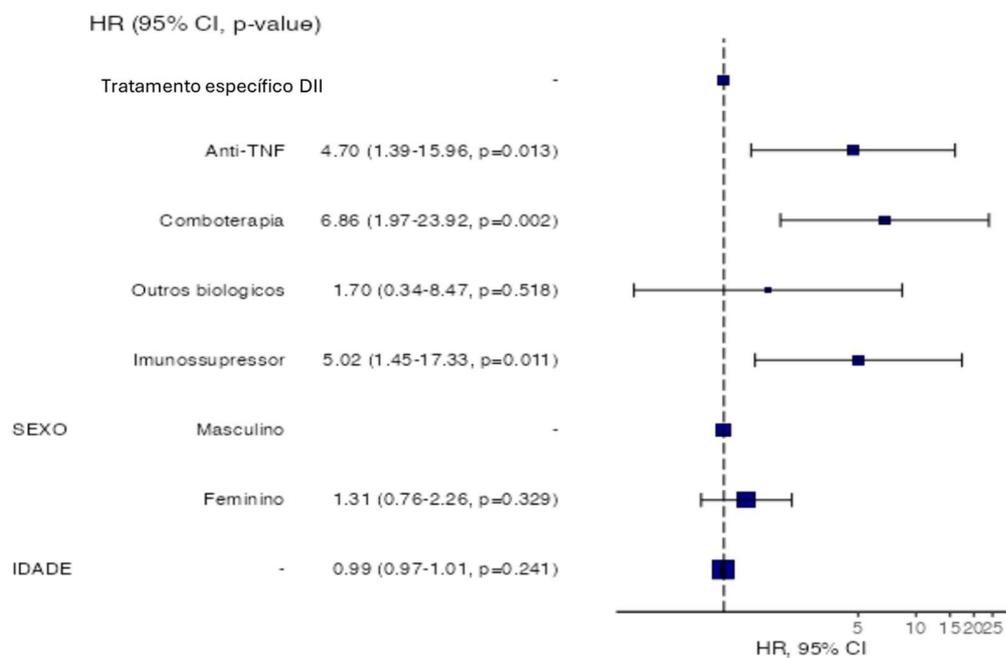
*¹Classificação de Montreal (Silverberg et al., 2005);*²Inclui vedolizumabe ou ustekinumabe.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

4.3 Infecções oportunistas

Infecções oportunistas ocorreram em 12% (60/498), com uma TI combinada de 18,3 por 1.000 PA. As TI, de acordo com a terapia em uso no momento do diagnóstico das IOs, foram de 6,09, 5,48, 4,87, 0,91 e 0,91 por 1.000 PA para terapia combinada, monoterapia com tiopurina, monoterapia com anti-TNF, biológicos não anti-TNF e aminossalicilatos, respectivamente. Em comparação com pacientes não imunossuprimidos em uso de 5-ASA, o risco de IOs foi maior em pacientes em terapia combinada (aHR = 6,86; IC 95%: 1,97-23,92, P = 0,002), seguido por monoterapia com tiopurinas (aHR = 5,02; IC 95%: 1,45-17,33, P = 0,011) e monoterapia com anti-TNF (aHR = 4,70; IC 95%: 1,39-15,96, P = 0,009). Por outro lado, os biológicos não anti-TNF não apresentaram risco aumentado de IOs (Figura 2).

Figura 2 - Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de infecções oportunistas



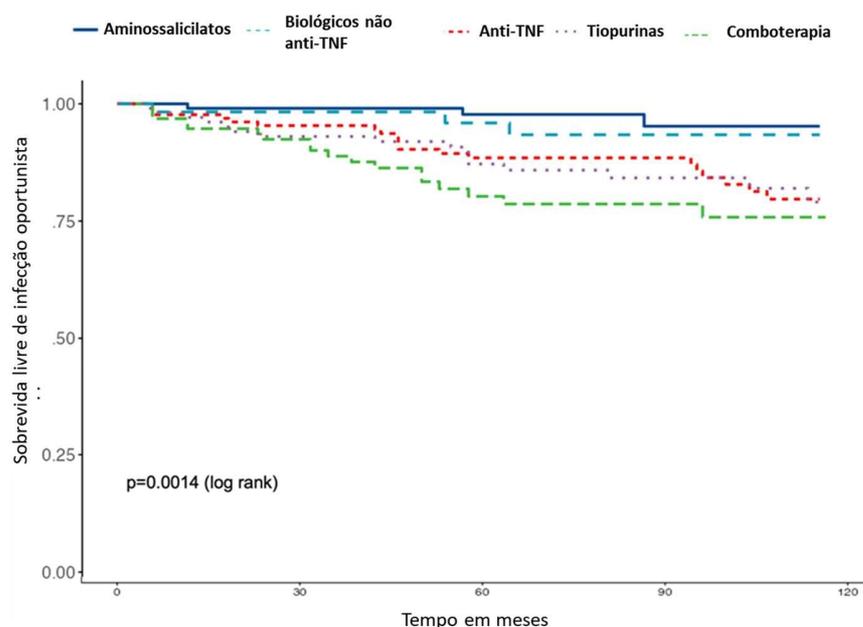
Razões de risco para infecção oportunista associada a terapias biológicas e/ou tiopurinas em comparação com o uso de aminossalicilatos em pacientes com DII, ajustadas para idade e sexo. IC: intervalo de confiança; HR: razão de risco; TNF: fator de necrose tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Por sua vez, os biológicos não anti-TNF como tratamento primário foram associados a menores riscos de IOs quando comparados à terapia combinada, monoterapia com tiopurina e monoterapia anti-TNF (aHR = 0,05; IC de 95%: 0,01–0,11; P < 0,001; aHR = 0,09; IC de 95%: 0,03–0,20; P < 0,001; e aHR = 0,14; IC de 95%: 0,09–0,35; P = 0,002, respectivamente) após ajuste para idade e sexo.

Na curva de Kaplan-Meier, em comparação com os aminossalicilatos, a sobrevida livre de infecções oportunistas foi maior, em ordem decrescente, com biológicos não anti-TNF, monoterapia com anti-TNF, monoterapia com tiopurinas e terapia combinada (Log-rank P = 0,0014 – Figura 3).

Figura 3 – Risco de infecções oportunistas entre os diferentes tipos de tratamentos pra DII através da curva de Kaplan-Meier



25

Gráfico de Kaplan-Meier representando a sobrevida livre de infecções oportunistas durante o acompanhamento de longo prazo entre 498 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) em tratamento com terapias direcionadas para DII.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Não houve associação entre características demográficas e relacionadas à DII com a ocorrência de IOs. Em contraste, na análise univariada, a terapia

combinada, a monoterapia com anti-TNF e a monoterapia com tiopurinas aumentaram significativamente o risco de IOs em comparação com os 5-ASA ($P = 0,038$) (Tabela 3).

Tabela 3. Características demográficas, clínicas e relacionadas ao tratamento de pacientes com DII com e sem infecção oportunista

Variável	Com infecção oportunista: N (%)	Sem infecção oportunista: N (%)	P
Raça:			
Branca	41 (12,3)	293 (87,7)	0,824
Não branca	19 (11,6)	145 (88,4)	
Gênero			0,523
Feminino	40 (66,7)	263 (60,2)	
Masculino	20 (33,2)	174 (39,8)	
Idade (média) anos	46,91	46,59	0,103
IMC (Kg/m ²)	25,49	26,34	0,233
Tipo de DII			0,351
DC	44 (73,3)	295 (67,4)	
RCU	16 (26,7)	143 (32,6)	
Fenótipo DC*1			
Ano de diagnóstico			0,182
A1	6 (13,7)	21 (7,1)	
A2	21 (47,7)	177 (60)	
A3	17 (38,6)	97 (32,9)	
Localização			0,638
L1	15 (34,1)	101 (34,2)	
L2	8 (18,2)	51 (17,3)	
L3	19 (43,2)	139 (47,1)	
L4	2 (4,5)	4 (1,4)	
Comportamento			0,764
B1	15 (34,1)	128 (43,4)	
B2	21 (47,7)	111 (37,6)	
B3	8 (18,2)	56 (19)	
Doença perianal	10 (22,7)	58 (19,7)	0,836
Extensão RCU*1			
Proctite	4 (25)	55 (38,5)	0,137
Colite esquerda	1 (6,2)	25 (17,5)	
Colite extensa	11 (68,8)	63 (44)	
Duração DII (anos)	10.66	10.25	0,709
ICC (média do escore)	0.54	0.94	0,440
Tratamento DII			0,038
Aminossalicilatos	3 (5)	106 (24,2)	
Tiopurinas	16 (26,7)	89 (20,3)	
Anti-TNF	20 (33,3)	110 (25,1)	
Terapia combinada	18 (30)	77 (17,5)	
Biológicos não anti-TNF*2	3 (5)	56 (12,8)	

DII: Doença inflamatória intestinal; IMC: Índice de massa corporal; DC: Doença de Crohn; CU: Retocolite ulcerativa; A: Idade; L: Localização; B: Comportamento; ICC: Índice de comorbidade de Charlson; Anti-TNF: Agentes anti-fator de necrose tumoral.
*1Classificação de Montreal (Silverberg et al., 2005). *2 Inclui vedolizumabe ou ustekinumabe.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Nas IOs, o sistema/órgão mais afetado foi a pele (30/47,6%), seguido pelos pulmões (18/28,5%) e gastrointestinal (8/12,7%; Tabela 4). Em relação aos tipos de organismos patogênicos causadores de IOs, o mais comum foi viral (35/58,3%), seguido por micobacterianos (17/28,3%), fúngicos (6/10%) e protozoários (2/3,3%; Tabela 5). Apenas um paciente estava em uso de esteroides (prednisona 5 mg ao dia) no momento do diagnóstico de infecção oportunista. Nenhum dos pacientes que desenvolveu infecção oportunista teve um desfecho fatal.

Tabela 4. Órgãos e sistemas afetados e sua frequência em infecções oportunistas

Órgãos/ sistema	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Pele	30	6
Pulmonar	18	3,6
Gastrointestinal	8	1,6
Outro	4	0,8
Infecção oportunista (total)	60	12
Sem infecção	438	88

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Tabela 5. Tipos de organismos patogênicos e sua frequência em infecções oportunistas

Tipo de Infecção	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Virus	35	58,3
Micobactéria	17	28,3
Fungo	6	10
Protozoário	2	3,4

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

4.4 Risco de herpes zoster e tuberculose

Entre as IOs, os tipos mais comuns foram HZ (n=28; 5,6%) e TB (n=17; 3,4%) (Tabela 6). As taxas de incidência de HZ e TB foram de 8,5 por 1.000 PA e 5,18 por 1.000 PA, respectivamente.

Tabela 6. Tipos de infecções oportunistas e sua frequência individualizada

Tipos de infecção	Frequência (N)	Porcentagem (%)
Herpes zoster	28	5,6
Tuberculose	17	3,4
Citomegalovírus	5	1
Herpes simplex recorrente	2	0,4
Candidíase não vulvovaginal	2	0,4
Aspergilose	2	0,4
Criptosporidiose	2	0,4
Histoplasmose	1	0,2
Criptococose	1	0,2
Total	60	12
Sem infecção oportunistas	438	88

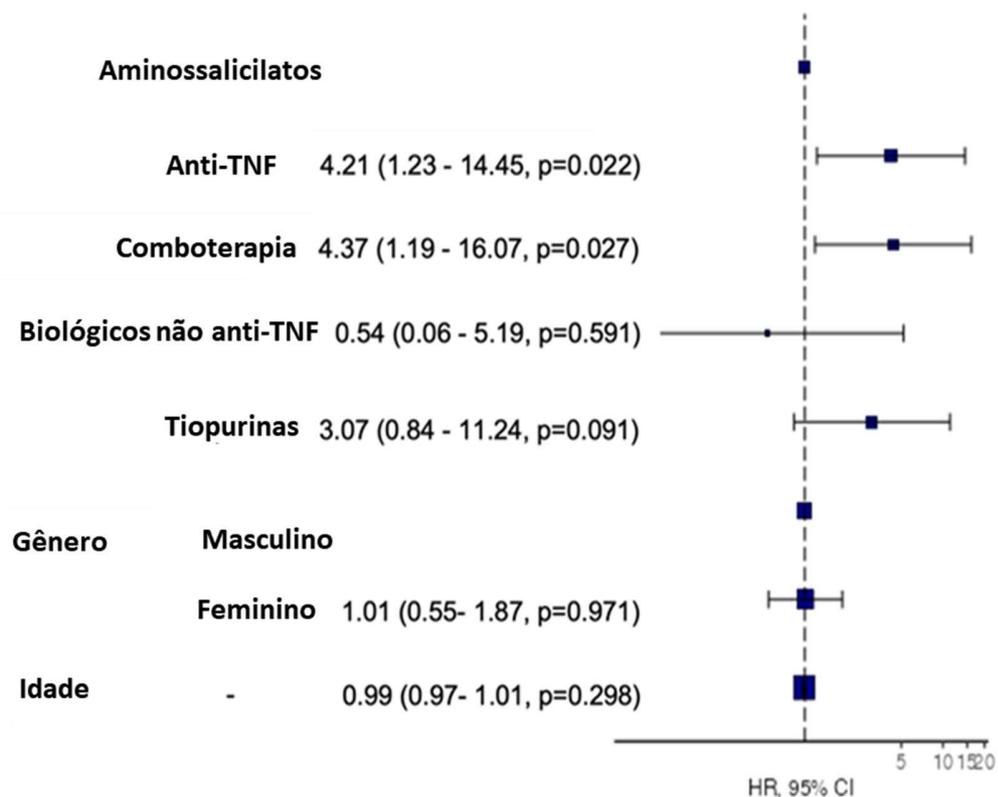
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Dos 17 casos de TB, oito (47%) estavam em uso de monoterapia com anti-TNF, sete (41,2%) em terapia combinada, um (5,9%) em uso de 5-ASA, e nenhum paciente utilizava monoterapia com tiopurinas no momento do diagnóstico de TB.

As taxas de incidência de TB nos pacientes em uso de terapia combinada, monoterapia com anti-TNF, biológicos não anti-TNF e 5-ASA foram de 2,4, 1,8, 0,3 e 0,3 por 1.000 PA, respectivamente.

Comparados aos pacientes em uso de aminossalicilatos, o risco de TB foi significativamente maior naqueles em terapia combinada (aHR: 4,37; IC95%: 1,19–16,07; $p=0,027$) e em monoterapia com anti-TNF (aHR: 4,21; IC95%: 1,23–14,45; $p=0,022$). Por outro lado, nem a monoterapia com tiopurinas, nem os biológicos não anti-TNF apresentaram aumento significativo no risco de TB (Figura 4).

Figura 4 - Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de tuberculose



Razões de risco para tuberculose associada a terapias biológicas e/ou tiopurinas em comparação com o uso de aminossalicilatos em pacientes com DII, ajustadas para idade e sexo.

IC: intervalo de confiança; HR: razão de risco; TNF: fator de necrose tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Quando comparados a monoterapia com anti-TNF e a terapia combinada, os biológicos não anti-TNF estiveram associados a um risco significativamente menor de TB (aHR: 0,07; IC95%: 0,05–0,41; $p=0,002$, e aHR: 0,09; IC95%: 0,02–0,52; $p=0,003$, respectivamente), após ajuste por idade e sexo.

O tempo mediano entre o início da monoterapia com anti-TNF e o diagnóstico de TB foi de 15 meses (variação de 1 a 96 meses), enquanto, para os pacientes em terapia combinada, esse tempo foi de 7 meses (variação de 3 a 55 meses).

Entre os 28 pacientes que desenvolveram HZ, nove (32,1%) estavam em uso de monoterapia com tiopurinas, nove (32,1%) em monoterapia com anti-TNF, oito (28,6%) em terapia combinada e dois (7,2%) em uso de 5-ASA no momento do diagnóstico. Nenhum caso de HZ foi observado em pacientes utilizando biológicos não anti-TNF.

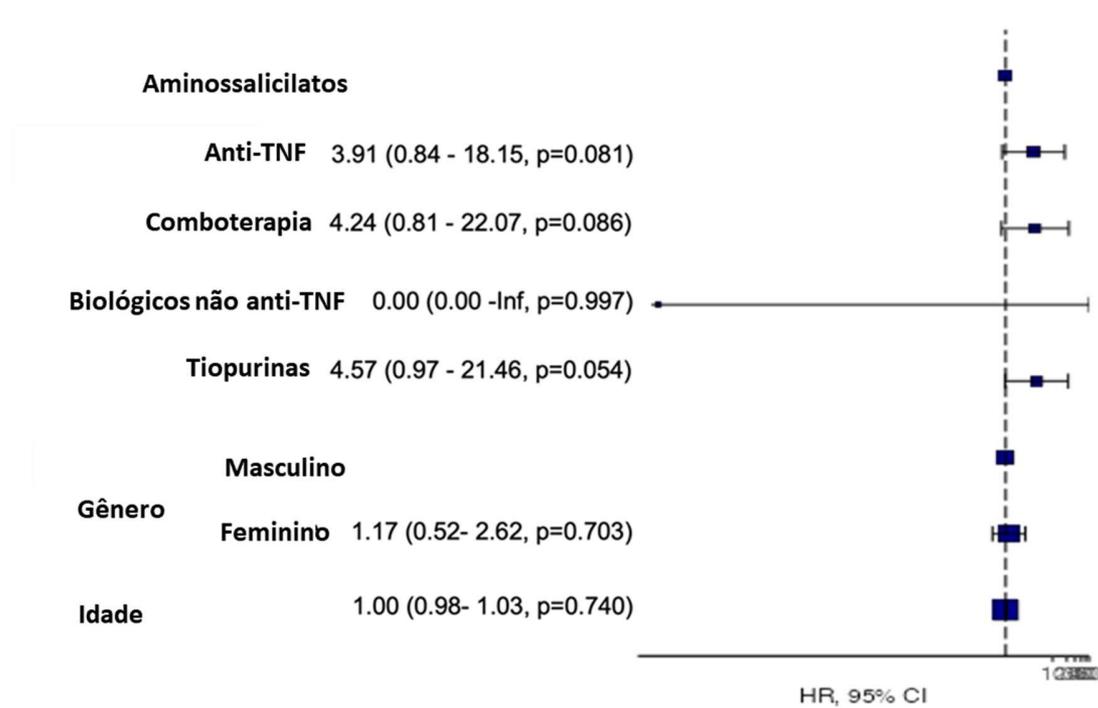
As taxas de incidência de HZ em pacientes em uso de monoterapia com tiopurinas, anti-TNF e terapia combinada foram de 3,0, 2,7 e 2,1 por 1.000 PA, respectivamente.

Comparado ao uso de aminossalicilatos, houve uma tendência a maior ao risco de HZ durante a monoterapia com tiopurinas (aHR: 4,57; IC95%: 0,97–21,46; $p=0,054$), monoterapia com anti-TNF (aHR: 3,91; IC95%: 0,84–18,15; $p=0,081$) e terapia combinada (aHR: 4,24; IC95%: 0,81–22,07; $p=0,086$) (Figura 5). Em contrapartida, os biológicos não anti-TNF não aumentaram o risco de HZ em comparação com os 5-ASA ($p=0,997$).

O tempo médio entre o início da terapia com tiopurinas, anti-TNF ou terapia combinada e o diagnóstico de HZ foi de 36 meses (variação de 5 a 108 meses), 44 meses (variação de 4 a 132 meses) e 40 meses (variação de 3 a 66 meses), respectivamente.

Apenas 2 (7,1%) dos 28 pacientes com HZ apresentaram acometimento de mais de um dermatomo.

Figura 5 - Gráfico de floresta e razão de risco para ocorrência de herpes zoster



Razões de risco para herpes zoster associado a terapias biológicas e/ou tiopurinas em comparação com o uso de aminossalicilatos em pacientes com DII ajustados para idade e sexo.

IC: intervalo de confiança; HR: razão de risco; TNF: fator de necrose tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

5 DISCUSSÃO

Com base nesse estudo de coorte ambispectivo de longo prazo, identificamos, entre pacientes com DII expostos a diferentes terapias imunossupressoras, um risco elevado de infecções oportunistas (IOs), em ordem decrescente: terapia combinada, monoterapia com tiopurinas e monoterapia com anti-TNF, quando comparados aos usuários de aminossalicilatos. Observamos ainda uma elevada carga de HZ e TB, com uma tendência clara de maior risco de HZ entre os usuários de tiopurinas, enquanto a terapia combinada e a monoterapia com anti-TNF aumentaram o risco de TB em mais de quatro vezes. A TB ocorreu predominantemente no primeiro ano após o início da terapia combinada ou da monoterapia com anti-TNF, enquanto os casos de HZ surgiram, em sua maioria, a partir do terceiro ano de tratamento imunossupressor.

Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar o risco de IOs e seus agentes específicos em pacientes com DII em uso de diferentes imunossupressores em uma região da América Latina com alta carga de TB e outras IOs.

Encontramos taxas de incidência elevadas de IOs nesta população com DII: 6,09, 5,48 e 4,87 por 1.000 pessoas-ano (PA) para terapia combinada, monoterapia com tiopurinas e monoterapia com anti-TNF, respectivamente. Em contraste, uma grande coorte francesa de pacientes com DII relatou taxas de incidência muito menores para essas mesmas terapias (1,7; 2,1 e 4,1 por 1.000 PA) (Kirchgesner et al., 2018). Supomos que essa diferença esteja relacionada à elevada carga de TB no Brasil e à ausência de vacinação contra HZ nesta coorte. Em linha com outros estudos, observamos maior risco de IOs com a terapia combinada (Gong et al., 2019; Kirchgesner et al., 2018), enquanto os biológicos não anti-TNF não aumentaram o risco de IOs. Dados de ensaios clínicos e de vida real demonstram que agentes anti-integrinas, como o vedolizumabe, e inibidores de IL-12/23, como o ustequinumabe, possuem perfil de segurança favorável com risco mínimo de IOs, provavelmente devido à seletividade de seus mecanismos de ação e menor grau de imunossupressão sistêmica (Hanauer et al., 2020; Kalb et al., 2015; Ng et al., 2018).

Em contraste com outros estudos (Kirchgesner et al, 2018; Kucharzik et al, 2021), nossos achados não evidenciaram fatores de risco adicionais para infecções graves e oportunista, exceto pelo tipo de terapia empregada em IOs. Idade, presença de comorbidades, incluindo desnutrição e obesidade, assim como a forma da doença, RCU ou DC, não mostraram associação significativa com o risco de infecção. Postulamos que isso se deva ao fato de nossa coorte incluir pacientes mais jovens (média de 47 anos) e, portanto, com menos comorbidades. Além disso, houve apenas um óbito relacionado a infecção grave (sepse de foco urinário), e nenhum óbito foi atribuído a IO ao longo de uma década de seguimento. Uma justificativa possível é que, devido à alta carga de TB no país, os clínicos estejam mais atentos às manifestações clínicas da doença, favorecendo o diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento específico.

A taxa de incidência de TB no presente estudo (5,18 por 1.000 PA ou 518 por 100.000 PA) foi 13 vezes maior que a da população geral brasileira em 2023 (39,8 por 100.000 PA) (de Azevedo et al., 2023; Villalva-Serra et al., 2024), evidenciando a amplificação substancial do risco de TB associada ao uso de anti-TNFs ou terapia combinada em países com alta carga de TB. De forma comparativa, em uma coorte coreana, país também com alta carga de TB, a incidência em pacientes com DII usando anti-TNF foi de 366,73 por 100.000 PA (Lee JY et al., 2021). Já nas bases europeias e norte-americanas em pacientes com DII e doenças reumatológicas que receberam terapia anti-TNF as taxas foram bem menores: 144 nos EUA (Wallis et al., 2004), 130 no Reino Unido (Dixon et al., 2010), 117 na França (Tubach et al., 2009) e 230 na Espanha (Gomez-Reino et al., 2003).

Observamos um maior risco de TB com a terapia combinada (aHR: 4,37; IC95%: 1,19–16,07) seguida da monoterapia com anti-TNF (aHR: 4,21; IC95%: 1,23–14,45), em concordância com a coorte francesa que também demonstrou risco aumentado de TB com essas terapias durante exposição a comboterapia (HR: 4,3; 95% CI: 2,1-8,8) e monoterapia com anti-TNF (HR: 2,17; 95% CI: 1,08-4,36) (Kirchgesner et al., 2018). Sabe-se que os anti-TNFs favorecem o desenvolvimento de TB por desestabilizarem os granulomas e interferirem na proliferação de linfócitos T e na ativação de macrófagos, fundamentais no controle da infecção por

Mycobacterium tuberculosis (Choi et al., 2020). Em contrapartida, a incidência de TB com os biológicos não anti-TNF foi seis a oito vezes menor comparado ao uso de anti-TNF, confirmando seu perfil de segurança, mesmo em regiões com alta carga de TB. Estudos multicêntricos brasileiros recentes reforçam o baixo risco de IOs, incluindo TB, em pacientes tratados com vedolizumabe ou ustequinumabe (Dotti et al., 2023; Parra et al., 2024).

É importante destacar que, conforme recomendações recentes, todos os pacientes foram rigorosamente triados para TB antes do início de qualquer agente biológico (Kucharzik et al., 2021; Riestra et al., 2021), e aqueles com infecção tuberculosa receberam tratamento adequado. Apesar disso, casos de TB ativa ocorreram, principalmente no primeiro ano após o início da terapia combinada ou monoterapia com anti-TNF, mas alguns ocorreram até 8 anos após o início da terapia, sugerindo possível reinfecção em um país com alta endemicidade. Esse achado reforça as limitações dos métodos atuais de triagem para infecção tuberculosa. De fato, uma meta-análise recente mostrou que mais de 70% dos casos de doença tuberculosa surgiram em pacientes com triagem inicial negativa, independentemente da carga local de TB (Kedia et al., 2020). Testes como o PPD (Derivado Proteico Purificado) e o IGRA (Ensaio de Liberação de Interferon-Gama) podem apresentar resultados falso-negativos, seja pela atividade inflamatória da DII, seja pelo uso prévio de imunossupressores antes do rastreamento (Giri et al., 2025). Adicionalmente, mesmo após o tratamento da infecção tuberculosa, permanece o risco de doença tuberculosa devido à não adesão a terapêutica profilática, resistência medicamentosa ou reinfecção.

Portanto, além da triagem inicial, o monitoramento contínuo dos pacientes especialmente se em uso de terapias anti-TNF é fundamental para a detecção precoce e o tratamento oportuno da reativação ou reinfecção tuberculosa em áreas de alta endemicidade (Lee et al., 2021; Park; Hong Y; Hong J, 2023).

Entre as IOs, o HZ foi a mais comum na nossa coorte, com incidência de 8,5 por 1.000 PA, semelhante ao descrito em meta-análise que incluiu 216.552 pacientes com DII, cuja incidência foi de 10,41 por 1.000 PA (Lai et al., 2021). Infecções por HZ são mais frequentes em pacientes com DII quando comparados à

população geral (Caldera et al., 2025a). Por outro lado, em um estudo espanhol multicêntrico com 6.914 pacientes, a incidência foi inferior (3,9 por 1.000 PA) (Zabana et al., 2019). No Brasil, a vacina contra HZ não é disponibilizada no sistema público de saúde para pacientes com DII em uso de imunossupressores, o que pode explicar a elevada incidência observada, somada ao uso frequente de tiopurinas nesta coorte. Na verdade, houve uma tendência clara para um risco maior de HZ durante a terapia com tiopurina (aHR, 4,57; IC 95%: 0,97-21,46; P = 0,054), provavelmente devido ao efeito do fármaco na inibição da proliferação de linfócitos T e B, prejudicando o controle de infecções virais latentes como o vírus varicela zoster (Khan et al., 2018; Singer et al., 2023). Curiosamente, a maioria dos casos de HZ ocorreu a partir do terceiro ano de uso de tiopurinas e/ou anti-TNFs, sugerindo que a reativação do HZ em pacientes com DII geralmente requer imunossupressão mais prolongada.

Nossa investigação possui limitações. Por ser parcialmente retrospectiva, há risco de viés de memória e perda de dados. Informações precisas sobre o uso de corticosteroides ao longo do estudo não estavam disponíveis, o que pode ter influenciado nos resultados. Além disso, o estudo foi realizado em um único centro terciário de DII no Brasil, país com menor nível socioeconômico comparado a nações desenvolvidas, o que pode limitar a generalização dos achados. A carga de IOs encontrada pode não refletir a realidade de pacientes tratados em centros comunitários, considerando que pacientes atendidos em centros de referência, como o nosso, geralmente apresentam DII mais grave, necessitam de terapias imunossupressoras mais avançadas e com mais frequência do que aqueles vistos em serviços de atenção primária ou secundária.

Adicionalmente, é importante destacar que parte do período de acompanhamento dos pacientes coincidiu com a pandemia de COVID-19, o que pode ter impactado a coleta de dados e o acompanhamento clínico. Durante esse período, alguns indivíduos apresentaram perda provisória de seguimento, em decorrência de restrições sanitárias, cancelamento de consultas presenciais, sobrecarga dos serviços de saúde e receio dos pacientes em frequentar unidades hospitalares. Embora não tenham sido registradas causas de óbito diretamente

atribuídas à COVID-19 na coorte, é possível que a pandemia tenha contribuído, de forma indireta, para subnotificação de eventos infecciosos, atraso no diagnóstico ou subestimação da frequência de algumas infecções graves ou mesmo IOs, sobretudo aquelas diagnosticadas em ambiente hospitalar. Por fim, devido ao período de coleta dos dados, a amostra de pacientes expostos a inibidores seletivos de IL-23 ou pequenas moléculas sintéticas, como inibidores de JAK e moduladores de receptores de esfingosina-1-fosfato, foi insuficiente para análise.

Apesar das limitações mencionadas acima, nosso estudo tem vários pontos fortes. Ele destaca o risco de longo prazo de IOs em uma coorte de pacientes com DII tratados com várias terapias imunossupressoras com acompanhamento por uma década em uma região localizada no maior país da América Latina. Os achados fornecem evidências relevantes sobre o risco de TB e HZ associado a essas terapias em um país com alta carga de TB. O uso de um formulário eletrônico padronizado e o treinamento prévio dos pesquisadores contribuíram para a qualidade da coleta de dados. Portanto, nossos resultados devem ser interpretados dentro de um contexto adequado, considerando os fatores discutidos acima.

Estudos futuros de longo prazo, de preferência prospectivos, multicêntricos, envolvendo populações mais amplas de DIIs da América Latina, com o objetivo de explorar mais profundamente o risco de várias IOs e sua relação com a ampla gama de terapias direcionadas avançadas para DII, serão muito bem-vindos e podem contribuir para expandir o conhecimento sobre essa questão importante para médicos que cuidam de pacientes com DII.

Em sumário, constatamos nesta coorte de longo prazo de vida real que pacientes em uso de monoterapia com tiopurinas, monoterapia com anti-TNF e, especialmente, terapia combinada apresentaram maior risco de IOs em comparação com usuários de aminossalicilatos, enquanto aqueles em uso de biológicos não anti-TNF não apresentaram. Identificamos uma carga expressiva de HZ e TB associadas à terapia imunossupressora, sendo estas as IOs mais frequentes. Observou-se maior risco de HZ entre os usuários de tiopurinas e, em menor grau, entre os usuários de anti-TNF, enquanto a TB esteve quase exclusivamente associada ao uso de anti-TNFs ou terapia combinada,

especialmente no primeiro ano de tratamento. Esses achados reforçam a necessidade de equilibrar os benefícios terapêuticos com os riscos infecciosos, ressaltando a importância de estratégias de manejo individualizado e monitoramento rigoroso para otimizar os desfechos clínicos.

6 CONCLUSÕES

- Enquanto a incidência de infecções graves não foi elevada em pacientes usando terapias biológicas comparado aos usuários de aminossalicilatos, as IOs ocorreram muito frequentemente e foram associadas com o uso de terapia combinada, monoterapia com tiopurina e monoterapia com anti-TNF.

- Infecções graves ocorreram predominantemente no sítio pulmonar e urinário e não evidenciamos nenhum fator de risco associado às mesmas.

- As IOs mais incidentes foram o HZ e TB.

- Desfecho fatal foi incomum, ocorrendo em apenas um paciente com infecção grave.

- Pacientes com DII recebendo tiopurinas e/ou biológicos anti-TNF estão em maior risco de desenvolverem IOs.

REFERÊNCIAS

1. ANANTHAKRISHNAN, A. N. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 60, n. 2, p. 290-298, fev. 2015.
2. BAIMA, J. P. et al. Second Brazilian consensus on the management of ulcerative colitis in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 59, supl. 1, p. 51-84, 24 mar. 2023.
3. BEAUGERIE, L.; RAHIER, J. F.; KIRCHGESNER, J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 1324-1335.e2, 2020.
4. BONOVAS, S. et al. Biologic therapies and risk of infection and malignancy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 14, n. 10, p. 1385-1397, 2015.
5. BURISCH, J. et al. The cost of inflammatory bowel disease care: how to make it sustainable. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 23, n. 3, p. 386-395, 2025.
6. CALDERA, F. et al. Patients with inflammatory bowel disease are at increased risk for complications of herpes zoster. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 331-340.e2, 2025a.
7. CALDERA, F. et al. AGA clinical practice update on noncolorectal cancer screening and vaccinations in patients with inflammatory bowel disease: expert review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 23, n. 5, p. 695-706, 2025b.
8. CALM, A. et al. Incidence of herpes zoster in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterología y Hepatología**, Madrid, v. 47, n. 6, p. 598-604, 2024.
9. CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, New York, v. 40, n. 5, p. 373-383, 1987.
10. CHOI, S. J. et al. Higher risk of tuberculosis in combination therapy for inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study in

- South Korea. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, v. 99, n. 44, e22897, 30 out. 2020.
11. CLICK, B.; REGUEIRO, M. A practical guide to the safety and monitoring of new IBD therapies. **Inflammatory Bowel Diseases**, New York, v. 25, n. 5, p. 831-842, 2019.
 12. COSTA, M. H. M.; SASSAKI, L. Y.; CHEBLI, J. M. F. Fecal calprotectin and endoscopic scores: the cornerstones in clinical practice for evaluating mucosal healing in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, New York, v. 30, n. 24, p. 3022-3035, 2024.
 13. CRAVIOTTO, V. et al. Viral infections in inflammatory bowel disease: tips and tricks for correct management. **World Journal of Gastroenterology**, New York, v. 27, n. 27, p. 4276-4297, 21 jul. 2021.
 14. DAHLHAMER, J. M. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged ≥ 18 years — United States, 2015. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 65, n. 42, p. 1166-1169, 2016.
 15. DE AZEVEDO, M. F. C.; BARROS, L. L.; JUSTUS, F. F.; et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case-control study. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, London, v. 16, p. 17562848231179871, 4 jul. 2023.
 16. DE SOUZA, V. A. et al. Brazilian recommendations for the management of tuberculosis infection in immune-mediated inflammatory diseases. **Advances in Rheumatology**, London, v. 65, n. 1, p. 18, 2025.
 17. DIXON, W. G.; HYRICH, K. L.; WATSON, K. D.; et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, v. 69, p. 522-528, 2010.
 18. DOLINGER, M.; TORRES, J.; VERMEIRE, S. Crohn's disease. **Lancet**, London, v. 403, n. 10432, p. 1177-1191, 23 mar. 2024.
 19. DOTTI, A. Z. et al. Vedolizumab in mild-to-moderate Crohn's disease patients naïve to biological therapy: a multicentric observational study. **Crohns & Colitis 360**, Oxford, v. 5, n. 4, p. otad053, 2023.
 20. DULAI, P. S. et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 111, n. 8, p. 1147-1155, 2016.

21. FOLLIN-ARBELET, B. et al. Mortality in patients with inflammatory bowel disease: results from 30 years of follow-up in a Norwegian inception cohort (the IBSEN study). **Journal of Crohn's and Colitis**, Amsterdam, v. 17, n. 4, p. 497-503, 19 abr. 2023.
22. FORTES, F. M. L.; et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. **WORLD Journal of Gastroenterology**, Pequim, v. 26, n. 44, p. 6993-7004, 28 nov. 2020.
23. FREITAS, M. C. DE A. et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case-control study. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, London, v. 16, p. 17562848231179871, 4 jul. 2023.
24. GAJENDRAN, M. et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. **Disease-a-Month**, Chicago, v. 65, n. 12, p. 100851, dez. 2019.
25. GIRI, S. et al. Risk of tuberculosis with anti-TNF therapy in Indian patients with inflammatory bowel disease despite negative screening. **Arab Journal of Gastroenterology**, Cairo, v. 26, n. 1, p. 33-37, fev. 2025.
26. GOMEZ-REINO, J. J. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active surveillance report. **Arthritis and Rheumatism**, Hoboken, v. 48, p. 2122-2127, 2003.
27. GOMOLLÓN, F. et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. **Journal of Crohn's and Colitis**, Amsterdam, v. 11, n. 1, p. 3-25, jan. 2017.
28. GONG, S. S. et al. Nested case-control study on risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, Pequim, v. 25, n. 18, p. 2240-2250, 14 maio 2019.
29. GORDON, H. et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, Amsterdam, v. 18, n. 10, p. 1531-1555, 15 out. 2024.
30. GUAN, Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Journal of Immunology Research**, Cairo, v. 2019, p. 7247238, 1 dez. 2019.
31. HA, C. Y. Risks of infection among the older inflammatory bowel disease patients. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, New York, v. 12, p. 283-291, 2014.

32. HANAUER, S. B. et al. IM-UNITI: Three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, Amsterdam, v. 14, n. 1, p. 23-32, 2020.
33. HONG, S.; BAEK, S. J. Diagnostic procedures for inflammatory bowel disease: laboratory, endoscopy, pathology, imaging, and beyond. **Diagnostics**, Basel, v. 14, n. 13, artigo 1384, 28 jun. 2024.
34. IMBRIZI, M. et al. Second Brazilian consensus on the management of Crohn's disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 59, supl. 1, p. 20-50, 24 mar. 2023.
35. IRANI, M.; ABRAHAM, B. Choosing therapy for moderate to severe Crohn's disease. **Journal of the Canadian Association of Gastroenterology**, Oxford, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2023.
36. KALB, R. E. et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). **JAMA Dermatology**, Chicago, v. 151, n. 9, p. 961-969, 2015.
37. KAPLAN, G. G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 12, n. 12, p. 720-727, dez. 2015.
38. KEDIA, S. et al. Risk of tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease on infliximab or adalimumab is dependent on the local disease burden of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 115, n. 3, p. 340-349, mar. 2020.
39. KHAN, N. et al. Overall and comparative risk of herpes zoster with pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases: a nationwide cohort study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 16, n. 12, p. 1919-1927.e3, dez. 2018.
40. KIRCHGESNER, J. et al. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 155, p. 337-346, 2018.
41. KOTZE, P. G. et al. Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 18, n. 2, p. 304-312, fev. 2020.

42. KUCHARZIK, T. et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's & Colitis**, Amsterdam, v. 15, n. 6, p. 879-913, 2021.
43. LAI, S. W. et al. The incidence rate of herpes zoster in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of cohort studies. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, v. 100, n. 33, p. e26863, 20 ago. 2021.
44. LEE, J. Y. et al. Risk and characteristics of tuberculosis after anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. **BMC Gastroenterology**, London, v. 21, n. 1, p. 390, 20 out. 2021.
45. LI, L. et al. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease. **Journal of Evidence-Based Medicine**, Beijing, v. 17, n. 2, p. 409-433, jun. 2024.
46. LIN, E.; LIN, K.; KATZ, S. Serious and opportunistic infections in elderly patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology & Hepatology (New York)**, New York, v. 15, n. 11, p. 593-605, 2019.
47. LONG, D. Crohn's disease and ulcerative colitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. **Biomedicines**, Basel, v. 12, n. 3, p. 689, 19 mar. 2024.
48. QIU, P. et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Lausanne, v. 12, p. 733992, 22 fev. 2022.
49. MAGRO, F. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. **Journal of Crohn's & Colitis**, Amsterdam, v. 11, n. 6, p. 649-670, 1 jun. 2017.
50. NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **Lancet**, London, v. 390, n. 10114, p. 2769-2778, 23 dez. 2017.
51. OLIVERA, P. A. et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease treated with advanced therapies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Crohn's & Colitis**, Amsterdam, v. 17, n. 2, p. 199-210, 18 mar. 2023.
52. OSTERMAN, M. T. et al. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in

- patients treated with adalimumab. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 111, n. 12, p. 1806-1815, 2016.
53. PARK, J.; HONG, Y.; HONG, J. Y. Risk for multidrug-resistant tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor agents. **Frontiers in Medicine (Lausanne)**, Lausanne, v. 10, p. 1108119, 22 mar. 2023.
54. PARRA, R. S. et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 38, p. 5862-5882, 14 out. 2019.
55. PARRA, R. S. et al. Effectiveness and safety of ustekinumab for ulcerative colitis: a Brazilian multicentric observational study. **Crohn's & Colitis 360**, Oxford, v. 6, n. 2, p. otae023, 2024.
56. PINHEIRO, B. do V.; DELGADO, A. de A.; CHEBLI, J. M. Hepatitis and pneumonitis during adalimumab therapy in Crohn disease: mind the histoplasmosis! **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 73-76, 2014.
57. QUAN, H. et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from six countries. **American Journal of Epidemiology**, Oxford, v. 173, n. 6, p. 676-682, 2011.
58. RAHIER, J. F. et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's & Colitis**, Amsterdam, v. 8, n. 6, p. 443-468, 2014.
59. RAINE, T. et al. ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. **Journal of Crohn's & Colitis**, Amsterdam, v. 16, n. 1, p. 2-17, 28 jan. 2022.
60. RIESTRA, S. et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterología y Hepatología**, Madrid, v. 44, n. 1, p. 51-66, jan. 2021.
61. SILVERBERG M. S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. **Canadian Journal of Gastroenterology**, Oakville, 2005;19 Suppl A:5A-36A.

62. SINGER, D. et al. Incidence and risk of herpes zoster in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the USA. **Gastroenterology Report (Oxford)**, Oxford, v. 11, p. goad016, 12 abr. 2023.
63. SOLITANO, V. et al. Comparative risk of serious infections with biologic agents and oral small molecules in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, Philadelphia, v. 21, n. 4, p. 907-921.e2, abr. 2023.
64. TORRES, J. et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. **Journal of Crohn's & Colitis**, Amsterdam, v. 14, n. 1, p. 4-22, 1 jan. 2020.
65. TORUNER, M. et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 134, n. 4, p. 929-936, abr. 2008.
66. TUBACH, F. et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. **Arthritis & Rheumatism**, Hoboken, v. 60, n. 7, p. 1884-1894, 2009.
67. TURNER, D. et al. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 160, n. 5, p. 1570-1583, abr. 2021.
68. VILLALVA-SERRA, K. et al. Impact of strategic public health interventions to reduce tuberculosis incidence in Brazil: a Bayesian structural time-series scenario analysis. **Lancet Regional Health – Americas**, London, v. 41, p. 100963, 11 dez. 2024.
69. WALLIS, R. S. et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 38, n. 9, p. 1261-1265, 2004.
70. WINDSOR, J. W.; KAPLAN, G. G. Evolving epidemiology of IBD. **Current Gastroenterology Reports**, New York, v. 21, n. 8, p. 40, 23 jul. 2019.
71. XUEMEI, C. et al. Efficacy and safety of mirikizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, v. 104, n. 17, e42123, 25 abr. 2025.
72. ZABANA, Y. et al. Relevant infections in inflammatory bowel disease, and their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on

disease mortality. **Journal of Crohn's & Colitis**, Amsterdam, v. 13, n. 7, p. 828-837.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF

JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA HU/CAS - UFJF
Pesquisador Responsável: José Eugênio Rios Ricci Júnior

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento s/nº, bairro Dom Bosco

CEP: 36038-330 – Juiz de Fora – MG
Fone: (32) 4009-5302
E-mail: zeeugenioricci@outlook.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: **INFECÇÕES GRAVES OU OPORTUNISTAS EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO**

O(a) Sr.(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa mencionada acima. Este estudo tem como objetivo avaliar a incidência e os fatores associados ao risco de desenvolvimento de infecções graves e oportunistas em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) que utilizam ou não terapias imunossupressoras, como imunobiológicos e imunomoduladores.

Com este trabalho, pretendemos gerar conhecimento que auxilie na escolha mais segura dos tratamentos e na adoção de medidas de prevenção e monitoramento, contribuindo assim para a melhoria do cuidado aos pacientes com DII.

Para esta pesquisa, serão utilizados dados obtidos de seu prontuário médico, incluindo informações clínicas, laboratoriais, endoscópicas, radiológicas, dados sobre histórico de tratamento da DII, infecções, hospitalizações, cirurgias e comorbidades.

Os dados serão coletados de forma retrospectiva (análise de prontuário) e prospectiva (durante consultas regulares no ambulatório de DII do HU/UFJF), sem que isso altere seu tratamento habitual.

Este estudo não envolve intervenções, exames adicionais ou procedimentos invasivos. Os riscos estão relacionados apenas à quebra de sigilo e confidencialidade dos dados, os quais serão rigorosamente protegidos.

Embora não haja benefício direto e imediato para os participantes, a pesquisa poderá contribuir para melhor entendimento dos riscos relacionados às terapias imunossupressoras na DII, permitindo avanços nas condutas médicas, com impacto na segurança dos pacientes.

Todas as informações coletadas serão mantidas sob sigilo absoluto. Os dados serão codificados e analisados de forma anônima, sem identificação pessoal em qualquer relatório, publicação ou apresentação científica. Somente os pesquisadores autorizados terão acesso às informações.

Sua participação é totalmente voluntária. O(a) Sr.(a) poderá se recusar a participar ou desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo ao seu acompanhamento médico ou aos cuidados de saúde prestados. Poderá solicitar, sempre que desejar, esclarecimentos sobre a pesquisa. Terá acesso, se desejar, aos resultados obtidos.

Acesso ao Comitê de Ética em Pesquisa:

Em caso de dúvidas sobre seus direitos como participante, o(a) Sr.(a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HU/UFJF: Telefone: (32) 4009-5320. Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/nº – Bairro Dom Bosco – Juiz de Fora – MG – CEP 36038-330.

Eu, _____, portador(a) do documento de identidade nº _____, declaro que fui devidamente informado (a) sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios desta pesquisa. Recebi os devidos esclarecimentos e tive a oportunidade de fazer perguntas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo, de forma livre e esclarecida, em participar deste estudo e que recebi uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do(a) participante

ANEXO A – Artigo submetido à Revista Journal of Clinical Gastroenterology

Journal of Clinical Gastroenterology**Incidence and treatment-based risk stratification of opportunistic infections in IBD patients exposed and unexposed to immunosuppressive therapies**

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Incidence and treatment-based risk stratification of opportunistic infections in IBD patients exposed and unexposed to immunosuppressive therapies
Article Type:	Original Article (Clinical Research)
Keywords:	inflammatory bowel disease; opportunistic infection; tuberculosis; anti-TNF therapy; immunosuppressive therapy
Corresponding Author:	Julio Maria Fonseca Chebli, Ph.D. Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Juiz de Fora Juiz de Fora, Minas Gerais BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Juiz de Fora
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	José Eugenio Rios Ricci Jr, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	José Eugenio Rios Ricci Jr, MD
	Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro, PhD
	Fernando Antonio Basile Colugnati, PhD
	Lívia de Almeida Costa, PhD
	Pedro de Moraes, MD
	Jordana AS Lopes, MD
	Hugo B Araújo, MD
	Matheus A Pacheco, MD
	Mariana V de S Paula, MD
	João Baptista de Paula Fraga, MD
	Lucélia Paula Cabral Schmidt, MD
	Thais de Andrade Almeida, MD
	Liliana Andrade Chebli, PhD
	Roberta Oliveira Raimundo Borsato, MD

	Julio Maria Fonseca Chebli, Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	<p>Background and Goals</p> <p>The risk of opportunistic infections (OIs) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) on immunosuppressants in Latin America is poorly known. We assessed the incidence and stratified the risk of OIs in IBD patients treated with immunosuppressive therapies.</p> <p>Study</p> <p>In this ambispective cohort study of adult patients with IBD, we retrospectively analyzed the medical charts of IBD patients between March 2014 and March 2021 and prospectively analyzed those from April 2021 to April 2024. The incidence rate of OIs was expressed as the number per 1,000 patient-years (PY) and was calculated for each treatment category. The risks of OIs associated with immunosuppressants were compared with exposure to aminosalicylates using the Cox proportional hazards model.</p> <p>Results</p> <p>In a total of 3,279.6 PY of follow-up, OIs occurred in 60 of 498 patients (12%) with an incidence rate of 18.3 per 1,000 PY. The most commonly found OIs were herpes zoster (HZ; n = 28, 5.6%) and tuberculosis (TB; n = 17, 3.4%). The incidence rates of HZ and TB were 8.5 and 5.18 per 1,000 PY, respectively. Compared with patients on aminosalicylates, the risk of OIs was higher in those on combination therapies with anti-TNF and thiopurines (HR 7.67; 95% CI 2.26–26.06), followed by thiopurines monotherapy (HR 5.35; 95% CI 1.56–18.3), and anti-TNF monotherapy (HR 5.04; 95% CI 1.50–16.97).</p> <p>Conclusion</p> <p>IBD patients on long-term anti-TNF and/or thiopurine therapy had a higher risk of OIs, especially HZ and TB, compared with non-immunosuppressed patients. In the choice of therapies for IBD, the balance of individual drug effectiveness and safety is crucial.</p>

Cover Letter

Dear Editor

We wish to submit our original article for possible publication in *Journal of Clinical Gastroenterology*, titled "Incidence and treatment-based risk stratification of opportunistic infections in IBD patients exposed and unexposed to immunosuppressive therapies."

We believe that our study makes a significant contribution to literature as well as for clinicians caring for patients with IBD because it translates our group's experience regarding the risk of opportunistic infections in patients with IBD exposed to several advanced therapies over a decade of follow-up in a region of Latin America with a high burden of tuberculosis.

Furthermore, we believe that this paper will be of interest to the readership of *Journal of Clinical Gastroenterology* because it aligns directly with the journal's scope, addressing gastroenterology with a focus on clinical practice.

This manuscript has not been published or presented elsewhere in part or in entirety and is not under consideration by another journal. The study design was approved by the appropriate ethics review board. We have read and understood your journal's policies, and we believe that neither the manuscript nor the study violates any of these.

Thank you for your consideration. We look forward to your response.

Sincerely,

Julio MF Chebli, MD, PhD, Professor

Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Inflammatory Bowel Diseases Center, University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, University of Juiz de Fora School of Medicine.

Title Page (manuscript title; authors' full names, degrees & affiliations; name, address, phone & email for corresponding

1

Incidence and treatment-based risk stratification of opportunistic infections in IBD patients exposed and unexposed to immunosuppressive therapies

Short title: Risk of opportunistic infections in IBD patients

José Eugenio Rios Ricci Jr, MD,* Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro, PhD,* Fernando Antonio Basile Colugnati, PhD, † Livia de Almeida Costa, PhD,* Pedro de Moraes, MD,* Jordana AS Lopes, MD,* Hugo B Araújo, MD,* Matheus A Pacheco, MD,* Mariana V de S Paula, MD,* João Baptista de Paula Fraga, MD, ‡ Lucélia Paula Cabral Schmidt, MD,* Thais de Andrade Almeida, MD,* Roberta Oliveira Raimundo Borsato, MD,* Liliana Andrade Chebli, PhD,* Julio Maria Fonseca Chebli¹, PhD*.

* Division of Gastroenterology, Inflammatory Bowel Diseases Center, University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.

† Department of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil.

‡ Hospital Therezinha de Jesus, Divisão de Cirurgia Colorretal, Juiz de Fora, MG, Brazil.

Conflict of interest/ Sources of support

Julio MF Chebli has received fees for serving as a speaker and/or an advisory board member for Abbvie, Abbott, Janssen, Pfizer and Takeda; the other authors declare that they have no conflict of interest. Supported by a clinical research fund from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazil.

Corresponding author:

Júlio Maria Fonseca Chebli

Inflammatory Bowel Disease Center, Federal University of Juiz de Fora Maria

José Leal street, 296

Juiz de Fora - Minas Gerais, Brazil, Zip code: 36038-330

Telephone: +55 (32) 991210949; E-mail: julio.chebli@ufjf.br

Abstract

Background and Goals:

The risk of opportunistic infections (OIs) in patients with inflammatory bowel disease (IBD) on immunosuppressants in Latin America is poorly known. We assessed the incidence and stratified the risk of OIs in IBD patients treated with immunosuppressive therapies.

Study:

In this ambispective cohort study of adult patients with IBD, we retrospectively analyzed the medical charts of IBD patients between March 2014 and March 2021 and prospectively analyzed those from April 2021 to April 2024. The incidence rate of OIs was expressed as the number per 1,000 patient-years (PY) and was calculated for each treatment category. The risks of OIs associated with immunosuppressants were compared with exposure to aminosalicylates using the Cox proportional hazards model.

Results:

In a total of 3,279.6 PY of follow-up, OIs occurred in 60 of 498 patients (12%) with an incidence rate of 18.3 per 1,000 PY. The most commonly found OIs were herpes zoster (HZ; $n = 28$, 5.6%) and tuberculosis (TB; $n = 17$, 3.4%). The incidence rates of HZ and TB were 8.5 and 5.18 per 1,000 PY, respectively. Compared with patients on aminosalicylates, the risk of OIs was higher in those on combination therapies with anti-TNF and thiopurines (HR 7.67; 95% CI 2.26–26.06), followed by thiopurines monotherapy (HR 5.35; 95% CI 1.56–18.3), and anti-TNF monotherapy (HR 5.04; 95% CI 1.50–16.97).

Conclusion:

IBD patients on long-term anti-TNF and/or thiopurine therapy had a higher risk of OIs, especially HZ and TB, compared with non-immunosuppressed patients. In the choice of therapies for IBD, the balance of individual drug effectiveness and safety is crucial.

Keywords: inflammatory bowel disease, opportunistic infection, tuberculosis, anti-TNF therapy, immunosuppressive therapy

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD), mainly comprising Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is a chronic, progressive, and currently incurable disorder that leads to substantial impairment of the patient's quality of life, in addition to having the potential to cause progressive intestinal damage, loss of function, disability, and increased rates of hospitalization and intestinal surgery.¹

In moderate to severe IBD at high risk of progression, therapeutic strategies based on the use of immunosuppressants, including the various classes of biologics, have revolutionized the treatment of these disorders in recent decades.² However, many of these therapeutic agents have the potential to predispose patients to the occurrence of opportunistic infections (OIs). Indeed, the risks of OIs associated with immunosuppressive therapies for IBD is one of the main concerns of both patients and advanced practice clinicians in IBD care.³ Remarkably, OIs are often difficult to recognize, are associated with appreciable morbidity or mortality, are commonly complex to treat effectively,⁴ and not infrequently require interruption to IBD-directed therapy, with all the inherent risks involved with this approach. However, when clinically indicated, the potential benefits of biologics and other immunosuppressants usually outweigh the risks.⁵

Some studies have found that the long-term use of thiopurines increased the risk of viral infections, while anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents increased the risk of several OIs, particularly when used in combination therapy with thiopurines.^{5,6} Moreover, herpes zoster (HZ) infections are more frequent in IBD patients, and these patients are more likely to have complications of HZ compared with the general population.⁷ Additionally, several immunosuppressive therapies amplify the risk of HZ reactivation, making this one of the most common OIs in IBD patients.⁸ Conversely, biologics with a mechanism of action distinct from TNF blockade do not appear to significantly increase the risk of OIs, at least in European or North American studies.⁹⁻¹² However, data on the incidence and risk of OIs during the use of advanced therapies targeting IBD in Latin America are very scarce.^{13,14} Unlike what is found in European or North American populations, in Latin America, including Brazil, there is a high burden of tuberculosis (TB) and other opportunistic pathogens.¹⁵ Consequently, exploring data from Latin American countries regarding the incidence and risk of OIs in IBD patients using various immunosuppressive

therapies is of critical importance for both a better global understanding of the epidemiology of these OIs in this scenario and improving the management of these individuals. Here, we assessed the incidence and stratified risk of OIs in IBD patients treated with immunosuppressive therapies (i.e., biologicals and/or thiopurines) compared with non-immunosuppressed IBD patients using aminosalicylates. In addition, we aimed to determine the incidence and risk of TB and HZ attributed to various IBD-targeted therapies in a large cohort of IBD patients.

Materials and Methods

Study Design and Population

We performed an ambispective cohort observational study of patients with a diagnosis of IBD in the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, a tertiary IBD center located in Brazil. We retrospectively analyzed the electronic records of IBD patients in a cohort between March 2014 and March 2021 and prospectively analyzed those who were followed-up in a cohort from April 2021 to April 2024.

The study population included adult patients aged 18 years or older diagnosed with CD or UC by well-established criteria (clinical, laboratory, endoscopic, imaging, and/or histopathological) and who were followed up at the IBD Center for at least three months prior to the initial date of inclusion and/or who consented to participate in the prospective phase.

Patients who had HIV infection or congenital immunodeficiency, organ transplant recipients, those undergoing cancer treatment (except those with non-melanoma skin cancer), patients who were pregnant or lactating, and those whose crucial registration data were incomplete were excluded from the study.

Ethical Issues

The study was approved by the ethics committee of the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (Ethics Committee Number: 3.043.615/2018). All procedures were conducted in accordance with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. In the retrospective data extraction phase, the requirement for consent to participate was waived by an institutional review board. In the prospective phase of the study, all patients signed the informed consent form before inclusion in the study.

Data Collection

For the retrospective cohort, data extraction regarding demographics, relevant medical history including comorbidities, and IBD history were captured using a standardized electronic case report form between April 30, 2024, and May 5, 2024, while for the prospective cohort, the patients' data and outcomes were entered during consecutive outpatient visits. This included data regarding age, sex, race/ethnicity, body mass index, Charlson comorbidity index (CCI), type of IBD, age at IBD diagnosis, disease duration, disease location and phenotype using the Montreal classification, history of previous intestinal resection, IBD therapies and duration of use, follow-up time, occurrence and causative pathogen of opportunistic infection (OI), as well as the affected organs and system and the outcome of the infection (recovery or death). We did not assess concomitant steroid use except during the occurrence of OIs, since the recording of steroid use in medical charts had been very inconsistent. All participant investigators attended two study-specific training sessions to ensure that consistent definitions of all variables and outcomes were applied and inserted into the case report form during clinical visits for the prospective cohort and at the time of data extraction for the retrospective cohort.

Follow Up

In both the retrospective and prospective cohorts, all patients evaluated were followed up according to routine practice in our IBD center, typically with outpatient appointments scheduled at intervals of one to three months according to the patient's clinical condition. In the retrospective cohort, patients had their clinical data electronically captured and subsequently analyzed until one of the following events occurred: definitive treatment discontinuation, last known follow-up, first OI, death, or March 30, 2021. In the prospective cohort, we monitored all individuals from 30 days after the initiation of the primary treatment until the occurrence of any of the following: last known follow-up, occurrence of first OI, death, or April 31, 2024, whichever occurred first.

Outcome Measures

The primary outcome was the occurrence of OIs, as well as the IBD therapy in use at the time of its occurrence. OIs were defined as infections that occur more frequently and are more severe in people with impaired immune systems.^{4,16} Patients who developed an OI during the period from the first administrated dose of biologic up to three months

after its last dose or after one month of initiation of thiopurines up to three months after its last dose were considered to have an infection associated with the use of these agents. Secondary outcomes included the system/organ affected by the OI, including pulmonary, gastrointestinal, cutaneous, urinary tract, musculoskeletal, otorhinolaryngological, or of undetermined focus; and the infectious agent causing the OI, including viruses, bacteria, mycobacteria, fungi, and parasites. The main opportunistic infectious agents that were evaluated included cytomegalovirus, recurrent herpes simplex, herpes zoster, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, and *Cryptosporidium*. Other secondary outcomes included the outcome of the infection (recovery or death) and the risk factors associated with the occurrence of OIs.

Statistical Analysis

Baseline sociodemographic and IBD-related characteristics were summarized as means \pm standard deviations (SD) for continuous variables and as frequencies and percentages for categorical variables. The prevalence of OIs was reported as absolute numbers with corresponding percentages. Incidence rates of OIs were expressed as the number of events per 1,000 patient-years (PY) of follow-up and were calculated separately for each treatment group. Potential risk factors associated with the occurrence of OIs, including demographic characteristics, IBD-specific clinical variables, age at diagnosis, disease duration, CCI, and IBD therapies, were analyzed using Student's t-test or the Mann–Whitney U test for continuous variables, depending on data distribution, and the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate. A two-tailed p-value < 0.05 was considered statistically significant. The risk of developing OIs was further assessed using the Cox proportional hazards model, with results expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI). Multivariable models were subsequently adjusted for age and sex. Kaplan–Meier survival analyses were performed to estimate the cumulative incidence of OIs, and comparisons between treatment groups were conducted using the log-rank test. IBD therapies were categorized as follows: combination therapy (i.e., anti-TNF and thiopurines), anti-TNF monotherapy (i.e., adalimumab, infliximab, or certolizumab pegol), thiopurine monotherapy (i.e., azathioprine or 6-mercaptopurine), and non-anti-TNF biologics (i.e., vedolizumab or ustekinumab), and compared with exposure to non-immunosuppressive treatment, namely, only aminosalicylates or no treatment. We also compared the risk of OIs

associated with non-anti-TNF biologics with those associated with the use of thiopurines and/or anti-TNF agents.

All statistical analyses were performed using SPSS software, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Population and Patient Characteristics

Between April 2014 and April 2024, in the joint population of the retrospective and prospective cohorts, 510 individuals were screened for the study, of which 12 were excluded, resulting in a final sample of 498 patients. The reasons for exclusion were follow-up of less than three months ($n = 4$), incomplete clinical data ($n = 5$), malignancy ($n = 2$), and inconclusive IBD diagnosis ($n = 1$). Of the total sample, 483 patients were included in the retrospective cohort and 424 were included in the prospective cohort. Of the latter, 300 belonged to the retrospective cohort and continued prospective follow-up, and 124 were patients included exclusively in the prospective cohort. The mean follow-up time was 79.02 (± 35.30) months, totaling 3,279.6 PY of follow-up. In total, 339 patients (68.1%) had CD and 159 patients (31.9%) had UC. The majority were female (304, 61%) and white (334, 67.31%). The mean age of the patients was 46.17 (± 15.52) years, while the time since IBD diagnosis was 10.30 (± 8.03) years. Smokers accounted for 6.6% of individuals, and the ICC was 0.89 (± 1.27 ; see Table 1).

Of the 339 CD patients, there was a predominance of age at diagnosis between 17 and 40 years (A2) (198, 58.4%), ileocolonic involvement (L3) (158, 46.4%), and non-stenosing non-penetrating behavior (B1) (143, 38.9%). Sixty-eight patients (20.1%) had perianal disease. Of the patients with UC, there was a predominance of extensive colitis (74/159, 46.5%). Ninety-six individuals (19.3%) had a history of previous bowel resection (Table 1).

The most used IBD therapies in both cohorts were anti-TNF monotherapy (130, 26.1%), aminosalicylates (109, 21.9%), thiopurine monotherapy (105, 21.1%), combination therapy (95, 19.1%), and non-anti-TNF biologics (59, 11.8%) (see Table 1).

Opportunistic Infections

OIs occurred in 60 out of 498 patients (12%), with a pooled incidence rate of 18.3 per 1,000 PY. The incidence rates according to the therapy in use at the time of diagnosis of the OIs were 6.09, 5.48, 4.87, 0.91, and 0.91 per 1,000 PY for combination therapy,

thiopurine monotherapy, anti-TNF monotherapy, non-anti-TNF biologics, and aminosalicylates, respectively. Compared with non-immunosuppressed patients using aminosalicylates, the risk of OIs was higher in patients on combination therapy (aHR 6.86; 95% CI 1.97–23.92; $p = 0.002$), followed by thiopurines monotherapy (aHR 5.02; 95% CI 1.45–17.33; $p = 0.011$) and anti-TNF monotherapy (aHR 4.70; 95% CI 1.39–15.96; $p = 0.009$). Conversely, non-anti-TNF biologics did not have an increased risk of OIs (Figure 1). In turn, non-anti-TNF biologics as the primary treatment were associated with lower risks of OIs when compared with combination therapy (aHR 0.05; 95% CI 0.01–0.11; $p < 0.001$), thiopurine monotherapy (aHR 0.09; 95% CI 0.03–0.20; $p < 0.001$), and anti-TNF monotherapy (aHR 0.14; 95% CI 0.09–0.35; $p = 0.002$) after adjusting for age and sex.

There was no association between demographic and IBD-related characteristics with the occurrence of OIs. In contrast, in univariate analysis, combination therapy, anti-TNF monotherapy, and thiopurines monotherapy significantly increased the risk of OIs compared with aminosalicylates ($p = 0.038$), as shown in Table 1.

Figure 2 depicts the opportunistic infection-free survival during follow-up between patients with IBD under treatment with biologics and/or thiopurines. Kaplan–Meier analysis showed that compared with patients using aminosalicylates, those on combination therapy had lower opportunistic infection-free survival, while those using non-anti-TNF biologics had the highest opportunistic infection-free survival ($p = 0.0014$).

In OIs, the most commonly affected system/organ was the skin (30, 47.6%), followed by the lungs (18, 28.5%) and gastrointestinal (8, 12.7%) (Table 2). Regarding the types of pathogenic organisms causing OIs, the most common was viral (35, 58.3%), followed by mycobacterial (17, 28.3%), fungal (6, 10%), and protozoan (2, 3.3%) (Table 3). Only one patient was using steroids (5 mg prednisone daily) at the time of diagnosis of OI. None of the patients who developed OIs had a fatal outcome.

Risk of Herpes Zoster and Tuberculosis

The most common types of OI were HZ ($n = 28$, 5.6%) and TB ($n = 17$, 3.4%) (Table 4). The incidence rates of HZ and TB were 8.5 per 1,000 PY and 5.18 per 1,000 PY, respectively. Of the 17 TB cases, eight patients (47%) were using anti-TNF monotherapy, seven (41.2%) were using combination therapy, one (5.9%) was using

ustekinumab, one (5.9%) was using aminosalicylates, and no patients were using thiopurine monotherapy at the time of TB diagnosis. The incidence rates of TB in patients using combination therapy, anti-TNF monotherapy, non-anti-TNF biologics, and aminosalicylates were 2.4, 1.8, 0.3, and 0.3 per 1,000 PY, respectively. Compared with patients using aminosalicylates, the risk of TB was higher in patients on combination therapy (aHR 4.37; 95% CI 1.19–16.07, $p = 0.027$), followed by anti-TNF monotherapy (aHR 4.21; 95% CI 1.23–14.45; $p = 0.022$). Conversely, both thiopurines monotherapy and non-anti-TNF biologics did not have an increased risk of TB (Figure 3). Compared with anti-TNF monotherapy and combination therapy, non-anti-TNF biologics were associated with lower risks of TB (aHR 0.07; 95% CI 0.05–0.41; $p = 0.002$ and aHR 0.09; 95% CI 0.02–0.52; $p = 0.003$, respectively) after adjusting for age and sex. The median time between the initiation of anti-TNF monotherapy and TB diagnosis was 15 months (range 1 to 96 months), while for those using combination therapy, the median time was 7 months (range 3 to 55 months).

Of the 28 patients who had HZ, nine (32.1%) were using thiopurine monotherapy, nine (32.1%) were using anti-TNF monotherapy, eight (28.6%) were using combination therapy, and two (7.2%) were using aminosalicylates at the time of HZ diagnosis. No cases of HZ occurred in individuals using non-anti-TNF biologics. The incidence rates of HZ in patients using thiopurine monotherapy, anti-TNF monotherapy, and combination therapy were 3.0, 2.7, and 2.1 per 1000 PY, respectively.

Compared with aminosalicylate use, there was a trend toward a higher risk of HZ during therapy with thiopurines (aHR 4.57; 95% CI 0.97–21.46; $p = 0.054$), anti-TNF (aHR 3.91; 95% CI 0.84–18.15; $p = 0.081$), and combination therapy (aHR 4.24; 95% CI 0.81–22.07; $p = 0.086$) (Figure 4). In contrast, non-anti-TNF biologics did not increase the risk of HZ infection compared to the use of aminosalicylates ($p = 0.997$). The median time between the initiation of thiopurines monotherapy, anti-TNF monotherapy, and combination therapy and the HZ diagnosis was 36 months (range 5 to 108 months), 44 months (range 4 to 132 months), and 40 months (range 3 to 66 months), respectively. Only 2 (7.1%) of the 28 patients had HZ affecting more than one dermatome.

Discussion

Using a long-term ambispective cohort study of patients with IBD exposed to several immunosuppressive therapies, we found a high risk of OIs in decreasing order with

combination therapy, thiopurine monotherapy, and anti-TNF monotherapy, compared to patients using mesalazine. In addition, we observed a high burden of HZ and TB, with a clear trend toward a higher risk of HZ in thiopurine users, while combination therapy and anti-TNF monotherapy increased the risk of TB by just over fourfold. TB mainly occurred within the first year after the initiation of combination therapy or anti-TNF monotherapy, while HZ occurred later, from the third year of immunosuppressive therapy. To our knowledge, this is the first study to evaluate the risk of OIs and their specific agents in IBD patients using various immunosuppressive agents in a region of a Latin American country where there is a high burden of TB and other OIs.

We found high incidence rates of OIs in this IBD population, with levels of 6.09, 5.48, and 4.87 per 1,000 PY for combination therapy, thiopurine monotherapy, and anti-TNF monotherapy, respectively. In contrast, in a large French cohort of IBD patients, Kirchesner et al. reported much lower incidence rates of OIs—namely, 1.7, 2.1, and 4.1 per 1,000 PY exposed to these same therapies.⁶ We hypothesize that the high incidence of OIs associated with IBD-targeted therapies in the present study is due to the high TB burden in Brazil, as well as the lack of immunization against HZ in this cohort. In line with other studies, we observed the highest risk of OIs with combination therapy,^{6,17} while non-anti-TNF biologics did not increase the risk of OIs. In fact, analysis of safety data from pivotal trials and real-world evidence has demonstrated that anti-integrin agents, such as vedolizumab, and interleukin-12/23 inhibitors, including ustekinumab, present favorable safety profiles with minimal OI risks, probably due to both the more selective mechanisms of action of these therapies and the lower degree of systemic immunosuppression induced by them.¹⁸⁻²⁰

In contrast to the findings of other studies,^{6,17} except for the type of therapy in use, we did not find any other risk factors for OIs, including age and comorbidities. We speculate that this finding may be explained by the fact that our cohort involved younger patients (mean age 47 years) and, consequently, patients with fewer underlying comorbidities. Furthermore, we did not find any fatal outcomes from OIs during a decade-long follow-up period. It is possible that due to the high TB burden in the country, clinicians are more attentive to the nuances of the clinical manifestations of TB, so that diagnosis is typically made earlier and specific treatment is promptly initiated.

In the present study, the incidence rate of TB (5.18 per 1,000 PY or 518 per 100,000 PY) was almost 40 times higher than that reported in the general Brazilian population in 2023, which was 39.8 cases per 100,000 PY,^{21,22} indicating the substantial amplification of TB risk attributed to the use of anti-TNF agents or combination therapy in a high TB- burden country. Comparatively, in a Korean cohort, a country that also has a high

burden of TB, the incidence rate in IBD patients using anti-TNF therapy was 366.73 per 100,000 PY.²³ On the other hand, a much lower incidence of TB was seen from European or North American databases in patients with IBD and rheumatologic diseases who received anti-TNF therapy, where the reported incidence rate of TB cases per 100,000 PA was 144 in the United States,²⁴ 130 in the UK,²⁵ 117 in France,²⁶ and 230 in Spain.²⁷

We observed a higher risk of TB with combination therapy (aHR 4.37; 95% CI 1.19–16.07) followed by anti-TNF monotherapy (aHR 4.21; 95% CI 1.23–14.45), in line with a large French cohort that also revealed a higher risk of TB in IBD patients during exposure to combination therapy (HR 4.3; 95% CI 2.1–8.8) and anti-TNF monotherapy (HR 2.17; 95% CI 1.08–4.36).⁶ It is well recognized that anti-TNF agents predispose patients to active TB due to the destabilization of granulomas and interference with T lymphocyte proliferation and macrophage activation, both essential in the immune response against *M. tuberculosis*.²⁸ In contrast, the incidence rate of TB associated with non-anti-TNF biologics was sixfold and eightfold lower compared to that associated with combination therapy and anti-TNF monotherapy, respectively, confirming the safety profile of these agents even in a region with a high TB burden. In fact, recent multicenter real-world studies conducted in IBD populations in Brazil confirm the low risk of OIs, including TB, in patients treated with vedolizumab or ustekinumab.^{29,30}

It is important to highlight that in accordance with recent recommendations, rigorous pre-biological screening is always performed in our IBD center before commencing with any immunobiological agent,^{4,31} and all latent TB infection positive patients are treated before starting biologics. Despite this approach, active TB was diagnosed in several patients, most often within the first year after initiation of combination therapy or anti-TNF monotherapy, although some cases occurred as late as eight years after therapy, likely resulting from reinfection in a country with a high local TB burden. This finding suggests that in Brazil, during immunosuppressive therapy based on the use of anti-TNF agents, the most common mechanism of active TB is the reactivation of a latent infection, which supports the known limitations of current screening modalities. Indeed, a meta-analysis demonstrated that more than 70% of TB cases develop in patients negative for latent TB status at baseline, independent of local TB burden.³² It is well known that both the tuberculin skin test and IGRA can result in false negatives either due to the inflammatory activity of IBD or due to the use of immunosuppressants prior to screening.³³ Furthermore, even when latent TB is diagnosed and treated before

the initiation of anti-TNF therapy, there is still a risk of developing active TB due to inadequate adherence to treatment, drug resistance, or reinfection in areas of high endemicity.^{23,34} Thus, regardless of the implementation of routine screening for latent TB before starting biologic therapy, especially anti-TNF agents, followed by prompt treatment when indicated, the patient's ongoing monitoring throughout immunosuppressive therapy is pivotal for the detection and prompt treatment of TB reactivation/reinfection.^{4,15}

HZ was the most common OI in our cohort, with an incidence of 8.5 per 1,000 PY, in line with the findings of a meta-analysis including 216,552 IBD patients, where the incidence rate of HZ was found to be 10.41 per 1,000 PY.³⁵ Indeed, HZ infections are more frequent in IBD patients compared with the general population.⁷ Conversely, a Spanish multicenter study including 6,914 patients showed a lower incidence of HZ of 3.9 per 1,000 PY.³⁶ In Brazil, the HZ vaccine is not available in the public health system for IBD patients using immunosuppressants, which may justify the high incidence of this infection observed in the current study together with the frequent use of thiopurines in patients followed in this cohort. There was a clear trend toward a higher risk of HZ during thiopurine therapy (aHR 4.57; 95% CI 0.97–21.46; $p = 0.054$), probably due to the drug's action in inhibiting the proliferation of T and B lymphocytes, impairing the control of latent viral infections such as the varicella-zoster virus.^{37,38} Interestingly, HZ occurred in most patients from the third year of use of thiopurines and/or anti-TNF biologics, suggesting that HZ reactivation in IBD patients often requires more prolonged immunosuppression.

Our investigation has some constraints, which may limit the generalizability of our findings. First, given the retrospective nature of part of the collected data, there is a risk of recall bias and missing data inherent in retrospective studies. In particular, data regarding steroid use throughout the study were not available, which could have some influence on the results. Second, this research was conducted at a tertiary single center for IBD in Brazil, a developing country with lower socioeconomic levels compared with North American or European nations where the incidence and prevalence of some OIs, particularly TB, is significantly lower. Third, the burden of OIs found in our study may not completely reflect the true prevalence of these infections in the IBD patients predominantly managed in community IBD clinics. In the present study, the patients with IBD were in an IBD referral center that tends to make them more likely to have more severe IBD requiring more advanced therapies than those seen in a primary care medical

setting. This might bias the results toward a higher prevalence of OIs than those in the overall community of IBD patients. Lastly, due to timeline of data obtainment, our investigation lacked sufficient patients treated with selective IL-23 inhibitors and targeted synthetic small molecules, including Janus kinase inhibitors and sphingosine-1-phosphate receptor modulators. Thus, our findings should be interpreted within a suitable context, considering the factors discussed above.

Despite the above-mentioned limitations, our study has several strengths. First, it highlights the long-term risk of OIs in a cohort of IBD patients treated with various immunosuppressive therapies with follow-up for a decade in a region located in the largest country in Latin America. Moreover, the present study provides real-world evidence, particularly of the risk of long-term development of active TB and HZ among IBD patients exposed to immunosuppressive agents in a high TB-burden country compared with those not immunosuppressed, providing important concepts for applicability in clinical practice. Additionally, in this study, patient data extraction/insertion was obtained through a standardized electronic case report form, and all researchers received prior training on the study variables and outcomes to allow for proper completion of case report forms.

Future long-term, preferably prospective, multicenter studies involving broader IBD populations from Latin America, aiming to explore more deeply the risk of various OIs and their relationship with the wide range of advanced targeted therapies for IBD will be welcomed and may contribute to expanding knowledge on this important issue for clinicians caring for IBD patients.

In conclusion, in this long-term real-life cohort we found that patients using thiopurine monotherapy, anti-TNF monotherapy, and especially combination therapy had a higher risk of OIs compared to aminosalicylate users, while those on non-anti-TNF biologics did not. We found a significant burden of HZ and TB related to immunosuppressive therapy, and these were the most common OIs. There was a clear trend toward a higher risk of HZ in thiopurine users and, to a lesser extent, in those on anti-TNF therapy, while TB was associated almost exclusively with anti-TNF agents or combination therapy within the first year of starting therapy. We also found a very low risk of OIs during non-anti-TNF therapy, even in a region with a high TB burden. These findings emphasize the importance of balancing the therapeutic benefits of thiopurine- and/or anti-TNF-based treatment regimens with potential risks, highlighting the need to undertake a patient-centered risk management strategy and watchful monitoring to optimize outcomes.

Acknowledgements

The authors would like to thank the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for the financial support for this study.

References

1. Ricci JER Júnior, Chebli LA, Ribeiro TCDR, et al. Small-Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated With Concurrent Intestinal Inflammation But Not With Systemic Inflammation in Crohn's Disease Patients. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52:530-536.
2. Irani M, Abraham B. Choosing Therapy for Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023;7:1-8.
3. José da Silva R, da Rocha Ribeiro TC, Chebli LA, et al. An Unexpected Cause of Headache and Splenic Lesions During Anti-TNF Therapy in Crohn Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:e1-e2.
4. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15:879-913. Erratum in: *J Crohns Colitis*. 2023;17:149.
5. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1324-1335.e2.
6. Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, et al. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018;155:337-346.e10.
7. Caldera F, Singh S, Zona EE, et al. Patients With Inflammatory Bowel Disease Are at Increased Risk for Complications of Herpes Zoster. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23:331-340.e2.
8. Calm A, Calafat M, González-Muñoz C, et al. Incidence of herpes zoster in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2024;47:598-604.
9. Chang S, Murphy M, Malter L. A Review of Available Medical Therapies to Treat Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2024;119:55-80.
10. Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1147-1155.
11. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2020;14:23-32.
12. Solitano V, Facciorusso A, Jess T, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Biologic Agents and Oral Small Molecules in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:907-921.e2.
13. Pinheiro Bdo V, Delgado Ade A, Chebli JM. Hepatitis and pneumonitis during adalimumab therapy in Crohn disease: mind the histoplasmosis! *Arq Gastroenterol*. 2014;51:73-76.

14. Cury DB, Cury LCB, Micheletti AC, et al. JS. RATE OF INFECTION (TUBERCULOSIS) IN BRAZILIANS IBD PRIVATE PATIENTS: FOLLOW-UP 15 YEARS. *Arq Gastroenterol.* 2024;61:e23148.
15. de Souza VA, Caparroz ALMA, Trevisani VFM, et al. Brazilian recommendations for the management of tuberculosis infection in immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol.* 2025;65:18.
16. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:831-842.
17. Gong SS, Fan YH, Han QQ, et al. Nested case-control study on risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25:2240-2250.
18. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, et al. Low Frequency of Opportunistic Infections in Patients Receiving Vedolizumab in Clinical Trials and Post-Marketing Setting. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2431-2441.
19. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151:961-969.
20. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: Three-year
21. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2020;14:23-32.
22. Villalva-Serra K, Barreto-Duarte B, Rodrigues MM, et al. Impact of strategic public health interventions to reduce tuberculosis incidence in Brazil: a Bayesian structural time-series scenario analysis. *Lancet Reg Health Am.* 2024;41:100963.
23. de Azevedo MFC, Barros LL, Justus FF, et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case-control study. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231179871.
24. Lee JY, Oh K, Hong HS, et al. Risk and characteristics of tuberculosis after anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. *BMC Gastroenterol.* 2021;21:390.
25. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1261-1265.
26. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:522-528.
27. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1884-1894.
28. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al; Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-2127.
29. Choi SJ, Kim MS, Kim ES, et al. Higher risk of tuberculosis in combination therapy for inflammatory bowel disease: A nationwide population-based cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e22897.
30. Dotti AZ, Magro DO, Vilela EG, et al. Vedolizumab in Mild-to-Moderate Crohn's Disease Patients Naïve to Biological Therapy: A Multicentric Observational Study. *Crohns Colitis 360.* 2023;5:otad053.
31. Parra RS, Chebli JMF, de Azevedo MFC, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis: A Brazilian Multicentric Observational Study. *Crohns Colitis 360.* 2024;6:otae023.

32. Riestra S, Taxonera C, Zabana Y, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44:51-66.
33. Kedia S, Mouli VP, Kamat N, et al. Risk of Tuberculosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Infliximab or Adalimumab Is Dependent on the Local Disease Burden of Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:340-349.
34. Giri S, Bhrugumalla S, Shukla A, et al. Risk of tuberculosis with anti-TNF therapy in Indian patients with inflammatory bowel disease despite negative screening. *Arab J Gastroenterol*. 2025;26:33-37.
35. Park J, Hong Y, Hong JY. Risk for multidrug-resistant tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor agents. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1108119.
36. Lai SW, Liao KF, Lin CL, et al. The incidence rate of herpes zoster in inflammatory bowel disease: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e26863.
37. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, et al. Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality. *J Crohns Colitis*. 2019;13:828-837.
38. Singer D, Thompson-Leduc P, Gupta D, et al. Incidence and risk of herpes zoster in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in the USA. *Gastroenterol Rep*. 2023;11:goad016.
39. Khan N, Patel D, Trivedi C, et al. Overall and Comparative Risk of Herpes Zoster With Pharmacotherapy for Inflammatory Bowel Diseases: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1919-1927.e3.

Figure legends

Figure 1. Hazard ratios for opportunistic infections associated with biologic therapies and/or thiopurines compared with the use of aminosalicylates in IBD patients, adjusted for age and sex. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; TNF = tumor necrosis factor.

Figure 2. Kaplan–Meier plot depicting opportunistic infection-free survival during term-long follow-up of 498 patients with inflammatory bowel disease (IBD) under treatment with IBD-targeted therapies. Compared with aminosalicylates, the opportunistic infection-free survival was higher, in decreasing order, with non-anti-TNF biologics, anti-TNF monotherapy, thiopurine monotherapy, and combination therapy (Log-rank $p = 0.0014$).

Figure 3. Hazard ratios for tuberculosis disease associated with biologic therapies and/or thiopurines compared with the use of aminosalicylates in IBD patients, adjusted for age and sex. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; TNF = tumor necrosis factor.

Figure 4. Hazard ratios for herpes zoster associated with biologic therapies and/or thiopurines compared with the use of aminosalicylates in IBD patients, adjusted for age and sex. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; TNF = tumor necrosis factor.

Author contributions

José ER Ricci Jr, Tarsila CR Ribeiro, Liliana A Chebli, Julio MF Chebli contributed to the conception and design of the study, acquisition of data, drafting of the article, and making critical revisions related to the important intellectual content of the manuscript; Fernando AB Colugnati participated in methodology and formal analysis; Pedro de Moraes, Jordana AS Lopes, Hugo B Araújo, Matheus A Pacheco, Mariana VS Paula participated in the data curation and formal analysis; João BP Fraga, Lucélia P Cabral Schmidt, and Thais de Andrade Almeida contributed to the analysis and interpretation of the data, revised the manuscript for important intellectual content. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Tables

Table 1. Demographic, clinical and treatment-related characteristics of IBD patients with and without opportunistic infection

Variable	With opportunistic infection N (%)	Without opportunistic infection N (%)	P
Race			
White	41 (12.3)	293 (87.7)	0.824
Nonwhite	19 (11.6)	145 (88.4)	
Age (mean) years	46.91	46.59	0.103
BMI (Kg/m ²)	25.49	26.34	0.233
Type of IBD			0.351
CD	44 (73.3)	295 (67.4)	
UC	16 (26.7)	143 (32.6)	
CD phenotype			
Age of diagnosis			0.182
A1	6 (13.7)	21 (7.1)	
A2	21 (47.7)	177 (60)	
A3	17 (38.6)	1 (32.9)	
Location			0.638
L1	15 (34.1)	101 (34.2)	
L2	8 (18.2)	51 (17.3)	
L3	19 (43.2)	139 (47.1)	
L4	2 (4.5)	4 (1.4)	
Behavior			0.764
B1	15 (34.1)	128 (43.4)	
B2	21 (47.7)	111 (37.6)	
B3	8 (18.2)	56 (19)	0.836
Perianal disease	10 (22.7)	58 (19.7)	
UC extent			
Ulcerative proctitis	4 (25)	55 (38.5)	0.137
Left-sided UC	1 (6.2)	25 (17.5)	
Extensive UC	11 (68.8)	63 (44)	
IBD duration (years)	10.66	10.25	0.709
CCI (mean score)	0.54	0.94	0.440
Intestinal resection	13 (21.7)	83 (18.9)	0.935
IBD Treatment			0.038
Aminosalicylates	3 (5)	106 (24.2)	
Thiopurines	16 (26.7)	89 (20.3)	
Anti-TNF Combination therapy	20 (33.3)	110 (25.1)	
Non-anti-TNF biologic agents*	18 (30)	77 (17.5)	
	3 (5)	56 (12.8)	

IBD: Inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; A: Age; L: Location; B: Behavior; BMI: Body mass index; CCI: Charlson comorbidity index; Anti-TNF: Anti-tumor necrosis factor agents.

*Includes vedolizumab or ustekinumab.

Table 2. Affected organs and systems and their frequency in opportunistic infections

Organs/Systems	Frequency (N)	Percentage
Skin	30	6
Pulmonary	18	3.6
Gastrointestinal	8	1.6
Other	3	0.6
Opportunistic infection (total)	60	12
No infection	438	88

Table 3. Types of pathogenic organisms and their frequency in opportunistic infections

Type of infection	Frequency (N)	Percentage
Virus	35	58.3
Mycobacteria	17	28.3
Fungus	6	10
Protozoan	2	3.4

Table 4. Types of opportunistic infections and their individualized frequency

Types of infection	Frequency (N)	Percentage (%)
Herpes zoster	28	5.6
Tuberculosis	17	3.4
Cytomegalovirus colitis	5	1
Genital recurrent herpes simplex	2	0.4
Non-vulvo-vaginal candidiasis	2	0.4
Aspergillosis	2	0.4
Cryptosporidiosis	2	0.4
Histoplasmosis	1	0.2
Cryptococcosis	1	0.2
Total	60	12
No opportunistic infection	438	88

Figure 1

Survival: HR (95% CI, p-value)

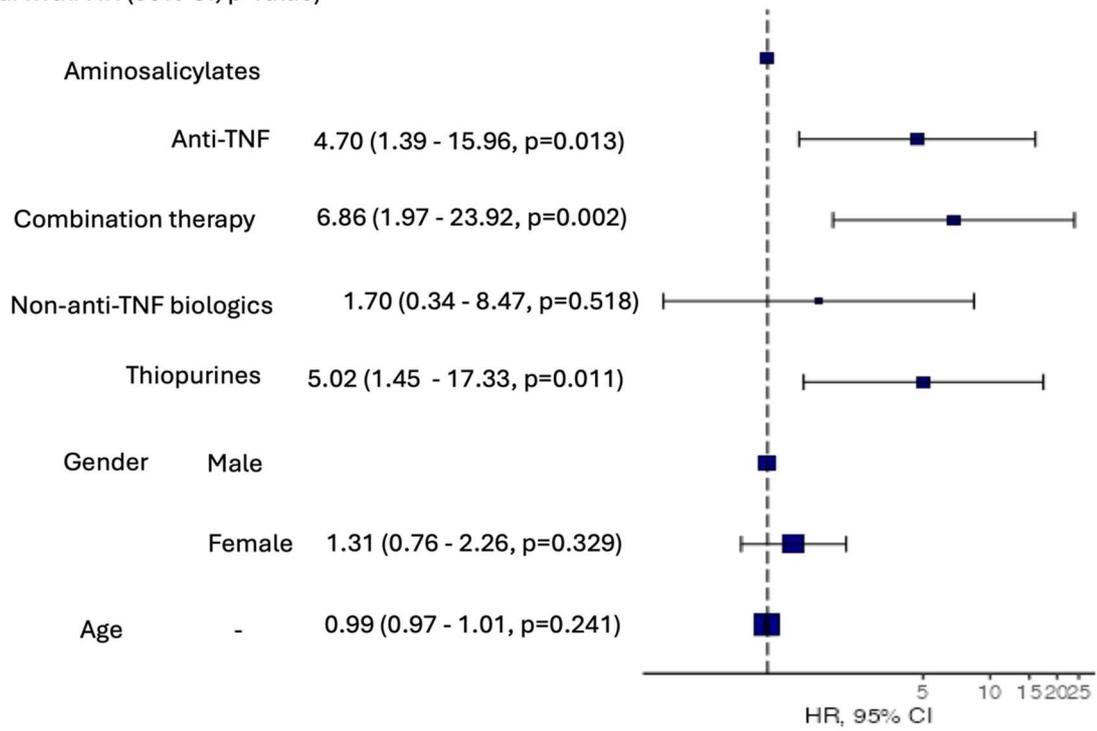


Figure 2

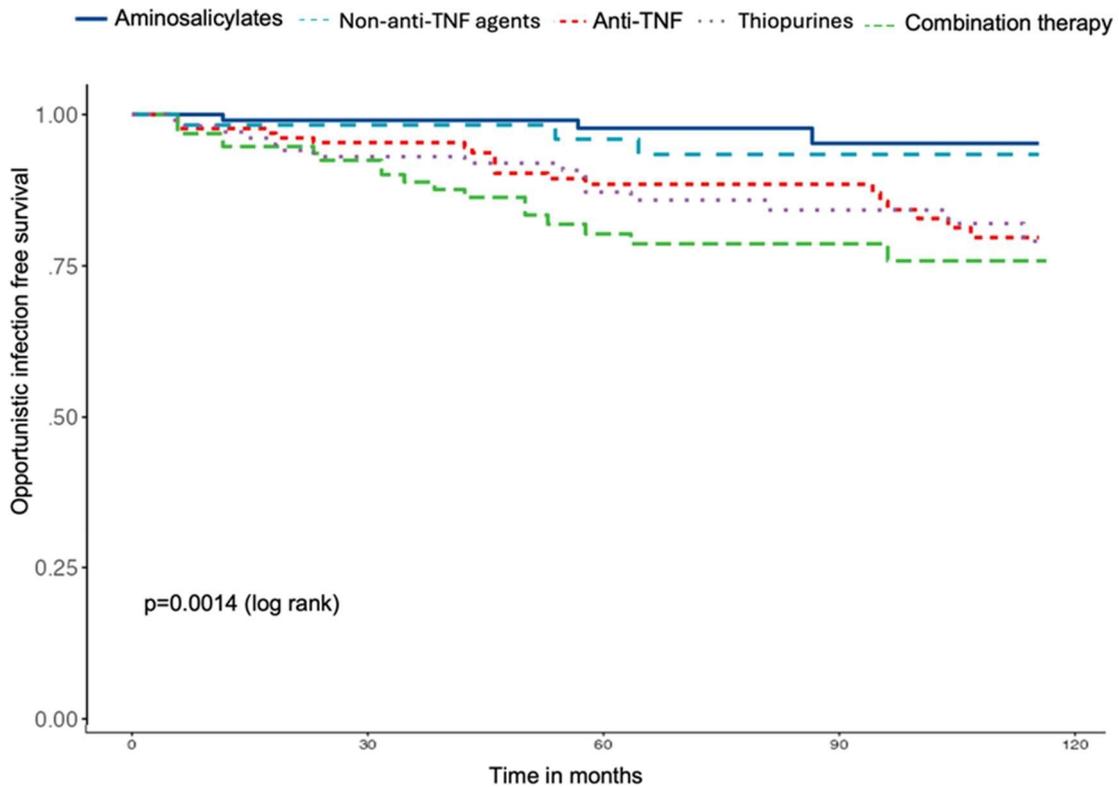


Figure 3

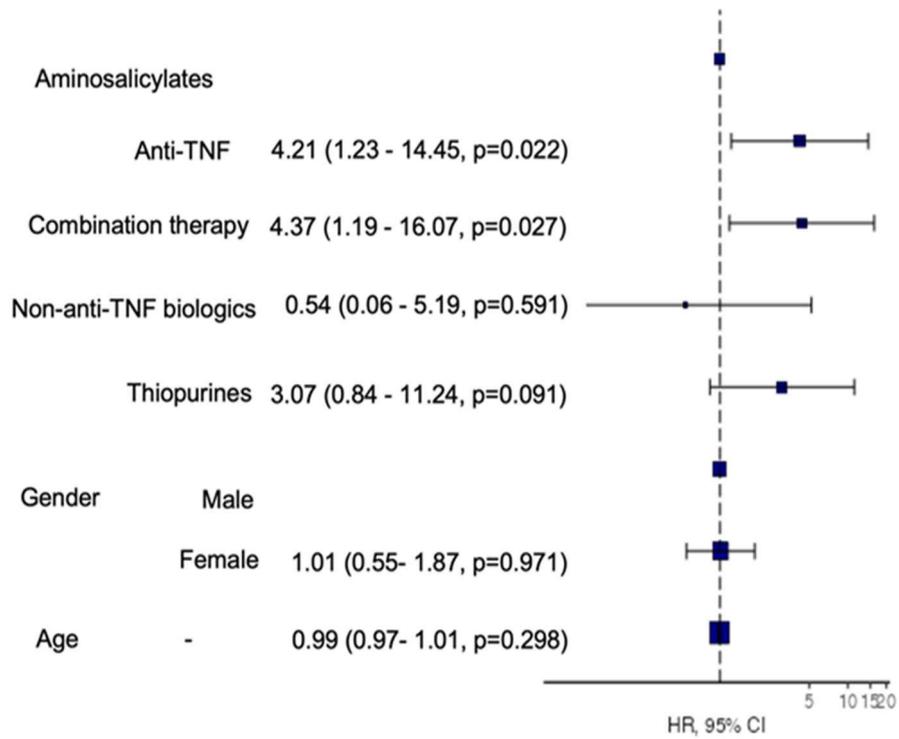


Figure 4

