



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

FILIFE PEDRAL DE SÁ SANTOS

**O USO DE ENSAIO DE INTERFERON GAMA NO RASTREIO DE TUBERCULOSE
LATENTE EM PACIENTES REUMATOLÓGICOS QUE FAZEM USO DE
IMUNOBIOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR – BA

2023

FILIFE PEDRAL DE SÁ SANTOS

**O USO DE ENSAIO DE INTERFERON GAMA NO RASTREIO DE TUBERCULOSE
LATENTE EM PACIENTES REUMATOLÓGICOS QUE FAZEM USO DE
IMUNOBIOLOGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para
aprovação no 4º ano da do curso de Medicina.

Orientador(a): Victor Augusto Camarinha de
Castro Lima

SALVADOR

2023

Dedico esse trabalho à minha família,
aos meus amigos e ao meu professor
orientador.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, agradeço aos meus pais, Maria Zélia Pedral e Petrúcio Oliveira. Ao longo dos anos, eles me proporcionaram muito amor, cuidado e carinho. Sempre fizeram o possível para que eu tivesse uma formação educacional completa e de qualidade. Sem o suporte deles, eu não alcançaria todas as conquistas que tenho hoje. Agradeço, também, às minhas irmãs, Arielle e Layres, que constantemente me deram suporte, proteção, afeto e todo o carinho possível. Ao lado de meus pais, foram as pessoas que mais acreditaram em meu potencial e me influenciaram a essa conquista. De modo especial, agradeço ao meu fiel companheiro, Joe. Ele representou um parceiro de vida incomparável, que, infelizmente, partiu durante esse processo de formação, mas me acompanhou por maravilhosos 13 anos. Aos meus cunhados, Marcos e Wander, que sempre se dedicaram e estiveram presentes para mim, para minhas irmãs e para os meus pais. Eles foram de extrema importância nessa jornada e não sei o que seria de mim sem o apoio deles. A João, graças a sua confiança em mim e motivação, consegui suportar os momentos difíceis e seguir em frente para chegar até aqui. Aos meus tios, primos e avós, em especial, às minhas tias Albertina e Enid, que têm sido influências positivas em minha vida e fizeram com que eu alcançasse patamares que a versão do Filipe criança jamais imaginaria alcançar.

Aos meus amigos, que sempre me incentivaram, me apoiaram e me fizeram ser uma pessoa cada vez melhor. Agradeço a presença, a escuta e o apoio que me foi dado. Toda a minha trajetória de vida e acadêmica têm sido mais fáceis com vocês. Seja os amigos de Aracaju, seja os de Salvador, desde aqueles do maternal aos da EBMS, vocês são especiais e me sinto grato por ter cada um de vocês em minha vida.

Ao meu professor orientador Dr. Victor de Castro Lima, que, desde quando o conheci, senti muita admiração pessoal e profissional. Agradeço por me acolher, pela paciência, cuidado e por me orientar neste trabalho. O senhor fez tudo isso ser possível. Agradeço também a minha professora de Pesquisa, Dra. Milena Bastos, que desde o início tem dado suporte às ideias, à escrita e fez este trabalho ser aperfeiçoado. Vocês dois foram essenciais nesse processo.

Agradeço a Deus por sempre colocar pessoas iluminadas no meu caminho, sei que o senhor me abençoa e me guia em tudo que faço. Por fim, a todos aqui presentes, amo vocês.

Pneumotórax

Febre, hemoptise, dispneia e
suores noturnos.

A vida inteira que podia ter sido o que não foi.

Tosse, tosse, tosse.

Mandou chamar o médico:

- Diga trinta e três.

- Trinta e três... trinta e três... trinta e três...

.....

- O senhor tem uma escavação no pulmão
esquerdo e o pulmão direito infiltrado.

- Então, doutor, não é possível tentar o
pneumotórax?

- Não. A única coisa a fazer é tocar um tango
argentino.

(BANDEIRA, 1926, p.01)

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Infecção Latente de Tuberculose (ILT) consiste na infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, sem manifestação de doença. Pacientes com ILT e doenças reumatológicas, em uso de imunobiológicos apresentam um maior risco de desenvolver reativação da tuberculose. A detecção da ILT carece de um teste padrão-ouro para o diagnóstico. Dentre as abordagens utilizadas, destacam-se a Teste Cutâneo de Tuberculose (TCT) e o ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA). Este último se mostra relevante para o rastreio da ILT em pacientes reumatológicos que usam imunobiológicos, contribuindo, assim, a prevenir uma ativação grave da tuberculose e potenciais impactos nesse grupo de pacientes.

OBJETIVO: Analisar a performance do uso dos IGRA no rastreio da ILT em pacientes reumatológicos que fazem uso de imunobiológicos. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos artigos originais do tipo transversal, coorte e caso-controle, publicados entre 2013-2022, que abordassem a aplicação do IGRA no rastreio da ILT em pacientes reumatológicos em uso de imunobiológicos. **RESULTADOS:** Inicialmente, foram encontrados 238 artigos, dos quais 4 estudos foram selecionados para inclusão. O conjunto de estudos abrangeu uma população total de 1.125 indivíduos. Os pacientes apresentavam diferentes condições reumatológicas, incluindo Artrite reumatoide, Espondilite anquilosante, Artrite reumatoide juvenil, Artrite psoriática, Espondiloartropatias, Lúpus eritematoso e outras doenças correlacionadas. Todos os artigos empregaram tanto o uso do IGRA, quanto o TCT como método de diagnóstico em suas respectivas amostras. A taxa de positividade no IGRA apresentou uma variação percentual de 15,7% a 34,9%, ao mesmo tempo que a concordância entre o TCT e o IGRA variou de 60% a 82,6% nos estudos. Além disso, todos os estudos relataram a administração do anti-TNF alfa no tratamento das doenças reumatológicas em análise. Após o uso de imunobiológicos, a incidência de reativação da tuberculose variou de 3,1% a 9,8% nos artigos selecionados. **CONCLUSÃO:** Com base na análise dos artigos, o IGRA demonstra uma boa performance no rastreio da ILT em pacientes reumatológicos em uso de imunobiológicos. Comparativamente, o IGRA supera o TCT em termos de eficácia diagnóstica. No entanto, é importante destacar que ambos os métodos diagnósticos apresentam desvantagens. A combinação do IGRA com o teste tuberculínico pode ser uma estratégia benéfica, pois a maior sensibilidade do IGRA aprimora a precisão do rastreamento da ILT. Em situações em que exista a suspeita de resultados falso-positivos pelo TCT, a utilização conjunta desses testes contribuiria para tornar o diagnóstico mais confiável e confiável.

Palavras-chave: Infecção Latente de Tuberculose; Ensaio de liberação de Interferon-gama; Pacientes Reumatológicos; Imunobiológicos.

ABSTRACT

BACKGROUND: Latent Tuberculosis Infection (LTBI) is characterized by infection with *Mycobacterium tuberculosis* without clinical disease manifestation. Patients with LTBI and rheumatological disorders, receiving immunobiologics, face an increased risk of tuberculosis reactivation. The detection of LTBI lacks a gold standard diagnostic test. Among the approaches employed, Tuberculin Skin Test (TST) and Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) stand out. The latter proves to be relevant for LTBI screening in rheumatological patients using immunobiologics, thus contributing to the prevention of severe tuberculosis reactivation and potential impacts in this patient group. **OBJECTIVES:** Analyze the performance of IGRA utilization in screening for LTBI in rheumatological patients receiving immunobiologics. **METHODS:** A systematic literature review was conducted, including original cross-sectional, cohort, and case-control studies published between 2013 and 2022, addressing the use of IGRA in screening for LTBI in rheumatological patients receiving immunobiologics. **RESULTS:** Initially, 238 articles were identified, of which 4 studies were selected for inclusion. The set of studies encompassed a total population of 1,125 individuals with various rheumatological conditions, including Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Juvenile Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, Spondyloarthropathies, Systemic Lupus Erythematosus, and other related diseases. All articles employed both IGRA and TST as diagnostic methods in their respective samples. The IGRA positivity rate ranged from 15.7% to 34.9%, while the agreement between TST and IGRA varied from 60% to 82.6% in the studies. Furthermore, all studies reported the administration of anti-TNF alpha in the treatment of the rheumatological diseases under analysis. Following the use of immunobiologics, the incidence of tuberculosis reactivation ranged from 3.1% to 9.8% in the selected articles. **CONCLUSIONS:** Based on the analysis of the articles, IGRA demonstrates good performance in screening for LTBI in rheumatological patients receiving immunobiologics. Comparatively, IGRA surpasses TST in terms of diagnostic efficacy. However, it is important to note that both diagnostic methods have their limitations. Combining IGRA with the tuberculin skin test may be a beneficial strategy, as the higher sensitivity of IGRA enhances the accuracy of LTBI screening. In situations where false-positive results by TST are suspected, the concurrent use of these tests would contribute to making the diagnosis more reliable and dependable.

Keywords: Latent Tuberculosis Infection; Interferon-gamma Release Assay; Rheumatologic Patients; Immunobiologics.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 | OBJETIVO | 10 |
| 3 | REVISÃO DE LITERATURA | 11 |
| 3.1 | Epidemiologia | 11 |
| 3.2 | Fisiopatologia da tuberculose..... | 11 |
| 3.3 | Sintomas clínicos da Tuberculose..... | 14 |
| 3.4 | Diagnóstico da ILTB..... | 15 |
| 3.5 | Doenças Reumatológicas | 15 |
| 3.6 | Imunobiológicos | 17 |
| 4 | MÉTODOS | 18 |
| 4.1 | Desenho do estudo | 18 |
| 4.2 | Estratégia de busca | 18 |
| 4.3 | Critérios de inclusão e de exclusão..... | 18 |
| 4.4 | Identificação e seleção dos estudos..... | 19 |
| 4.5 | Extração dos dados | 19 |
| 4.6 | Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados | 19 |
| 4.7 | Aspectos éticos..... | 20 |
| 5 | Resultados | 21 |
| 5.1 | Características gerais dos estudos | 23 |
| 5.2 | Características populacionais gerais dos estudos | 24 |
| 5.3 | Características dos fatores de proteção e fatores de risco dos estudos..... | 26 |
| 5.4 | Características dos métodos diagnósticos adotados e da sua performance | 28 |
| 6 | DISCUSSÃO | 30 |
| 7 | CONCLUSÃO | 34 |
| 8 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 35 |
| 9 | ANEXOS | 38 |

1 INTRODUÇÃO

Segundo relatórios da “*Organização Mundial da Saúde*” (OMS), há uma estimativa de que aproximadamente de 1/4 da população mundial tenha entrado em contato com o *Mycobacterium tuberculosis*². Essa bactéria é o agente etiológico da tuberculose e, apesar da quantidade significativa de pessoas com exposição prévia mundialmente, a minoria desenvolve a doença. O estado de infecção sem o desenvolvimento da doença é chamado de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)³, a qual existe uma resposta imune persistente e faz esse estágio manter-se por anos, não transmitindo o bacilo para outros indivíduos². A ILTB, com o tempo, pode evoluir para uma reativação da doença em determinadas condições, tais como resposta imunológica comprometida³, seja por infecção pelo HIV, por doenças e tratamentos imunossupressores, idade (menores de 2 anos e maiores de 60 anos) ou pessoas desnutridas. Em imunodeprimidos, a tuberculose (TB), quando ativada, expressa uma maior gravidade e uma alta letalidade.

Os imunobiológicos são substâncias terapêuticas produzidas por sistemas biológicos vivos, obtidas através de técnicas biotecnológicas modernas e que são capazes de modular a resposta imune no organismo⁴. Eles são indicados para o tratamento de algumas doenças autoimunes, pois, com a regulação da resposta imunológica, há um controle da enfermidade. Dentre os medicamentos imunobiológicos, destacam-se aqueles que bloqueiam a ação do fator de necrose tumoral alfa (TNF α), da interleucina do tipo 1 (IL-1), da subunidade p40 dos receptores da interleucina do tipo 12 e do tipo 23 (IL-12/IL-23) e da interleucina do tipo 17 (IL-17)⁴.

Nesse contexto, pacientes com doenças reumatológicas utilizam medicamentos imunobiológicos para controlar essa condição de saúde, que tem origem em causas autoimunes sistêmicas. O TNF- α é uma das principais citocinas que é alvo no contexto terapêutico, especialmente em doenças como artrite reumatóide, espondilite anquilosante e doença de Crohn. O uso desses imunobiológicos é importante, pois a terapia biológica adequada visa controlar a inflamação, prevenir ou reduzir sequelas e limitações físicas, para permitir uma melhor qualidade de vida ao paciente¹³.

No contexto do controle do *Mycobacterium tuberculosis*, algumas das citocinas inflamatórias supracitadas desempenham um papel fundamental no controle da

proliferação do bacilo, impedindo a ativação da tuberculose, mantendo, assim, o estágio de ILTB⁵. O uso de imunobiológicos para tratamento de doenças autoimunes, proporciona uma supressão dessas citocinas responsáveis pelo controle do *Mycobacterium tuberculosis*, gerando maior risco de reativação do bacilo, e, portanto, de desenvolvimento de TB. Portanto, o rastreo da ILTB é recomendado para pacientes que são candidatos ao uso de imunobiológicos. No entanto, atualmente, não existe um teste padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB. Os dois testes recomendados para o diagnóstico de ILTB incluem o teste cutâneo tuberculínico (TCT) e os ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA).

O Ministério da Saúde, atualmente, preconiza o uso do teste tuberculínico para rastreo da ILTB², devido ao baixo custo e fácil manuseio desse teste. Todavia, este teste pode apresentar reação cruzada com a vacina BCG (Bacilo Calmette-Guérin) e com outras micobacterioses não-tuberculosas, ocasionando resultados falsos-positivos. Os IGRA são exames de sangue baseados na dosagem de interferon gama, que é liberado pelas células T do sangue total, quando essas são expostas a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, presentes nos tubos do teste³. Esse teste tem vantagens relacionadas em termos de especificidade e controle de qualidade, comparado com o teste cutâneo tuberculínico, porém é um exame caro e exige recursos laboratoriais avançados. Não existe um consenso na literatura sobre qual o melhor método para diagnosticar ILTB em pacientes em uso de imunobiológicos. Este estudo propõe fazer uma revisão sistemática da literatura para analisar a performance dos IGRA no rastreo de ILTB em pacientes reumatológicos que fazem uso de imunobiológicos.

2 OBJETIVO

Analisar a performance do uso dos ensaios de dosagem de interferon gama no rastreio da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes reumatológicos que fazem uso de imunobiológicos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia

A tuberculose pulmonar (TB) é uma infecção respiratória de importante contexto histórico para o mundo. Atualmente, é considerada um desafio de saúde pública global⁷. O Brasil ocupa o décimo quarto lugar entre as 23 nações responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose a nível mundial⁸. Em 2021, o país notificou 68.271 casos novos de TB, o que representa uma incidência de 32 casos a cada 100.000 habitantes⁸. Conforme informações do Ministério da Saúde, foi observada uma prevalência significativa da doença entre o sexo masculino e pessoas autodeclaradas pretas ou pardas. Houve um aumento notável da doença nestes grupos entre os anos de 2012 e 2021. No mesmo período, os estados brasileiros com maiores incidências da tuberculose foram Amazonas (71,3 casos/100.000 habitantes), Rio de Janeiro (67,4 casos/100.000 habitantes) e Roraima (54,6 casos/100.000 habitantes)⁸.

Desde o ano de 2014, o Ministério da Saúde recomenda a notificação e o registro dos casos de Tuberculose Latente (ILTB). Em 2018, foi publicado um protocolo de vigilância da ILTB e, junto a ele, implantado um sistema de informação para notificação e registro da infecção, o que ajuda no monitoramento da doença. Atualmente, 25 estados fazem uso desse sistema, com exceção de Goiás e Santa Catarina. Entretanto, esses últimos têm programas próprios para a notificação de pacientes em tratamento da ILTB. Durante o período de 2018 a 2021, foram registradas 76.507 pessoas em tratamento da ILTB naquele sistema, dos quais, de acordo com o boletim epidemiológico da tuberculose de 2022, 27.369 ainda permanecem em tratamento, enquanto 49.947 já o encerraram⁸.

3.2 Fisiopatologia da tuberculose

A tuberculose pulmonar é uma doença infecciosa, adquirida por meio da inalação de aerossóis contendo o *Mycobacterium tuberculosis*, quando ocorre exposição ao ar contaminado. Os bacilos são expectorados durante o espirro, a tosse ou a fala de pessoas contaminadas⁵. O pulmão é a principal via de entrada da tuberculose na maioria dos casos⁹, os quais o causador é um microrganismo anaeróbico. Esse

coloniza o tecido pulmonar e desencadeia uma resposta imune envolvendo macrófagos alveolares e células dendríticas, os quais fagocitam os bacilos, contendo as bactérias⁶. No processo, o patógeno estará contido na membrana do fagossomo dessas células e, com a fusão dessa estrutura com o lisossomo, o fagolisossomo será formado, para a destruição ou inibição do crescimento do bacilo em indivíduos com sistema imunocompetente⁵.

O *Mycobacterium* apresenta em sua parede celular o ácido micólico⁶ que interfere na formação do fagolisossomo dos macrófagos e, conseqüentemente, dificulta a morte celular do bacilo. Esse mecanismo possibilita a proliferação intracelular da bactéria, contribuindo, assim, para seu escape do sistema de defesa do hospedeiro⁵. Como consequência, ocorre uma multiplicação do microrganismo acompanhada de destruição celular e tecidual, liberando mais bacilos no ambiente pulmonar. Em indivíduos imunocompetentes, os macrófagos e as células T acumulam-se na região da infecção bacteriana, o que dá início ao processo de formação do granuloma e desempenha um papel crucial na contenção da disseminação do *Mycobacterium*⁵.

Na resposta imunológica celular, tanto os macrófagos, quanto as células dendríticas, desempenham um papel importante como células apresentadoras de antígenos na patogênese da doença^{5,10}. Quando essas células entram em contato com o *Mycobacterium*, elas expressam moléculas do complexo de histocompatibilidade de classe I e II (MHC I e MHC II), que são reconhecidas pelos linfócitos T CD8+ e T CD4+, respectivamente⁵. Após a expressão do MHC II, as células dendríticas migram dos pulmões para os linfonodos e apresentam o antígeno às células T helper naive (Th0). Nesse processo, há a formação do primeiro sinal que envolve a interação entre o MHC II das células dendríticas com o receptor de células T (TCR) dos linfócitos T helper naive¹¹. Posteriormente, é observado um segundo sinal entre essas mesmas células, no qual a molécula B7 das células dendríticas com a CD28 das células Th0, resultando na expressão dos receptores de interleucina-2 (IL-2) nos linfócitos T helper virgem, o que possibilita, assim, uma expansão clonal dessas células¹¹. Além disso, o segundo sinal também desencadeia a expressão da molécula CD40L nas células T helper virgem que se liga ao CD40 das células dendríticas, induzindo a produção de IL-12. A citocina conduz a diferenciação dos linfócitos Th0 em Th1, que, em seguida, migram dos linfonodos para os pulmões¹¹.

Nos pulmões, os macrófagos que, anteriormente, retiveram o *Mycobacterium* em seu interior, expressam o MHC II do patógeno invasor. Como resultado, as moléculas CD40L presentes nas células Th1 recém-diferenciadas interagem com a proteína CD40 dos macrófagos, o que desencadeia na liberação do Interferon gama (IFN- γ) pelas células Th1. Adicionalmente, quando os macrófagos ativados entram em contato com a Lipoarabinomannan (um glicolípido presente na parede celular) do *M. tuberculosis*, eles produzem o TNF- α ¹¹. Esse conjunto de respostas ativa uma maior quantidade de macrófagos, intensificando a fagocitose e promovendo a formação de células gigantes. Isso, por sua vez, contribui para a formação e a manutenção do granuloma¹¹. Esse pode passar por calcificação ou experimentar uma resposta inflamatória e imunológica tão intensa que poderia destruir o patógeno. Entretanto, em geral, essa resposta imune eficaz mantém o controle do *Mycobacterium* resultando na persistência da tuberculose em um estado latente no paciente.

No processo fisiopatológico, com até quatro semanas de infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, pode surgir um foco infeccioso pulmonar, de forma pequena e arredondada, com pequenas áreas de consolidação e periférico, chamado de foco de Ghon. Posteriormente, haverá uma disseminação linfática em direção aos gânglios satélite (foco ganglionar). Em seguida, a partir da invasão dos linfonodos regionais, os bacilos entram na via do ducto linfático, que pode entrar diretamente na circulação sistêmica, por meio de perfuração da parede de um vaso. Esse evento ocasiona uma disseminação hematogênica, a qual é a responsável pelas formas extrapulmonares da doença, afetando diversos órgãos e tecidos do corpo humano^{5,36}.

As células T CD4+ e a molécula TNF- α desempenham funções essenciais no controle da tuberculose latente. Em experimentos laboratoriais com camundongos, os infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, nos quais o TNF- α estava ausente, que tiveram uma queda de TNF- α após a infecção, apresentaram nos padrões de expressão de quimiocinas³⁷. Esses achados indicam que o TNF- α atua na regulação local das concentrações de quimiocinas, o que influencia no recrutamento de células para a formação e manutenção do granuloma e, por conseguinte, prevenir a reativação da tuberculose latente. Após a neutralização do TNF- α , pode haver uma ruptura do granuloma e a disseminação de bacilos, levando à reativação da

tuberculose, um fenômeno mais comum em pacientes com algum grau de imunossupressão^{38,39}.

3.3 Sintomas clínicos da Tuberculose

O *Mycobacterium tuberculosis*, após ingressar no organismo, pode se disseminar e colonizar diversos órgãos. A propagação da bactéria para sítios extrapulmonares ocorre principalmente por quatro vias: a linfo-hematogênica, que é responsável pela maioria das formas extrapulmonares; a hematogênica, que ocorre quando há rotura direta da lesão no vaso sanguíneo; por contiguidade, que se manifesta a partir da proximidade dos sítios; e a intracanalicular, que afeta vias caniculares, como ureter, bexiga e uretra. Essas vias determinam quais órgãos e sistemas são afetados, resultando em diferentes manifestações clínicas da TB. Os principais locais de implantação da TB extrapulmonares são órgãos bem oxigenados, ou seja, aqueles bem vascularizados, como o córtex renal, córtex cerebral, extremidades de ossos longos, vértebras e adrenais. Além disso, a pleura, frequentemente afetada a partir dos focos pulmonares primários; e o sistema linfático, que é o trajeto de disseminação do bacilo após a entrada do bacilo no alvéolo pulmonar, representam locais importantes de acometimento na tuberculose⁵.

Indivíduos com tuberculose ativa podem manifestar uma sintomatologia variada, incluindo febre vespertina, sudorese noturna, anorexia, perda ponderal e tosse. O último sintoma, geralmente, tem início de forma seca, porém pode evoluir para tosse com expectoração e, em raras ocasiões, para a hemoptise⁵. Em pacientes com lesões do parênquima pulmonar, sobretudo de forma avançada, pode ser observado a sintomatologia da dispneia⁵. Em contrapartida, na ILTB, os sintomas estão ausentes, o que resulta na permanência da infecção de forma assintomática por longos períodos, até que ocorra uma queda do sistema imune².

Na investigação do diagnóstico da tuberculose, a consideração dos dados epidemiológicos desempenha um papel importante para a avaliação do risco de infecção⁵. Indivíduos que exibem histórico epidemiológico da doença, sintomatologia sugestiva de TB, juntamente com a presença de tosse produtiva e persistente por três semanas ou mais, o recomendado é fazer um teste diagnóstico. A identificação da TB é baseada na detecção do *Mycobacterium tuberculosis* em amostras de secreções ou

tecidos. Então, o paciente pode realizar baciloscopia⁵ direta ou cultura do bacilo no sítio suspeito da infecção, além de métodos rápidos como a técnica de enzimaímmunoensaio (ELISA) e de cadeia polimerase (PCR).

3.4 Diagnóstico da ILTB

O Ministério da Saúde preconiza o uso do TCT como método de rastreio da ILTB, sendo este um dos métodos disponibilizados pelo SUS³. Isso, pois, o teste utiliza reagentes de baixo custo, além de dispensar o uso de laboratórios e equipamentos complexos⁶. O TCT opera através da indução de uma reação de hipersensibilidade cutânea, desencadeada por meio da aplicação intradérmica da tuberculina, um derivado protéico purificado de cepas do *M. tuberculosis*. Nesse processo, ocorre a interação entre a substância e os linfócitos T previamente sensibilizados, que são reativados após uma segunda exposição aos antígenos do bacilo, ocasionando uma resposta inflamatória local. Após 48 a 72 horas, o resultado é considerado positivo se houver um endurecimento local de 5 mm ou mais, na população de pacientes em uso de imunobiológicos. Todavia, o TCT sofre limitações, pois, devido a possível reação cruzada com a vacina BCG, ele apresenta uma menor especificidade⁶. Ao submeter pacientes ao rastreio de ILTB, é importante considerar fatores como doenças imunodepressoras, desnutrição e o uso de medicamentos imunossupressores⁵.

No uso do IGRA para o rastreio da ILTB, o método empregado consiste na detecção do IFN- γ liberado pelas células T. Essa citocina é liberada após o estímulo de antígenos específicos do *Mycobacterium tuberculosis*⁶. Atualmente, existem dois tipos de IGRA utilizados: o QuantiFERON-TB e o T-SPOT.TB¹². O QuantiFERON-TB quantifica a presença do INF- γ liberados pelas células T após o contato com o *M. tuberculosis*, utilizando o ELISA. Por outro lado, o T-SPOT.TB emprega um ensaio Elispot para identificar a quantidade de células T periféricas produtoras de IFN- γ , após a exposição ao bacilo¹². Este método de rastreamento demonstra ser mais específico do que a TCT na investigação da ILTB, uma vez que não sofre interferência da vacinação com BCG¹².

3.5 Doenças Reumatológicas

As doenças reumatológicas sistêmicas englobam diversas doenças como osteoartrite, fibromialgia, osteoporose, gota, artrite reumatoide e outras. Elas têm um impacto direto no sistema conjuntivo e osteomuscular, o que gera desafios na realização de atividades diárias e compromete a autonomia dos indivíduos afetados. Isso ocorre, pois, geralmente, os pacientes apresentam sintomas como dor, fadiga, rigidez e dificuldades para movimentos corporais ou funções específicas. Adicionalmente, há manifestações locais, como vermelhidão, inchaço e calor em áreas como as articulações^{13,14}.

A etiologia das doenças reumatológicas, em sua maioria envolve fatores ambientais e comportamentais que desempenham um papel significativo no desencadeamento ou agravamento dessas condições. Por exemplo, a obesidade está associada ao desenvolvimento da osteoartrite, enquanto a alta ingestão de purinas (seja por meio de medicamentos ou dieta) está relacionada à gota. Além do estrógeno pode exacerbar o lúpus, e o tabagismo parece ter relação com o agravamento da artrite reumatoide¹³.

A fim de prevenir as complicações decorrentes das doenças reumáticas, são utilizadas drogas antirreumáticas modificadoras de doenças (DARMD), que atuam como imunossupressores (age sobre as citocinas, os receptores de citocinas, as moléculas de adesão e as moléculas envolvidas na transdução de sinal ou cascatas de sinalização intracelular) para atuar no controle do sistema imune de forma abrangente e não seletiva. Esses medicamentos visam evitar o acúmulo de lesões que possam prejudicar órgãos ou sistemas vitais¹³.

Entre as drogas usadas no tratamento, destacam-se os inibidores do TNF- α , que reduzem a ativação de osteoclastos e fibroblastos sinoviais, amenizando os sintomas. Como exemplos dessa classe é observado adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, que são eficazes no controle de doenças como a artrite reumatoide, espondilite anquilosante e doença de Crohn. Outros fármacos incluem Mepolizumabe e Benralizumabe, que atuam na IL-5 para reduzir a ativação de eosinófilos; a Sifalimumabe, que interfere no IFN- α , para reduzir a inflamação mediada pela citocina; Ustekinumabe, que age na cadeia p40 comum à IL-12 e IL-23, reduzindo

a ativação de linfócitos T; Risankizumabe e guselcumabe têm como alvo a IL-23, reduzindo a proliferação de células Th17 e a produção de IL-17¹³.

O diagnóstico precoce de doenças reumatológicas é importante, uma vez que os sintomas tendem a piorar com a evolução da doença. Além da dor, os indivíduos apresentam dificuldades nas atividades cotidianas, como realizar tarefas e movimentos considerados simples. O tratamento adequado dessas doenças reumáticas leva ao controle da atividade inflamatória, prevenindo ou reduzindo a progressão com danos permanentes e limitações físicas. Isso permite que os pacientes tenham uma melhor qualidade de vida, mantenham a capacidade de trabalhar e tenham uma expectativa de vida semelhante à da população em geral^{13,14}.

3.6 Imunobiológicos

Os imunobiológicos são medicamentos empregados no tratamento e prevenção de diversas doenças autoimunes atuando na regulação do Fator de Necrose Tumoral (TNF) e das interleucinas, substâncias que desempenham um papel essencial na modulação do sistema imunológico⁴. No que diz respeito aos inibidores do Fator de Necrose Tumoral (TNF-Alfa), existem diversos fármacos disponíveis no mercado que agem no controle de doenças como artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ou retocolite ulcerativa, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e psoríase em placas. Para esse tipo de inibidor, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autoriza o uso no Brasil dos princípios ativos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol¹⁵. No que se refere ao uso das interleucinas para o controle de doenças autoimunes, são reconhecidos os fármacos Anakinra, Canakinumab, Gevokizumab, Riloncept presentes no mercado e que atuam como antagonistas de IL-1¹⁶. Além disso, existem inibidores direcionados a outras citocinas, como o antagonistas de IL-12/23 p40, representado pelo fármaco Ustekinumab¹⁷ e o antagonistas de IL-17, o qual há o Secukinumab, o Ixekizumab e o Brodalumab¹⁸. No entanto, é necessária uma cautela ao utilizar os inibidores de citocina, devido a uma possível ativação de doenças como Histoplasmose, Aspergilose, Coccidioidomicose e Tuberculose Latente. As citocinas, por exemplo, o TNF-Alfa está envolvido no controle dessas infecções no corpo humano e, com a sua inibição, pode resultar na ativação e no agravamento dessas doenças¹⁵.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. O protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis – PRISMA¹⁹ foi utilizado como referência para a construção da revisão sistemática (Anexo A).

4.2 Estratégia de busca

Os artigos serão selecionados a partir de busca nas plataformas: MEDLINE/PubMed, Scielo, BVS e SCIEENCEDIRECT. Na coleta de dados, serão utilizadas as combinações dos descritores [validados no Medical Subject Heading (MeSH), do Descritores em Ciências da Saúde (DECs)], que estejam relacionados ao diagnóstico (“Diagnosis”), rastreio (“Screening”), ao método diagnóstico (“IGRAs” OR “Interferon-gamma”), à doença a ser investigada (“Latent Tuberculosis”) e à população que faz uso de imunobiológicos (“Immunosuppressive Agents” OR “Anti-TNF” OR “Anti IL-1” OR “Anakinra” OR “Anti IL-6” OR “Siltuximab” OR “Sarilumab” OR “Sirukumab” OR “Canakinumab” OR “Gevokizumab” OR “Riloncept” OR “Anti IL-12 p40” OR “Anti IL-43 p40” OR “Ustekinumab” OR “Anti IL-17” OR “Secukinumab” OR “Ixekizumab” OR “Brodalumab”). O filtro de tempo selecionado para busca dos artigos foi “período de 2013 até 2022”.

4.3 Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos estudos encontrados na base de dados MEDLINE/PubMed, Scielo, LILACS, BVS e SCIEENCEDIRECT, publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português, de acordo com os seguintes critérios:

1. Estudos que abordavam o uso do IGRA no rastreio da ILTB em pacientes que faziam uso de imunobiológicos.
2. Estudos que comparavam os diferentes métodos de rastreio da tuberculose latente em pacientes que fazem uso de imunobiológicos.

3. Estudos envolvendo a ativação da tuberculose após falha no método de rastreio da tuberculose latente em pacientes que fazem uso de imunobiológicos baseados em interleucinas.

Serão excluídos artigos de revisão sistemática, relatos de caso e quaisquer outros estudos que não respondem ao objetivo da pesquisa, artigos cujos títulos ou resumos não correspondam à temática central do trabalho. Além da exclusão de estudos observacionais que na escala STROBE (Anexo B) tenha uma pontuação menor que 80%.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

Os trabalhos foram identificados por dois pesquisadores que realizaram, de forma independente, a leitura dos seus títulos e resumos, avaliando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos que não apresentarem resumos e não forem excluídos por título, além dos artigos cujo resumo não é suficiente para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, serão triados para leitura do texto completo, para a definição quanto à sua elegibilidade. Após serem triados, os textos completos dos artigos foram acessados separadamente por cada um dos pesquisadores, confirmando a inclusão dos trabalhos na revisão sistemática.

4.5 Extração dos dados

Os dados foram retirados e sintetizados em formulário de coleta pré-definido. As características extraídas dos estudos foram: nome do primeiro autor, ano de publicação, país, revista científica de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, período de realização da pesquisa, critério de inclusão e de exclusão da amostra, média de idades, doenças reumatológicas pesquisadas, pacientes que receberam vacina BCG, tabagistas ativos, ex-tabagistas, tabagistas passivos, contato prévio com tuberculose, histórico de tuberculose, critério de diagnóstico da tuberculose latente, descrição dos participantes inscritos, intervenções utilizadas, tempo de intervenção, resultados acerca do desfecho de IGRA e conclusões.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados e inclusão na revisão sistemática foi utilizada a ferramenta STROBE (Anexo B), a qual se traduz pelo emprego de uma lista de checagem (*check list*) e que avalia informações que deveriam estar presentes no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais (Coortes, caso-controle e estudos transversais). Os estudos tiveram, obrigatoriamente, que apresentar pontuação igual ou superior a 80% na sua avaliação para serem incluídos.

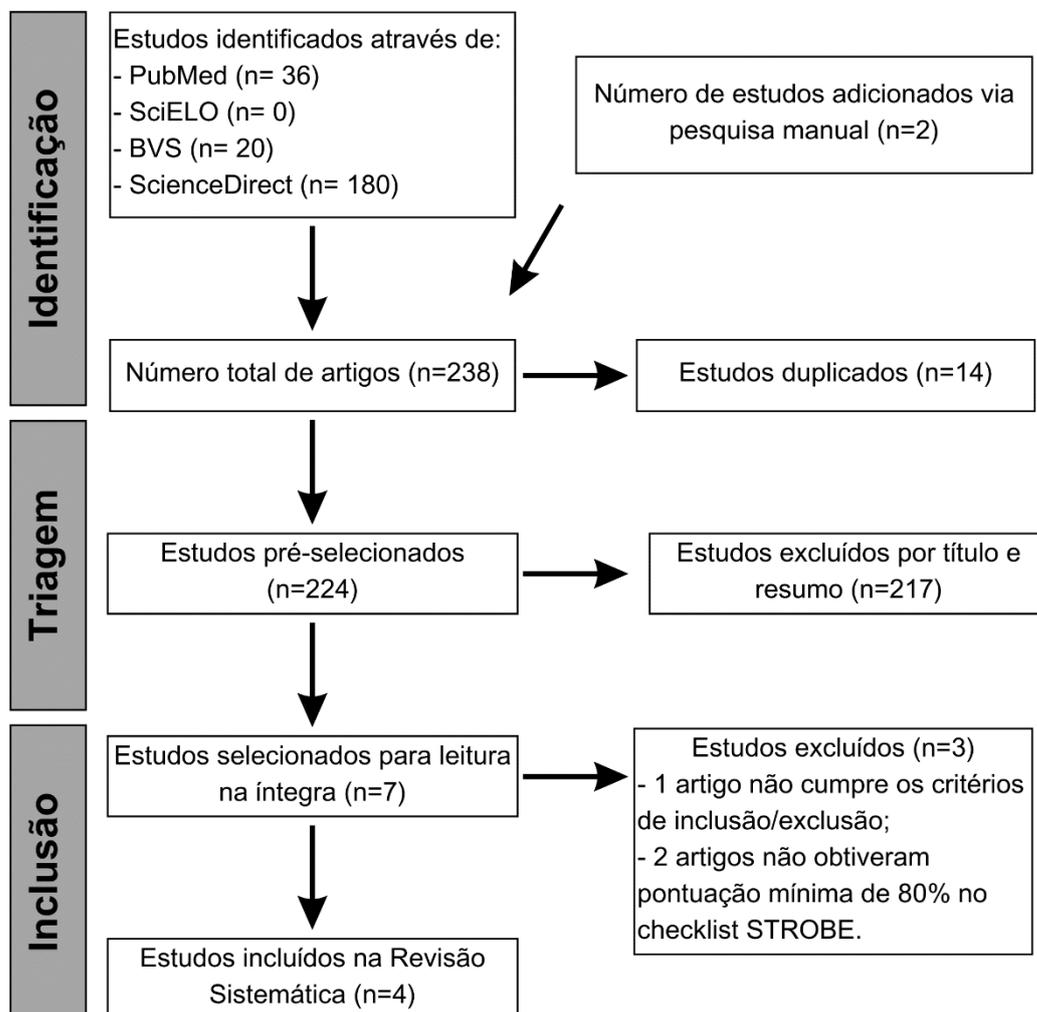
4.7 Aspectos éticos

Por tratar-se de uma revisão sistemática, logo, segundo a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, é dispensada a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. A presente revisão sistemática foi registrada na plataforma PROSPERO²⁰ (número do registro: CRD42023375408).

5 Resultados

A partir das buscas realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde e ScienceDirect, juntamente com busca manual, foram encontrados, inicialmente, 238 artigos. Em seguida, através da plataforma online Rayyan, houve a identificação de 14 estudos duplicados, os quais foram excluídos. Como resultado, 224 artigos passaram pela triagem de leitura do título e do resumo, sendo excluídos aqueles que não se enquadraram aos critérios da pesquisa. Ao final desse processo, 7 estudos foram submetidos à leitura integral, sendo que 3 foram removidos por não cumprirem os critérios pré estabelecidos, permanecendo, portanto, 4 artigos para inclusão na revisão sistemática. O fluxograma PRISMA¹⁹ (FIGURA 1), demonstrado abaixo, detalha o processo de seleção dos artigos.

FIGURA 1 – Fluxograma de seleção dos artigos



Os artigos integrantes dessa revisão foram submetidos ao checklist STROBE, para avaliação da qualidade metodológica (Figura 2) dos estudos observacionais. Esses tiveram que atingir uma pontuação mínima de 80% para a inclusão efetiva no estudo.

FIGURA 2 – Checklist STROBE

| Itens do checklist STROBE | | JH Kim et al ²¹ | Gomes et al ²² | Cho H et al ²³ | Villar-Hernández et al ²⁴ |
|---------------------------|-------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| | 1 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 2 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 3 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 4 | Verde | Verde | Amarelo | Verde |
| | 5 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 6 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 7 | Verde | Verde | Amarelo | Verde |
| | 8 | Verde | Amarelo | Verde | Verde |
| | 9 | Verde | Vermelho | Vermelho | Vermelho |
| | 10 | Amarelo | Verde | Verde | Verde |
| | 11 | Vermelho | Verde | Verde | Verde |
| | 12 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 13 | Verde | Verde | Amarelo | Verde |
| | 14 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 15 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 16 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 17 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 18 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | 19 | Vermelho | Verde | Verde | Verde |
| | 20 | Amarelo | Verde | Verde | Verde |
| | 21 | Vermelho | Amarelo | Vermelho | Vermelho |
| | 22 | Verde | Verde | Verde | Verde |
| | Total | 18,0 | 20,0 | 18,5 | 19,0 |

Legenda: verde = 1 ponto; amarelo = 0,5 pontos; vermelho = 0 pontos

Fonte: próprio autor

5.1 Características gerais dos estudos

Os artigos identificados nesta revisão sistemática variaram, quanto ao seu país de origem, entre os continentes americano²², europeu²⁴ e asiático^{21,23}. O estudo mais antigo foi publicado em 2013²¹ e o mais atual em 2021²². Todos os artigos foram coortes, sendo três deles do tipo retrospectiva^{21,23,24}, porém estudos transversais e caso-controle foram triados. A duração das pesquisas variou num intervalo de 2 a 4 anos^{21,23,24}, porém um dos artigos²² não forneceu essa informação de tempo da pesquisa. Quanto ao tamanho amostral, o número de participantes variou entre 64 e 757 pacientes, possuindo, no total 1.125 pessoas em todos os trabalhos selecionados, sendo todos eles pacientes reumatológicos, que fazem uso de algum imunobiológico. Eles foram submetidos a testes de ensaio de liberação de interferon-gamma (IGRAs) para identificação do *Mycobacterium tuberculosis* na infecção latente (Tabela 1).

TABELA 1 – Características gerais dos artigos

| Autor | Ano de publicação | País | Desenho de estudo | Período de realização da pesquisa | Tamanho amostral |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--|-------------------------|
| JH Kim et al ²¹ | 2013 | Coreia do Sul | Coorte retrospectiva | Setembro de 2008 a novembro de 2010 | N = 757 |
| Gomes et al ²² | 2021 | Brasil | Coorte prospectiva | NR | N = 102 |
| Cho H et al ²³ | 2016 | Coreia do Sul | Coorte retrospectiva | Fevereiro de 2011 a abril de 2015 | N = 202 |
| Villar-Hernández et al ²⁴ | 2017 | Dinamarca | Coorte retrospectiva | Janeiro de 2010 e fevereiro de 2012 | N = 64 |

Legenda: NR = Não Reportado

Fonte: Próprio autor

5.2 Características populacionais gerais dos estudos

Quanto às características gerais dos pacientes dos estudos selecionados, houve uma predominância de pacientes do sexo feminino, representando uma taxa de 71,28% de mulheres presentes no total dos estudos e corrobora com a população de um dos estudos²¹ analisados. Todavia, em um artigo²⁴, a população masculina foi predominante. No tocante à doença reumatológica estudada, foi observada a presença de pessoas com Artrite reumatoide^{21,22,23,24}, Espondilite anquilosante^{21,22,24}, Artrite reumatoide juvenil^{21,22}, Artrite psoriática^{22,24}, Espondiloartropatias²⁴, Lupus eritematoso²³ e outros²⁴. Dentre esses, na análise de total dos estudos, os pacientes possuíam mais a presença de Artrite reumatoide, com 56% dos casos, seguido da Espondilite Anquilosante, com 21,24% dos casos, enquanto as Espondiloartropatias possuíam apenas 4 casos, sendo a doença com a menor quantidade de enfermos. Enquanto à idade, a média mínima foi de 15,9 anos²¹ e a máxima de 55,5 anos²². Na análise dos critérios de inclusão, 3 deles incluíram pacientes com doenças reumáticas inflamatórias^{22,23,24}. Desses estudos, 2 incluíram aqueles que têm indicação de terapia biológica com anti-TNF alfa^{23,24}. Apenas 1 estudo teve como critério de inclusão pacientes que realizaram simultaneamente os testes QFT-GIT e TCT²¹, selecionando, posteriormente, os pacientes tratados com anti-TNF alfa.

Nos critérios de exclusão, houve uma avaliação mais ampla, de modo a observar a eliminação de pacientes com QFT-GIT indeterminada²¹, com tuberculose ativa^{21,22,23}, aqueles que já positivaram para tuberculose latente, o que culminou na realização do tratamento²² e, por fim, foram excluídos pacientes com neoplasias prévias²². Apenas 1 estudo não caracterizou seus critérios de exclusão²⁴ (Tabela 2).

Tabela 2 - Características gerais das amostras dos estudos

| Autor | Porcentagem de pacientes do sexo feminino | Porcentagem de pacientes do sexo masculino | Doenças Reumatológicas | Critérios de inclusão | Critérios de Exclusão | Idade (Média/ Intervalo) |
|--------------------------------------|---|--|---|--|---|--|
| JH Kim et al ²¹ | 69% | 31% | AR – 497 EA – 198 ARJ – 29 | Pacientes submetidos a QFT-GIT e TCT simultaneamente | Pacientes com QFT-GIT indeterminada, TB ativa | AR – 54,1 (±13,7) EA – 33,5 (±11,8) ARJ – 15,9 (±4,8) |
| Gomes et al ²² | 59,8% | 40,2% | AR – 40 EA – 35 ARJ – 20 PsA – 7 | Pacientes com AIC em uso de anti-TNF alfa por pelo menos 6 meses | TCT positivo anteriormente, tratamento de ILTB e neoplasias | AR – 55,5 (±9,3) EA – 42,8 (±9,9) ARJ – 14,2 (±7,2) PsA – 54,3 (±6,7) |
| Cho H et al ²³ | 82,67% | 17,33% | AR – 66 LES – 136 | Pacientes com AR ou LES em uso de anti-TNF alfa | Pacientes com AR que tiveram TB ativa | AR – 50,9 (±12,5) LES – 39,6 (±13,7) |
| Villar-Hernández et al ²⁴ | 35,9% | 64,1% | AR – 27 EA – 6 PsA – 14 Espandiloartropatias – 4 Outro – 14 | Pacientes com doenças reumáticas inflamatórias | NR | 52,03 (±12,0) |

Legenda: AR = Artrite Reumatoide; EA = Espondilite Anquilosante; ARJ = Artrite Reumatoide Juvenil; PsA = Artrite Psoriática; SpA = Espondiloartrite; LES = Lúpus Eritematoso; QFT-GIT = QuantiFERON-TB gold in tube test; TCT = Teste Cutâneo para Tuberculose; TB = Tuberculose; AIC = Artrite Inflamatória Crônica; TNF = Fator de Necrose Tumoral; ILTB = Infecção Latente da Tuberculose; NR = Não Reportado
Fonte: Próprio Autor.

5.3 Características dos fatores de proteção e fatores de risco dos estudos

Na análise da vacina BCG, apenas dois estudos informaram a proporção de vacinados^{22,23}. Neles, podemos observar que todos os indivíduos com Artrite reumatoide juvenil receberam a vacina BCG, sendo o único grupo que possui 100% dos doentes vacinados²². Já os pacientes com Artrite Reumatoide têm o grupo que, proporcionalmente, possui o menor número de vacinados pelo BCG²², sendo dos 40 indivíduos com essa doença e, apenas, 19 foram vacinados, ou seja, 47,5%. Quanto à taxa de tabagismo ativo, ex-tabagista ou tabagistas passivos, somente um dos estudos informou esses dados²³, indicando que 10,6% dos pacientes com Artrite Reumatoide e 19,1% daqueles com Lúpus Eritematoso Sistêmico são tabagistas ativos. Apenas 26 afetados pelo lúpus eritematoso e 7 pessoas com artrite reumatoide são fumantes, o que representa 16,3% da amostra total. Em relação à porcentagem de indivíduos que já tiveram contato prévio com pessoas contaminadas pela *Mycobacterium tuberculosis*, 1 estudo informou esse dado²² e, na análise, percebe-se 11,76% pacientes tiveram proximidade, sendo a maior taxa ocorre em pacientes com Artrite Reumatoide²², o que representa 17,5%. Por fim, na análise da história prévia de tuberculose, metade dos estudos informaram esse número^{22,23} e, é possível notar, que a maior porcentagem de pacientes²² que já tiveram tuberculose ocorre em 20,6%, enquanto a menor²³ proporção ocorre em 6,9% (Tabela 3).

Tabela 3 - Características dos fatores de proteção e fatores de risco

| Autor | Porcentagem de vacinados com BCG | Porcentagem de Tabagistas Ativos | Porcentagem de Ex-Tabagistas | Porcentagem dos que tiveram contato com pessoas contaminadas | Porcentagem dos que tiveram história prévia de tuberculose |
|--------------------------------------|---|----------------------------------|------------------------------|--|--|
| JH Kim et al ²¹ | NR | NR | NR | NR | NR |
| Gomes et al ²² | AR – 47,5% EA – 77,1% ARJ – 100% PsA – 71,4% | NR | NR | AR – 17,5% EA – 11,4% ARJ – 0% PsA – 14,3% | 20,6% |
| Cho H et al ²³ | AR – 77,9% LES - NR | AR – 10,6% LES - 19,1% | NR | NR | 6,9% |
| Villar-Hernández et al ²⁴ | NR | NR | NR | NR | NR |

Legenda: AR = Artrite Reumatoide; EA = Espondilite Anquilosante; ARJ = Artrite Reumatoide Juvenil; PsA = Artrite Psoriática; BCG = Bacilo de Calmette-Guérin; NR = Não Reportado

Fonte: Próprio autor

5.4 Características dos métodos diagnósticos adotados e da sua performance

Em relação ao método diagnóstico, todos os artigos abordaram o uso do IGRAs e TCT de forma simultânea em suas amostras^{21,22,23,24}. Além disso, quanto ao tipo de ensaio imunoenzimático de liberação de interferon-gama usado, o QuantiFERON fez-se presente nos quatro artigos^{21,22,23,24} e, no uso de T-SPOT.TB, dois artigos fizeram seu uso^{21,24}. A prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* utilizando o método IGRAs foi apresentada por todos os artigos, sendo que essa taxa teve como maior²⁴ e menor²² valores, respectivamente, 34,9% e 15,7%. Na avaliação da ocorrência da ativação da Tuberculose durante o uso de imunobiológicos, dois estudos apresentaram esses dados^{22,24}, sendo que a maior taxa²² ocorreu em 9,8% e a menor²⁴ em 3,1%. Quanto ao imunobiológico usado, todos os artigos apresentaram e informaram o uso do Anti-TNF alfa^{21,22,23,24} para controle das doenças reumatológicas. Um dos estudos²⁴ informa o uso de outros imunobiológicos além do anti-TNF alfa, porém ele não cita quais foram esses imunobiológicos. Por fim, a concordância entre o TCT e o IGRAs no rastreamento da ILTB nos estudos selecionados foi de baixo-moderada, de acordo com o índice kappa. A baixa concordância ocorreu em um artigo ($k=0,285$)²¹, enquanto a concordância foi moderada em dois estudos^{22,23}. (Tabela 04).

Tabela 4 - Características dos métodos diagnósticos adotados e da sua performance

| Autor | Método Diagnóstico para ILTB | Método IGRA | Prevalência de ILTB | Ocorrência de TB ativa após uso de Anti-TNF alfa | Imunobiológico usado | Concordância entre TCT e IGRA |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|--|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| JH Kim et al ²¹ | IGRA e TCT | QFT-IT | 21% | NR | Anti-TNF alfa | 70,4% (k=0,285) |
| Gomes et al ²² | IGRA e TCT | T-SPOT.TB, QFT-IT | 15,7% | 9,8% | Anti-TNF alfa | 60% (k=0,475) |
| Cho H et al ²³ | IGRA e TCT | QFT-IT | TCT – 30,3% QFT-IT – 26,5% | NR | Anti-TNF alfa | 83,6% (k=0,428) |
| Villar-Hernández et al ²⁴ | IGRA e TCT | T-SPOT.T, QFT-IT | TCT – 25,5% T-SPOT.TB – 34,9% QFT-IT – 25% | 3,1% | Anti-TNF alfa e outros | NR |

Legenda: ILTB = Infecção Latente da Tuberculose; TCT = Teste Cutâneo de Tuberculose; IGRA = Interferon Gamma Release Assay); QFT-IT = QuantiFERON-Tuberculose gold in tube; TNF = Fator de Necrose Tumoral; k = índice kappa (e'), se e' > 0,75 Excelente concordância, se e' entre 0,4 – 0,75 Concordância moderada; e' < 0,4 Baixa concordância; NR = Não Reportado

Fonte: Próprio autor

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática selecionou quatro artigos que investigaram 1.125 indivíduos com patologias reumatológicas variadas, todos submetidos a tratamento com agentes imunobiológicos. Em 75% dos estudos, houve um maior número de participantes do sexo feminino, totalizando 802 indivíduos da amostra total, ou seja, 71,3%. De acordo com dados do boletim epidemiológico de tuberculose de 2022, ao longo dos últimos quatro anos, a taxa de mulheres submetidas ao tratamento para ILTB alcançou a marca de 54,9%. Todavia, esse percentual não encontra correspondência direta com a porcentagem total de mulheres incluídas no conjunto de artigos selecionados⁸. Como a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* ocorre de maneira aleatória, não necessitando de fatores de predisposição específicos, mas sim do contato prévio com uma fonte contaminante, tal discrepância possivelmente é justificada pelo fato de que doenças reumatológicas autoimunes têm predominância no público feminino²⁵. Então, é importante destacar que, mesmo o número total de mulheres sendo elevado nos estudos, isso não necessariamente implica numa grande incidência de infecção desse grupo, uma vez que tal variável depende da presença de infecção pelo *M. tuberculosis* e da condição de doença reumatológica concomitantemente. De modo geral, as populações estudadas nos artigos em questão apresentam características semelhantes entre si, o que representa um aspecto positivo para a análise geral desses estudos.

Os estudos selecionados nesta revisão demonstraram uma variedade de locais de origem, com dois deles conduzidos na Coreia do Sul, um no Brasil e um na Dinamarca. Conforme relatórios da OMS³³ de 2022, o sudeste asiático apresentou a maior taxa de novos casos de TB no ano de 2021, representando 45% das infecções mundiais. Em contrapartida, as menores proporções de infecção ocorreram, respectivamente, na Europa (2,2%) e nas Américas (2,9%). Além disso, o Brasil está entre os 30 países com alta carga de TB, com aproximadamente 104 mil novos casos de tuberculose notificados em 2021³³. A OMS informa em seu site³⁴ que a Coreia do Sul registrou uma taxa de infecção de TB de 44/100.000, que tem sido reduzida a cada ano desde a implementação do "National TB Control Plan" (Plano Nacional de Controle da Tuberculose) em 2013³⁵. Esse plano realizou avanços significativos em termos de pesquisa, diagnóstico e tratamento da TB na Coreia do Sul. Por outro lado, a

Dinamarca, conforme dados da OMS³⁴, registrou 220 novos casos em 2021, representando uma taxa de incidência de 3,8/100.000. Isso indica que a Dinamarca tem uma incidência relativamente baixa da doença, o que pode explicar um menor número de estudos na área em relação a outros países.

Na avaliação dos métodos de rastreio adotados nos estudos em análise, todos fizeram uso do IGRA e do TCT. No contexto do IGRA, alguns estudos^{22,24} optaram por empregar dois tipos de ensaios para a comparação de resultados (QFT-IT e T-SPOT.T). Na análise dos resultados obtidos nos testes TCT e IGRA, a concordância baixa ocorreu em um artigo²¹ e moderada em dois.^{22,23} Conforme destacado por Krucazk et al²⁶, a concordância moderada é plausível, uma vez que ambos os testes utilizam a mesma citocina para suas respostas imunológicas. Todavia, enquanto no QFT-IT a resposta imune ocorre devido à liberação de citocinas pelas células T após o estímulo específico do *Mycobacterium*, o TCT utiliza a mesma substância, porém promove uma reação de hipersensibilidade cutânea aparente no local da injeção da tuberculina, resultando na liberação citocinas²⁶. Apesar da concordância observada, o estudo de JH Kim et al²¹ informa que o uso de inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) aumenta em duas vezes a probabilidade de discordância entre os resultados dos testes do grupo de pacientes que utiliza esse imunobiológico.

Wang L et al²⁷ constatou em seu estudo que a imunização com a vacina BCG aumenta a probabilidade de resultados falsos-positivos em indivíduos que não estão infectados pela bactéria. A vacina é composta pelo bacilo Calmette-Guérin, que é obtido pelo enfraquecimento de uma das bactérias do gênero *Mycobacterium*. Então, ao aplicar o TCT, que provoca uma reação de hipersensibilidade ao contato com proteínas do *Mycobacterium*, o teste tende a ser positivo²⁸. Esse achado não desqualifica a utilidade do teste em questão, mas evidencia uma limitação em sua aplicação que deve ser considerada durante as investigações clínicas. Apenas 2 estudos^{22,23} informaram quanto à imunização contra tuberculose. Essa falta de dados impacta na falta da correlação dos pacientes que foram imunizados e os resultados falsos positivos, e, portanto, não permite uma conclusão adequada.

No que se refere ao uso do IGRA, todos os estudos envolvidos^{21,22,23,24} empregaram o ensaio QFT-IT, enquanto apenas dois deles^{22,24} utilizaram o ensaio T-SPOT.TB e o

QFT-IT. Ao fazer uma comparação entre esses dois testes, Villar-Hernández et al²⁴ relataram que a concordância entre eles atingiu um nível moderado-alto, alcançando uma taxa de 82,5% de correspondência. Paralelamente, Gomes et al²² afirmam que, na população adulta, não foram identificadas diferenças significativas entre os testes, sendo ambas semelhantes em termos de diagnóstico. Os resultados dos estudos convergem e concordam com Mínguez et al²⁹, que chegou à conclusão de que a concordância entre esses testes é excelente, tendo uma taxa de concordância de 83,01%. Tanto o QFT-IT, quanto o SPOT.TB têm resultados semelhantes, sem um destaque predominante entre eles. Dois desses estudos^{21,22} mencionaram sobre os custos elevados desses testes, destacando as dificuldades que algumas regiões enfrentam para implementar esses métodos.

No contexto da administração de imunobiológicos, todos os estudos incluíram pacientes que fazem tratamento com agentes anti-TNF-alfa. Dentre esses fármacos, destacam-se o Adalimumabe^{21,22,24}, Etanercepte^{21,22,24}, infliximabe^{21,22,24}. Apesar do uso de imunomoduladores, dois estudos^{22,24} identificaram que o uso desses agentes não exerce influência sobre o desempenho dos testes diagnósticos e seus resultados. Essa informação contrapõe a meta-análise de Wong SH et al.³², que informa que o uso de corticosteroides e imunomoduladores podem impactar negativamente os resultados do IGRA em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), questionando sobre a confiabilidade do IGRA para o diagnóstico de ILTB em pacientes submetidos a essas terapias. Wong SH et al.³² ainda sugerem que o momento ideal para a realização do IGRA é no momento do diagnóstico. No entanto, para testes de rastreio para ILTB numa situação em que os imunobiológicos já tenham sido iniciados e seja necessário realizar testes de rastreamento para ILTB, o uso do IGRA ou do TCT podem ser usados para detecção de ILTB.

Silva, D.R. et al³⁰ investigou a relação do fumo com a tuberculose. Na resposta fisiopatológica, a nicotina, por meio da ativação do receptor nicotínico $\alpha 7$, reduz a produção de TNF- α pelos macrófagos. Esse processo impede a formação de granulomas como resposta imune ao bacilo tuberculoso, favorecendo, assim, a ativação desse patógeno. Conseqüentemente, as taxas de mortalidade relacionadas à tuberculose tendem a ser mais elevadas entre os consumidores em comparação aos não fumantes³⁰. Quando há cessação do fumo, a chance de mortalidade

decorrente da tuberculose em ex-fumantes diminui em cerca de 65%^{29s}. Dos estudos selecionados para esta revisão sistemática, apenas um deles²³ informou a taxa de fumantes ativos, e nenhum deles apresentou dados de ex-fumantes. Isso demonstra uma lacuna para a investigação do risco aumentado para o grupo de imunossuprimidos.

Na pesquisa, JH Kim et al²¹ foi o único estudo que não apresentou limitações dos estudos. Em Cho H et al²³, o estudo teve um pequeno tamanho amostral da população, a falta um centro de referência onde a vacinação seja obrigatória e, por fim, o estudo com apenas um método IGRA (QFT-G). Em Villar-Hernández et al²⁴, a principal limitação foi a diversidade de tratamento, o que dificultava a separação da população em grupos, além da falta de um padrão-ouro para avaliar uma ILTB verdadeira. Em Gomes et al²², apresentou a falta de um parâmetro para avaliar a conversão de ILTB para TB, além da carência de testes modernos para a realização da pesquisa.

A presente Revisão Sistemática enfrentou uma limitação à escassez de estudos observacionais disponíveis. Esse número limitado de estudos resultou em uma população geral restrita para análise de dados. Adicionalmente, a falta de informações relevantes nos estudos selecionados, como dados sobre a vacina BCG e taxa de tabagismo ativo, prejudicou uma análise mais abrangente durante a discussão dos resultados. Por fim, a heterogeneidade nos métodos de rastreamento utilizados nos estudos selecionados, alguns apresentaram apenas o QFT-IT, o que limitou a investigação a esse método e ao (TCT), enquanto outros artigos incluíram os testes anteriores somado com o T-SPOT.TB no estudo.

7 CONCLUSÃO

Com base na análise dos dados coletados a partir dos artigos selecionados para esta revisão sistemática, observou-se que o IGRA apresenta uma boa performance no rastreio da ILTB em pacientes reumatológicos em uso de imunobiológicos. No entanto, o IGRA não é um método infalível, uma vez que pode gerar resultados indeterminados. O IGRA e o TCT, quando comparados, têm uma concordância razoável e, em estudos presentes nesta revisão, foi mostrado que seu uso combinado aumenta o poder diagnóstico nesses pacientes e minimizar a chance de reativa da TB durante a exposição aos inibidores do TNF-alfa.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bandeira M. Pneumotorax. Terra Roxa e outras Terras. 1926;3(3):1.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022.
3. Silva DR, Rabahi MF, Sant'Anna CC, da Silva-Junior JLR, Capone D, Bombarda S, de Miranda SS, da Rocha JL, Dalcolmo MMP, Rick MF, Santos AP, de Dalcin PTR, Galvão TS, de Mello FCQ. Consenso sobre o diagnóstico da tuberculose da sociedade brasileira de pneumologia e tisiologia. J Bras Pneumol. 2021;47(2).
4. Carvalho AVE, Romiti R, Souza CS, Paschoal RS, Milman LM, Meneghello LP. Psoriasis comorbidities: Complications and benefits of immunobiological treatment. An Bras Dermatol. 2016;91(6):781-789.
5. Veronesi R, et al. Tuberculose. In: Tratado de infectologia. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.
6. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, Ginsberg A, Swaminathan S, Spigelman M, Getahun H, Menzies D, Raviglione M. Tuberculosis. In: Nature Reviews Disease Primers. 2016;2.
7. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2021. Geneva: WHO, 2021.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico Tuberculose 2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
9. Lyon, S. M., & Rossman, M. D. Pulmonary Tuberculosis. Microbiology Spectrum. 2017;5(1).
10. Kozakevich GV, Maurici Da Silva R. Catarin Med. 2015 out-dez;44(4).
11. Klug-Micu GM, Stenger S, Sommer A, Liu PT, Krutzik SR, Modlin RL, Fabri M. CD40 ligand and interferon- γ induce an antimicrobial response against *Mycobacterium tuberculosis* in human monocytes. Immunology. 2013;139(1):121-128.
12. Vasconcelos E, Lima A, de Andrade Lima M, Duarte Â, Marques C, Benard G, Lorena V, Gomes Y. Investigação de infecção tuberculosa latente em pacientes com psoríase candidatos ao uso de drogas imunobiológicas. [Investigation of latent tuberculosis infection in patients with psoriasis who are candidates for receiving immunobiological drugs]. (n.d.).
13. Shinjo SK, Moreira C. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 2ª ed. [Local não fornecido]: Editora Manole; 2020. E-book. ISBN 9786555763379.
14. Hochberg MC. Reumatologia. [Local não fornecido]: Grupo GEN; 2016. E-book. ISBN 9788595155664.
15. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Alerta Terapêutico em Farmacovigilância. São Paulo, 2014.
16. Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. Frontiers in Immunology. 2022; 13.
17. Wallis DE, Waldron NM, Korendowych E. Ustekinumab for resistant psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2013 Feb; 40 (02): 207.
18. Bettencourt MS. Real-World Clinical Experience With the IL-17 Receptor A Antagonist Brodalumab. J Drugs Dermatol. 2020 Feb;19 (02):132-136.

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
20. National Institute for Health Research. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews [Internet]. [cited 2022 May 22]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.
21. Kim JH, Cho SK, Han M, Choi CB, Kim TH, Jun JB, et al. Factors influencing discrepancies between the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test and the tuberculin skin test in Korean patients with rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 42 (04): 424-432.
22. Gomes CMF, Terreri MT, Moraes-Pinto MI, et al. Performance of 4 methods for screening of latent tuberculosis infection in patients with chronic inflammatory arthritis under TNF α inhibitors: a 24-month prospective study. *Adv Rheumatol*. 2021; 61:71.
23. Cho H, Kim YW, Suh CH, et al. Concordance between the tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) for diagnosing latent tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus and patient characteristics associated with an indeterminate IGRA. *Lupus*. 2016; 25 (12): 1341-1348.
24. Villar-Hernández R, Latorre I, Mínguez S, Díaz J, García-García E, Muriel-Moreno B, Lacoma A, Prat C, Olivé A, Ruhwald M, Mateo L, Domínguez J. Use of IFN- γ and IP-10 detection in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory rheumatic diseases. *J Infect*. 2017 Oct; 75 (04): 315-325.
25. Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB. *Rheumatology - Diagnosis and Treatment*, 5th edition. Grupo GEN; 2019.
26. Kruczak K, Mastalerz L, Śladek K. Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in at-risk groups in Poland. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Mar; 05 (01): 27-33.
27. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002 Sep; 57 (09):804-9. Erratum in: *Thorax*. 2003 Feb; 58 (02):188.
28. Caminero JA. *La Tuberculosis para Médicos Especialistas Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas*. Paris, France: Union Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER); 2003.
29. Mínguez S, Latorre I, Mateo L, Lacoma A, Diaz J, Olivé A, Domínguez J. Interferon-gamma release assays for detecting latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Rheumatol*. 2012 May;31(5):785-94.
30. Silva DR, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018; 44 (02):145-152.
31. Wen CP, Chan TC, Chan HT, et al. Reducing tuberculosis risks through smoking cessation. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:156.
32. Park CH, Park JH, Jung YS. Impact of Immunosuppressive Therapy on the Performance of Latent Tuberculosis Screening Tests in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2022; 12:507.

33. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
34. Tuberculosis data. Global Tuberculosis Programme, 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>
35. National TB Elimination Project. Korea Disease Control and Prevention Agency,, 2017. <https://www.kdca.go.kr/contents.es?mid=a30331000000>
36. Campos HS. Etiopatogenia da tuberculose e formas clínicas. Revista Pulmão RJ. 2006;15(1):29-35.
37. Algood HM, Lin PL, Yankura D, Jones A, Chan J, Flynn JL. TNF influences chemokine expression of macrophages in vitro and that of CD11b+ cells in vivo during Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol. 2004; 172:6846-6857.
38. Padmini Salgame. Host innate and Th1 responses and the bacterial factors that control Mycobacterium tuberculosis infection. Current Opinion in Immunology. 2005;17(4):374-380.
39. Alves ACFPB, Prado AIF, Takenami I. Imunologia da tuberculose: uma revisão narrativa da literatura. Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(2):239-250.

9 ANEXOS

ANEXO A - Protocolo PRISMA

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------|--------|--|---------------------------------|
| TITLE | | | |
| Title | 1 | Identify the report as a systematic review. | |
| ABSTRACT | | | |
| Abstract | 2 | See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist. | |
| INTRODUCTION | | | |
| Rationale | 3 | Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge. | |
| Objectives | 4 | Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses. | |
| METHODS | | | |
| Eligibility criteria | 5 | Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses. | |
| Information sources | 6 | Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted. | |
| Search strategy | 7 | Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used. | |
| Selection process | 8 | Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | |
| Data collection process | 9 | Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process. | |
| Data items | 10a | List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect. | |
| | 10b | List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding | |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------------|--------|---|---------------------------------|
| | | sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information. | |
| Study risk of bias assessment | 11 | Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process. | |
| Effect measures | 12 | Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results. | |
| Synthesis methods | 13a | Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)). | |
| | 13b | Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions. | |
| | 13c | Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses. | |
| | 13d | Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used. | |
| | 13e | Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression). | |
| | 13f | Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results. | |
| Reporting bias assessment | 14 | Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases). | |
| Certainty assessment | 15 | Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome. | |
| RESULTS | | | |
| Study selection | 16a | Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram. | |
| | 16b | Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded. | |
| Study | 17 | Cite each included study and present its characteristics. | |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|-------------------------------|--------|--|---------------------------------|
| characteristics | | | |
| Risk of bias in studies | 18 | Present assessments of risk of bias for each included study. | |
| Results of individual studies | 19 | For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots. | |
| Results of syntheses | 20a | For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies. | |
| | 20b | Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect. | |
| | 20c | Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results. | |
| | 20d | Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results. | |
| Reporting biases | 21 | Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed. | |
| Certainty of evidence | 22 | Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed. | |
| DISCUSSION | | | |
| Discussion | 23a | Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence. | |
| | 23b | Discuss any limitations of the evidence included in the review. | |
| | 23c | Discuss any limitations of the review processes used. | |
| | 23d | Discuss implications of the results for practice, policy, and future research. | |
| OTHER INFORMATION | | | |
| Registration and protocol | 24a | Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered. | |
| | 24b | Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared. | |
| | 24c | Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol. | |
| Support | 25 | Describe sources of financial or non-financial support for the | |

| Section and Topic | Item # | Checklist item | Location where item is reported |
|--|--------|--|---------------------------------|
| | | review, and the role of the funders or sponsors in the review. | |
| Competing interests | 26 | Declare any competing interests of review authors. | |
| Availability of data, code and other materials | 27 | Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review. | |

ANEXO B - STROBE Statement

| | Item No. | Recommendation | Page No. | Relevant text from manuscript |
|---------------------------|-------------|--|-------------|----------------------------------|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract | | |
| | | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found | | |
| Introduction | | | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported | | |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses | | |
| Methods | | | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper | | |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection | | |
| Participants | 6 | (a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control | | |

| | | |
|------------------------------|----|---|
| | | <p>selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants</p> <hr/> <p><i>(b) Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p> |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why |

| | | |
|---------------------|-----|---|
| Statistical methods | 12 | <p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <hr/> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p> <hr/> <p>(c) Explain how missing data were addressed</p> <hr/> <p>(d) <i>Cohort study</i>—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i>—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i>—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy</p> <hr/> <p>(e) Describe any sensitivity analyses</p> |
| Results | | |
| Participants | 13* | <p>(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed</p> <hr/> <p>(b) Give reasons for non-participation at each stage</p> <hr/> <p>(c) Consider use of a flow diagram</p> |
| Descriptive data | 14* | <p>(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information</p> |

| | | |
|----------------|-----|--|
| | | on exposures and potential confounders |
| | | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest |
| | | (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount) |
| Outcome data | 15* | <i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time |
| | | <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure |
| | | <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included |
| | | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized |
| | | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses |

Discussion

| | | |
|--------------------------|----|--|
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results |
| Other information | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based |

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.