



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

MARIA CLARA MARINHO DE NOVAES

**USO DO ENSAIO DE LIBERAÇÃO DO INTERFERON- γ NO DIAGNÓSTICO DE
INFECÇÃO LATENTE POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

MARIA CLARA MARINHO DE NOVAES

**USO DO ENSAIO DE LIBERAÇÃO DO INTERFERON- γ NO DIAGNÓSTICO DE
INFECÇÃO LATENTE POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como requisito parcial para
aprovação no quarto ano do curso.

Orientador(a): Victor Augusto Camarinha
de Castro Lima

SALVADOR

2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por todo o apoio ofertado desde que decidi trilhar esse caminho. Palavras não são capazes de descrever o quanto eu me sinto privilegiada por ser filha de vocês.

Ao meu orientador, Dr. Victor Augusto Camarinha de Castro Lima, e à minha tutora de Metodologia de Pesquisa, Alcina Andrade, por segurarem minha mão durante essa jornada. Sou muito grata por todos os ensinamentos e, acima de tudo, pelo quanto vocês confiaram em meu potencial.

Aos amigos e aos conhecidos próximos, dividir as dicas e as angústias desse processo com vocês foi essencial para que eu chegasse até aqui. Cada um de vocês tem um lugar especial em meu coração.

Ao meu namorado, por ter me acolhido todas as vezes em que eu estava em prantos e questionava a minha capacidade de terminar o presente trabalho. Obrigada por me mostrar que eu era capaz e por estar ao meu lado.

Por fim, à minha psicóloga, Lorena, e a todos os outros profissionais de saúde mental pelos quais fui atendida desde o início do meu trabalho de conclusão de curso. Esse processo é extremamente ansiogênico e, apesar dos percaços que enfrentei, consegui superá-los graças ao suporte de todos vocês.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que geralmente afeta os pulmões. Ela pode permanecer latente no corpo, onde o sistema imunológico a mantém inativa. No entanto, indivíduos imunossuprimidos, como indivíduos com câncer, correm o risco de reativação da doença. Portanto, é crucial avaliar a eficácia do ensaio de liberação de interferon- γ (IGRA), um método amplamente utilizado para diagnosticar tuberculose latente, em pacientes oncológicos, a fim de prevenir desfechos clínicos adversos nessa população vulnerável. **OBJETIVO:** Avaliar a performance dos ensaios de liberação do interferon- γ para diagnosticar a infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes oncológicos. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que seguiu as recomendações do protocolo PRISMA e utilizou como base de dados o PubMed, SciELO, LILACS e Biblioteca Virtual de Saúde. Foram incluídos artigos originais do tipo transversal, coorte e caso-controle, publicados entre 2013-2023, que abordassem o uso do ensaio de liberação de interferon-gama (IGRA) no rastreamento da tuberculose latente em pacientes oncológicos, bem como comparassem o IGRA a outros métodos diagnósticos ou mostrassem reativação de tuberculose após falha do IGRA no rastreamento de tuberculose latente nessa população alvo. **RESULTADOS:** Dos 298 artigos encontrados, 9 foram incluídos nesta revisão sistemática, sendo que os mesmos foram submetidos a avaliação de qualidade metodológica do checklist STROBE, atingindo a pontuação de, pelo menos, 80%. Os estudos selecionados totalizaram 3337 pacientes de diversos países e com diversas condições clínicas passíveis de inclusão, tendo a predominância de indivíduos do sexo masculino e de tumor sólido. A maior parte dos estudos não analisaram possíveis fatores de proteção e de risco, porém a maior descreveu o tipo de IGRA utilizado, sendo o QuantiFERON o principal. **CONCLUSÃO:** A partir da análise dos artigos revisados, foi avaliado que a performance do IGRA para diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos com câncer é razoável em regiões endêmicas para a enfermidade, sendo necessário cautela ao utilizá-lo em locais com baixa prevalência da doença devido ao risco aumentado de resultados falso-negativos e falso-positivos.

Palavras-chave: tuberculose latente; interferon-gama; oncologia;

ABSTRACT

BACKGROUND: Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, typically affecting the lungs. It can remain latent in the body, where the immune system keeps it inactive. However, immunosuppressed individuals, such as cancer patients, are at risk of disease reactivation. Therefore, it is crucial to assess the effectiveness of the interferon- γ release assay (IGRA), a widely used method for diagnosing latent tuberculosis, in oncology patients to prevent adverse clinical outcomes in this vulnerable population. **OBJECTIVE:** To evaluate the performance of interferon-gamma release assays in diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in oncology patients. **METHODOLOGY:** This systematic literature review followed the PRISMA protocol recommendations and utilized PubMed, SciELO, LILACS, and Biblioteca Virtual de Saúde as databases. Original cross-sectional, cohort, and case-control articles published between 2013-2023 were included, addressing the use of interferon-gamma release assay (IGRA) in screening for latent tuberculosis in oncology patients, as well as comparing IGRA to other diagnostic methods or showing tuberculosis reactivation after IGRA screening in the target population. **RESULTS:** Out of the 298 articles found, 9 were included in this systematic review, and they underwent methodological quality assessment using the STROBE checklist, scoring at least 80%. The selected studies included 3,337 patients from various countries with diverse clinical conditions eligible for inclusion, with a predominance of male individuals and solid tumors. Most of the studies did not analyze potential protective and risk factors, but the majority described the type of IGRA used, with QuantiFERON being the primary one. **CONCLUSION:** Based on the analysis of the reviewed articles, it was assessed that the performance of IGRA for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in cancer patients is reasonable in regions endemic for the disease. Caution is necessary when using it in areas with low disease prevalence due to an increased risk of false-negative and false-positive results.

Key words: latente tuberculosis; interferon-gamma; oncology;

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVO	9
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4	METODOLOGIA	14
4.1	Desenho do estudo	14
4.2	Estratégia de busca.....	14
4.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	14
4.4	Identificação e seleção de estudos	15
4.5	Extração de dados	15
4.6	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados.....	15
4.7	Aspectos éticos	15
5	RESULTADOS	16
5.1	Características gerais dos estudos	17
5.2	Características gerais das amostras	18
5.3	Características dos fatores de proteção e fatores de risco dos estudos	20
5.4	Características dos métodos diagnósticos adotados e da sua performance.....	21
6	DISCUSSÃO.....	22
7	CONCLUSÃO	25
8	REFERÊNCIAS	26
9	ANEXOS.....	28
9.1	ANEXO A	28
9.2	ANEXO B	30

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, em que seu principal sítio de atuação são os pulmões. A transmissão dessa enfermidade ocorre por contaminação pelas gotículas eliminadas por pessoas com a infecção ativa e essa disseminação, se bem sucedida, gera sintomas como tosse, que pode vir acompanhada de expectoração sanguinolenta; dor torácica; fraqueza; perda de peso; febre e sudorese noturna¹. Apesar dos diversos avanços realizados no tocante ao controle da transmissão e ao tratamento da doença, a tuberculose ainda é uma das infecções mais letais do planeta, visto que, diariamente, mais de quatro mil pessoas morrem em decorrência dessa enfermidade e quase vinte e oito mil indivíduos são acometidos por essa bactéria².

Um dos desafios enfrentados na hodiernidade no tocante à tuberculose é a sua forma latente, estado no qual existem, no organismo hospedeiro, bactérias viáveis para a transmissão da doença, porém há controle desses micro-organismos pelo sistema imunológico, impedindo a progressão da enfermidade e, conseqüentemente, o aparecimento de evidências clínicas que indiquem uma infecção ativa. É estimado que cerca de um terço da população mundial está infectada com a versão latente do *M. tuberculosis*, sendo que, dentro desse grupo, determinados indivíduos se encontram em maior risco para a reativação de tal enfermidade, como pacientes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), submetidos a transplante(s)³ e, em especial, os submetidos ao tratamento para câncer⁴.

Em relação aos pacientes oncológicos, isso ocorre devido à modulação excessiva do sistema imunológico desses cidadãos, tanto pelo câncer, quanto pelo tratamento em si, principalmente com inibidores de checkpoints imunológicos, o que impede a resposta imune específica para determinadas infecções oportunistas, tornando o paciente mais vulnerável a essas doenças e, conseqüentemente, aumentando a morbimortalidade dos enfermos oncológicos⁴. A partir disso, pode-se constatar que o diagnóstico e tratamento eficazes da infecção latente por *M. tuberculosis* são estratégias importantes para reduzir as taxas globais referentes à tuberculose e, até mesmo, chegar a sua erradicação⁵.

Para o diagnóstico da infecção latente por *M. tuberculosis*, há dois recursos: a prova tuberculínica (PT) e o ensaio de liberação de interferon- γ (IGRA). A prova tuberculínica é um método utilizado mundialmente e possui baixo custo, porém sua

especificidade é reduzida ao ser aplicada em pacientes vacinados com o bacilo Calmette-Guérin (BCG) e sua sensibilidade é baixa em pacientes imunocomprometidos. Diferentemente da PT, o IGRA apresenta maior especificidade e sensibilidade, mas, em contraponto, é mais caro e necessita de maiores recursos laboratoriais. Sua via de ação se atém a detectar células T de memória, que evidenciam a sensibilização à presença de antígenos do *M. tuberculosis*³. É importante reforçar, ainda, que ambos os testes não são eficazes na discriminação de doença ativa e infecção latente pela bactéria tuberculina⁵.

Por ser um método dependente da resposta imune do hospedeiro, é necessário refletir sobre a eficácia diagnóstica do interferon- γ em indivíduos imunocomprometidos, como os pacientes oncológicos, uma vez que, devido a sua hipermodulação imune, existe uma possibilidade de comprometimento do exame, impedindo, assim, o diagnóstico precoce da infecção e submetendo o enfermo ao risco de reativar a tuberculose pelo uso das medicações para câncer. Um estudo recente sobre diagnóstico de infecções ativa e latente por *M. tuberculosis* em população oncológica, utilizando o método do IGRA, mostrou que, de 30 pacientes com resultados anormais, nenhum apresentava a doença ativa e sete possuíam a infecção latente. Em contrapartida, vinte pacientes demonstraram resultado indeterminado, concluindo, assim, que, apesar da identificação de sete casos pelo interferon- γ , há a necessidade de investigar a eficiência de tal modelo diagnóstico⁶.

A tuberculose é uma doença com elevada incidência e letalidade, especialmente entre as populações mais vulneráveis à reativação da sua forma latente. Assim, é importante avaliar a eficiência do interferon- γ como método diagnóstico para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* a fim de prevenir a ascensão de um micro-organismo mortífero em uma população imunocomprometida e, conseqüentemente, reduzir a morbimortalidade de tal grupo, por tuberculose, a longo prazo. Além disso, o interferon- γ , caso se mostre efetivo, poderá ser um aliado importante no processo de combate e erradicação ao *M. tuberculosis*.

2 OBJETIVO

Avaliar a performance dos ensaios de liberação do interferon- γ para diagnosticar a infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes oncológicos.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A tuberculose é uma infecção de curso crônico que apresenta como agente etiológico o *Mycobacterium tuberculosis*, bactéria descoberta e descrita por Robert Koch, em 1882. Tal micro-organismo se apresenta na forma de bacilo reto ou ligeiramente curvo e não possui vida livre na natureza, tornando-se, assim, dependente da relação de parasitismo com a espécie humana. É necessário frisar também que o *M. tuberculosis* é um aeróbio estrito, ou seja, sua forma de vida necessita de oxigênio para a sobrevivência, o que explica a sua preferência pelo pulmão como sítio de infecção⁷.

A transmissão do *M. tuberculosis* ocorre pela inalação de gotículas produzidas por um enfermo com tuberculose ativa, seja pulmonar ou laríngea. Tais partículas podem permanecer em suspensão no ar por muitas horas, o que aumenta o seu potencial de contaminação. Isso explica o fato de que os pacientes com exame bacteriológico de escarro positivo, exame no qual é avaliado o escarro do enfermo a fim de averiguar a presença da bactéria tuberculínica, sustentam a cadeia de transmissão da doença, visto que um indivíduo com baciloscopia positiva infecta de dez a quinze pessoas em média, em uma comunidade, durante um ano⁸.

Devido a sua elevada taxa de contaminação e ao seu quadro clínico agressivo, com achados como hemoptise e queda no estado geral⁷, a tuberculose pode ser definida como uma doença incapacitante, uma vez que gera prejuízos econômicos, pela exclusão de parte da população economicamente ativa do mercado de trabalho, e sociais, pelo doente e sua família perderem sua fonte de renda⁹. Assim, a prevenção da contaminação e transmissão do *M. tuberculosis* se torna imprescindível e é realizada a partir de três vias: vacinação, busca de casos ativos e tratamento da infecção latente⁷. A prevenção se faz através da vacinação pela BCG (Bacilo Calmette-Guérin) que deve ser aplicada em recém-nascidos o mais precocemente possível¹⁰. Ela é capaz de prevenir, especialmente, as formas graves da doença em crianças e está disponível no Sistema Único de Saúde. No tocante a busca de casos ativos, a principal estratégia adotada é averiguar, nos pacientes, a existência de sintomas e epidemiologia favoráveis à tuberculose, principalmente entre as populações vulneráveis a tal doença, como pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana e indivíduos privados de liberdade⁹. Também é importante ressaltar que a tuberculose é um agravo de notificação compulsória, ou seja, a partir

do diagnóstico de caso ativo da infecção, é necessário comunicar à autoridade de saúde sobre a sua suspeita ou confirmação a fim de conter, precocemente, seu avanço¹¹.

A infecção latente pelo *M. tuberculosis* se torna outra manifestação particular da bactéria, em que há invasão do hospedeiro pelo microorganismo, porém não há quadro ativo da doença devido ao controle da infecção pelo sistema imune do indivíduo, conferindo, dessa forma, imunidade parcial a tal enfermidade. A necessidade de tratar esses casos, a fim de contribuir para a erradicação da Tuberculose, advém do fato de que os infectados com a forma latente do *Mycobacterium tuberculosis* se tornam reservatórios do bacilo passíveis de reativação em caso de resposta imunológica alterada. Assim, indivíduos com ausência de imunocompetência, como pessoas que convivem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), possuem risco maior de adoecimento¹².

O desenvolvimento da forma latente do *M. tuberculosis* começa a partir do transporte e apresentação do antígeno bacteriano, pelas células dendríticas, até os tecidos linfoides a fim de estimular a resposta imune adaptativa, uma das formadoras do granuloma de contenção da bactéria. Esse granuloma é composto por um núcleo de macrófagos e neutrófilos/células polimorfonucleadas rodeadas por células T e B, que se apresentam com expressão de citocinas pró-inflamatórias (como o interferon- γ) e anti-inflamatórias (como a interleucina-10). A fim de diagnosticar tal infecção, existem dois exames possíveis de serem realizados: a prova tuberculínea e o ensaio de liberação do interferon-gama (IGRA - Interferon Gama Release Assay)¹³.

O princípio norteador da prova tuberculínica advém de uma reação de hipersensibilidade cutânea diante das proteínas do bacilo após o contato com o *Mycobacterium tuberculosis*. Isso ocorre por meio da aplicação da tuberculina, um filtrado composto por cepas selecionadas do *M. tuberculosis*, por via intradérmica, que pode ser lido entre 48 a 72 horas após aplicação, tempo esse que resguarda extensão para até 96 horas. Nesse período, ocorrem diversas reações, dentre elas a dos linfócitos T sensibilizados que foram reativados após uma segunda exposição aos antígenos do bacilo e, assim, se expressam no local da aplicação através de uma reação inflamatória. O resultado de tal reação deve ser mensurado, após o período adequado, e descrito em milímetros, sendo que, caso o resultado esteja igual ou superior a 5mm, o teste é considerado positivo¹⁴. Contudo, a prova tuberculínica

apresenta algumas limitações, como a imprescindibilidade de treinamento da equipe para realização do processo, bem como a necessidade de retorno do paciente à unidade para a leitura do exame e a baixa especificidade em pacientes com dose de BCG comprovada. Isso possibilitou o surgimento do IGRA como método alternativo para o diagnóstico da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*⁸.

Os ensaios de liberação do interferon-gama se baseiam na premissa da detecção das células sensibilizadas por um contato prévio com os antígenos do *M. tuberculosis*. Hodiernamente, no mundo, há dois tipos de IGRA: o T-SPOT.TB e o QuantiFERON. O T-SPOT.TB é um tipo de ensaio imunoenzimático simplificado (ELISpot) em que há a quantificação do número de células T ativadas após exposição ao agente infeccioso. Por outro lado, o QuantiFERON, por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA), contabiliza os níveis de IFN-gama liberados pelas células T após o contato com o bacilo, sendo seu modelo mais recente o QuantiFERON Gold Plus, teste de quarta geração⁸.

Apesar de trazer muitos benefícios, como a objetividade no diagnóstico da infecção latente e a não obrigatoriedade do retorno do paciente à unidade de saúde para garantir o resultado do exame, a sensibilidade e especificidade dos IGRAs têm sido questionada por diversos estudos. Uma das revisões sistemáticas mais extensas sobre o assunto, composta por 157 estudos e baseada em análise bayesiana, concluiu que, em comparação à prova tuberculina (PT), os ensaios de liberação de interferon- γ possuem menor sensibilidade geral e maior especificidade, sendo esses índices superiores ao da PT quando a investigação é pautada na população vacinada com BCG. Ainda nesse estudo, foi reforçada a necessidade de maior investigação da performance desses testes para identificar a infecção latente em pacientes imunocomprometidos, dentre eles, pacientes oncológicos, visto que os resultados foram inconclusivos em sua análise e, além disso, urge a existência de um método eficaz para diagnosticar tal condição nessa população por conta do seu maior risco de reativação do quadro tuberculoso¹⁵.

Indivíduos em tratamento para câncer, principalmente aqueles que possuem neoplasias hematológicas e de cabeça e pescoço, apresentam maior risco de reativação da infecção pelo bacilo e, em sua maioria, estão submetidos a um complexo regime de medicações, algo que torna o tratamento empírico para infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* impraticável e reforça a necessidade de

investigação do IGRA como um método diagnóstico alternativo. Não obstante, segundo estudo de Redelman-Sidi e Sepkowitz, os dados existentes na literatura se mostram insuficientes para guiar o uso de tais ensaios de liberação do interferon-gama em pacientes com câncer, reforçando apenas que a eficácia diagnóstica do T-SPOT.TB é a menos afetada na presença de neutropenia e/ou linfopenia¹⁶.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

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

4.2 Estratégia de busca

Os artigos foram selecionados a partir de busca nas plataformas: MEDLINE/PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde e LILACS. Na coleta de dados, foram utilizadas as combinações dos descritores [validados no Medical Subject Heading (MeSH), do Descritores em Ciências da Saúde (DECs)], que estejam relacionados ao método diagnóstico (“Interferon-gamma release assay” OR “Interferon-gamma”), à doença a ser investigada (“latent tuberculosis infection” OR “latent mycobacterium tuberculosis infection”) e aos pacientes oncológicos (“oncology” OR “cancer”). O filtro de tempo selecionado para busca dos artigos foi o período de 2013 a 2023.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos observacionais encontrados na base de dados Pubmed/Medline, Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde e LILACS publicados nos últimos 10 anos, em inglês ou português, de acordo com os seguintes critérios:

1. Estudos que abordassem o uso do ensaio de liberação do interferon gama no rastreamento da tuberculose latente em paciente oncológico por tumor sólido ou tumor de origem hematológica;
2. Estudos que comparassem o ensaio de liberação do interferon gama e os diferentes métodos de rastreamento da tuberculose latente em pacientes oncológicos;
3. Estudos que envolvessem a ativação da tuberculose após falha no ensaio de liberação do interferon gama de rastreamento da tuberculose latente em pacientes oncológicos

Foram excluídos artigos de revisão sistemática, relatos de caso e quaisquer outros estudos que não respondessem ao objetivo da pesquisa, artigos cujos títulos ou resumos não correspondessem à temática central do trabalho.

4.4 Identificação e seleção de estudos

Os autores fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de identificar somente os estudos que preencham corretamente os critérios de inclusão e exclusão. Então, foi realizada a leitura dos textos completos, assegurando os critérios da revisão sistemática. As divergências foram discutidas por ambos os autores, buscando respeitar os critérios de inclusão e exclusão definidos previamente.

4.5 Extração de dados

Os dados foram retirados e sintetizados em formulário de coleta pré-definido. As características de interesse dos estudos incluíram: 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 diagnóstico da tuberculose latente, descrição dos participantes inscritos, intervenções utilizadas, tempo de intervenção, resultados acerca do desfecho de IGRAS e conclusões.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos 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. Os estudos teriam, obrigatoriamente, que apresentar pontuação igual ou superior a 80% na sua avaliação para serem incluídos.

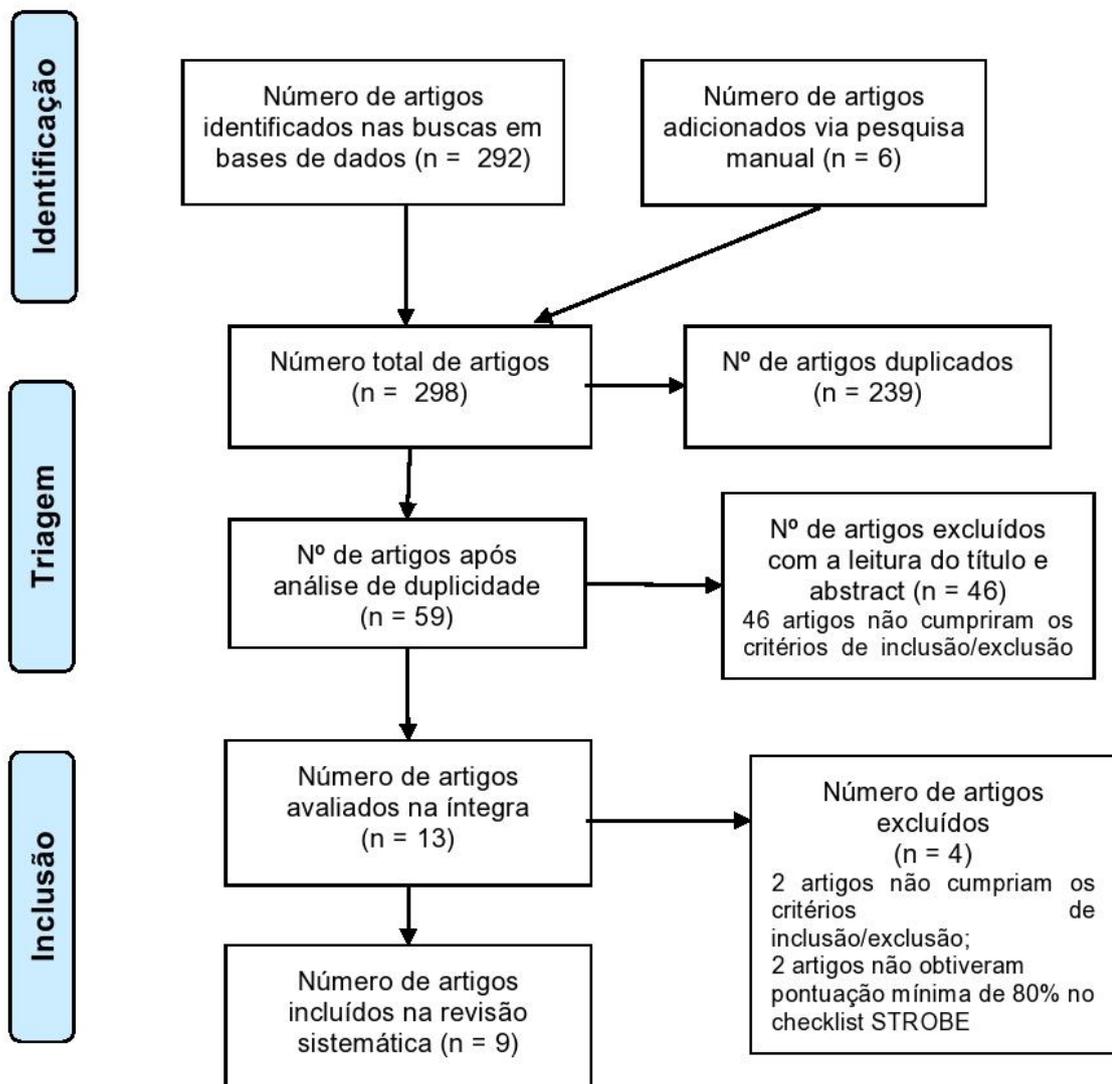
4.7 Aspectos éticos

A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa foi dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

5 RESULTADOS

A partir da busca realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde e LILACS, juntamente com a busca manual, foram identificados inicialmente 298 artigos. Em seguida, os trabalhos duplicados foram removidos, restando 59 estudos para triagem. Desses, 46 foram excluídos após a leitura do título e resumo por não se enquadrarem nos critérios de inclusão. Por fim, 13 estudos foram submetidos a leitura integral, sendo que 4 foram removidos por não cumprir os critérios pré-estabelecidos, permanecendo, portanto, 9 artigos na revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: PRISMA (Anexo A) adaptado

Os artigos integrantes dessa revisão foram submetidos ao checklist STROBE para avaliar sua qualidade metodológica (Figura 2), atingindo pontuação superior a 80%.

Figura 2 – Checklist STROBE

Itens do checklist STROBE		Rodriguez et al	Aldabbagh ¹⁷ et al	Qin ¹⁸ et al	Tamura ¹⁹ et al	Bettelli ²⁰ et al	Stroh ²¹ et al	Fan ²² et al	Mohammad et al	Galindo ²³ et al	Abdelwahab ²⁴ et al	Reynolds ²⁵ et al
	1											
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												
15												
16												
17												
18												
19												
20												
21												
22												
Total		14,5	19	18,5	21	19	18	19,5	16	19	18,5	18

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

Fonte: Próprio autor

5.1 Características gerais dos estudos

Os artigos identificados nessa revisão sistemática variaram, quanto ao seu país de origem, entre os continentes americano, europeu, asiático, africano e oceânico. Os estudos mais antigos foram publicados em 2013 e o mais atual, em 2022. O desenho de estudo predominante foi o de coorte retrospectiva, mas estudos prospectivos e transversais também foram triados. No tocante ao período de realização da pesquisa, ocorreu variação na duração entre 10 meses a 16 anos e 8 meses de duração, sendo que um dos artigos²⁵ não forneceu essa informação. Quanto ao tamanho amostral, o número de participantes variou entre 30 e 951 pacientes, sendo que o total de pacientes oncológicos avaliados para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, utilizando, no mínimo, o ensaio de liberação do interferon- γ foi 3.253 (Tabela 1).

Tabela 1 - Características Gerais dos Estudos

Autores	Ano de publicação	País	Desenho de estudo	Período de realização da pesquisa	Tamanho amostral
Aldabbagh ¹⁷ et al	2022	Arabia Saudita	Transversal	Junho de 2020 a Março de 2021	N = 203
Stroh ²¹ et al	2021	EUA	Estudo retrospectivo	Janeiro de 1997 a Agosto de 2018	N = 30
Reynolds ²⁵ et al	2021	Turquia	Estudo retrospectivo	01 de janeiro a 31 de dezembro de 2019	N = 951
Abdelwahab ²⁴ et al	2021	EUA	Transversal	NR	N = 64
Tamura ¹⁹ et al	2020	Japão	Estudo retrospectivo	Janeiro de 2010 a Dezembro de 2016	N = 795
Bettelli ²⁰ et al	2020	Itália	Estudo retrospectivo	2010 a 2018	N = 269
Galindo ²³ et al	2019	Colombia	Transversal	Março de 2015 a Janeiro de 2017	N = 149
Fan ²² et al	2014	Taiwan	Estudo prospectivo	Janeiro de 2011 a Agosto de 2012	N = 340
Qin ¹⁸ et al	2013	China	Estudo prospectivo	Mai de 2011 a Janeiro de 2013	N = 536

Legenda: PO = pacientes oncológicos; C = grupo controle; NR = não relatado

5.2 Características gerais das amostras

Em relação às porcentagens de pacientes por sexo, pode-se concluir que houve uma preponderância do sexo masculino na maioria dos estudos, sendo o sexo feminino hegemônico em apenas dois artigos^{17,23}. É necessário ressaltar, ainda, que um estudo²⁵ não conteve esse dado (Tabela 2).

No tocante à idade, é importante frisar que a média mínima foi de 41 e a máxima, de 74, sendo essa máxima atribuída aos pacientes de um artigo que haviam sido diagnosticados com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*. E, nesse mesmo estudo, quando foram analisados os pacientes oncológicos sem *Mycobacterium tuberculosis* latente, a média de idade caiu para 71. É preciso, também, apontar que um dos artigos¹⁷ não continha o dado (Tabela 2).

Ao analisar os critérios de inclusão dos artigos, têm-se que quatro artigos^{17,21,25,22} trabalham com neoplasias de forma geral; três^{24,19,23} com neoplasias de vias aéreas; e os dois restantes, com cânceres hematológicos^{18,20}. No tocante aos critérios de exclusão, têm-se, enquanto parte^{21,19,20,22} dos artigos não adotou tal método, a outra parcela trouxe essa informação, sendo ela, em dois, dos cinco artigos, em torno de tuberculose ativa^{24,23}. Outros dois estudos^{17,25} tiveram como critério de exclusão

questões logísticas que atrapalhariam a investigação dos seus objetivos primários. Por fim, o último artigo¹⁸ suspendeu da análise os pacientes com quadro anêmico (Tabela 2).

Tabela 2 – Características gerais das amostras dos estudos

Autores, Ano	Porcentagem de pacientes do sexo feminino	Porcentagem de pacientes do sexo masculino	Idade (Média/ Intervalo)	Critérios de inclusão	Critérios de Exclusão
Aldabbagh ¹⁷ et al, 2022	62%	38%	NR	Pacientes oncológicos em que foi possível coletar sangue	Pacientes que se recusaram a enviar a amostra de sangue
Stroh ²¹ et al, 2021	23,4%	76,6%	58.2	Pacientes em uso de inibidores de check-point e com histórico de testagem para TB alterada	Não houve
Reynolds ²⁵ et al, 2021	NR	NR	64	Pacientes oncológicos não-australianos	Pacientes em que não se soube o país de origem via prontuário TB ativo ou presença de material
Abdelwahab ²⁴ et al, 2021	40,6%	59,4%	63	Pacientes recém diagnosticados com carcinoma broncogênico	hemolisado na coleta laboratorial
Tamura ¹⁹ et al, 2020	30%	70%	P- LTBI = 74 (38-88) PN-LTBI = 71 (34-91)	Pacientes com câncer de pulmão não tratado	Não houve
Bettelli ²⁰ et al, 2020	45%	55%	58	Pacientes com leucemia aguda ou anemia aplásica	Não houve
Galindo ²³ et al, 2019	63,1%	36,9%	62	Pacientes com 18 anos ou mais com diagnóstico de câncer	Paciente com tosse nas últimas 2 semanas; com raio-x de tórax realizado nas últimas 3 semanas sugestivo de TB pulmonar; febre ou perda de peso involuntária que não tiveram evidência pra descartar tuberculose; história prévia de TB, HIV; imunodeficiências hereditárias; gravidez
Fan ²² et al, 2014	28,7%	70,3%	69	Pacientes com câncer de pulmão com tratamento planejado e com pontuação 0-2 na escala ECOG de performance	Não houve
Qin ¹⁸ et al, 2013	38,99%	61,01%	41 ± 14 (12-70)	Pacientes oncológicos com distúrbios hematológicos	Pacientes com anemia ferropriva e/ou anemia hemolítica

TB: Tuberculose; LTBI: infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*; P-LTBI: paciente diagnosticado com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*; PN-LTBI: paciente testado para a forma latente do Bacilo de Koch, mas está negativo; HIV = vírus da imunodeficiência humana;

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

Em relação à proporção de vacinados com a vacina BCG, têm-se que apenas quatro estudos^{21,20,23,22} contemplaram o dado, que informa que o índice de imunizados contra a tuberculose teve como valores mínimo e máximo, respectivamente, 0,3% e 67,1% (Tabela 3).

A taxa de tabagistas ativos foi abordada por metade dos artigos selecionados^{21,24,19,20,22}. As taxas variaram de 20 a 81%, sendo que o maior valor, dentro do artigo que trouxe o dado, se refere ao grupo dos pacientes diagnosticados com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, enquanto que a taxa dos pacientes testados para infecção latente, porém negativos, está em 71%. No tocante ao número de ex-tabagistas, apenas dois estudos^{21,24} trouxeram esse dado, tendo as porcentagens 43,4% e 29,8% (Tabela 3).

Em relação à porcentagem de indivíduos que tiveram contato, em algum momento da vida, com pessoas doentes devido à Tuberculose, houve a abordagem desse dado por três^{17,20,22} estudos, sendo o maior valor encontrado de 7,17%. A abordagem do percentual de pacientes com história prévia de tuberculose foi realizada por quatro artigos^{17,20,22,18} e culminou em valores de maior e menor taxa, respectivamente, de 9,2% e 2,8% (Tabela 3).

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

Autores, Ano	Porcentagem de vacinados contra Tuberculose	Porcentagem de Tabagistas Ativos	Porcentagem de Ex-Tabagistas	Porcentagem dos que tiveram contato com pessoas contaminadas	Porcentagem dos que tiveram história prévia de tuberculose
Aldabbagh ¹⁷ et al, 2022	NR	NR	NR	7,17%	9,2%
Stroh ²¹ et al, 2021	10%	20%	43,4%	NR	NR
Reynolds ²⁵ et al, 2021	NR	NR	NR	NR	NR
Abdelwahab ²⁴ et al, 2021	NR	32,8%	29,8%	NR	NR
Tamura ¹⁹ et al, 2020	NR	P- LTBI = 81% PN-LTBI = 71%	NR	NR	NR
Bettelli ²⁰ et al, 2020	0,3%	16,72%	NR	3,70%	3,70%
Galindo ²³ et al, 2019	67,1%	NR	NR	NR	NR
Fan ²² et al, 2014	50%	60%	NR	1%	5,80%
Qin ¹⁸ et al, 2013	NR	NR	NR	NR	2,8%

5.4 Características dos métodos diagnósticos adotados e da sua performance

Em relação ao método diagnóstico adotado, é perceptível, que apenas dois artigos abordaram o uso do IGRA e da prova tuberculínea (PT) de forma concomitante por parte das suas amostras. Além disso, no tocante à avaliação do tipo de ensaio imunoenzimático de liberação de interferon- γ , temos que dois estudos^{17,21} não trouxeram esse dado e, nos sete artigos que especificaram o tipo, o QuantiFERON foi predominante em cinco^{25,24,20,23,22}, sendo os outros dois reservados ao T-SPOT.TB^{19,18}. (Tabela 4)

A prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* utilizando o método IGRA foi apresentada por todos os artigos, sendo que essa taxa teve como maior e menor valores, respectivamente, 28,20% e 7,90%. No que se refere aos resultados indeterminados, temos que dois artigos^{25,18} não abordaram essa visão e, dos que analisaram tal variável, têm-se índices que variam de 0,7% a 6,7% (Tabela 4).

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

Autores, Ano	Método Diagnóstico para LTBI	Método IGRA	Prevalência de LTBI (IGRA)	Porcentagem de resultados indeterminados
Aldabbagh ¹⁷ et al, 2022	IGRA	NR	13%	4%
Stroh ²¹ et al, 2021	IGRA (e PT para 2 pacientes)	NR	27%	67%
Reynolds ²⁵ et al, 2021	IGRA	QuantiFERON	3,57%	NR
Abdelwahab ²⁴ et al, 2021	IGRA	QuantiFERON	25%	12,50%
Tamura ¹⁹ et al, 2020	IGRA	T-SPOT.TB	15,10%	5,7%
Bettelli ²⁰ et al, 2020	IGRA	QuantiFERON	7,90%	9,9%
Galindo ²³ et al, 2019	IGRA	QuantiFERON	14,10%	0,7%
Fan ²² et al, 2014	IGRA	QuantiFERON	28,20%	8,8%
Qin ¹⁸ et al, 2013	PT e IGRA	T-SPOT.TB	11,57%	NR

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática objetivou analisar a performance do ensaio de liberação do interferon- γ para diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes oncológicos a partir de estudos observacionais originais dos tipos transversal, coorte retrospectiva e coorte prospectiva. Nesse contexto, foram selecionados nove estudos, totalizando uma amostra de 3.337 indivíduos de diversos países e com múltiplas condições clínicas passíveis de inclusão no estudo, sendo predominante o sexo masculino e a presença de tumor sólido nesse resultado. Apesar de a maior parte dos estudos não abordarem os fatores de proteção e de risco em sua totalidade, a maior discriminou o método IGRA utilizado, sendo o QuantiFERON o principal.

O trabalho conduzido por Rodriguez²⁶, em que a amostra foi de pacientes oncológicos com graus variáveis de imunossupressão, apoia alguns achados da presente revisão. Segundo ele, o T-SPOT.TB, IGRA utilizado na sua investigação, não foi afetado pela imunossupressão nem pelos novos anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. Ele também mostrou bom desempenho em pacientes com baixa contagem de células T helper no sangue periférico. Esses dois dados, assim, reforçam a confiabilidade da performance do IGRA nos estudos de Qin¹⁸ e Tamura¹⁹. Contudo, Rodriguez²⁶ expõe como os resultados indeterminados não são um problema para o T-SPOT.TB, diferentemente do que ocorre com o QuantiFERON, algo que questiona a credibilidade das porcentagens descritas pelos cinco estudos deste trabalho em que o QuantiFERON figura como método diagnóstico.

Um estudo feito por Richeldi²⁷, que teve como foco pacientes em imunossupressão, dentre estes, pacientes como neoplasias hematológicas, aprofunda o questionamento iniciado por Rodriguez²⁶. Neste, inicialmente, foi exposta a maior chance de falsos-negativos por conta da imunossupressão presente nos participantes, bem como a maior chance de falsos-positivos devido à vacinação por Bacilo Calmette-Guérin (vacina BCG), fatores esses que, de certa forma, interferiram nos achados dessa revisão, visto que alguns estudos relataram a uso da vacina BCG em parte da amostra como fator de proteção, enquanto outros realizaram os testes com os pacientes submetidos à terapia imunossupressora. Além disso, a amostra de pacientes com malignidades hematológicas foi submetida a três testes para averiguar a infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, sendo eles o QuantiFERON, o T-SPOT.TB e

a prova tuberculínea. Após análise dos testes, Richeldi²⁷ percebeu que 87,5% dos resultados indeterminados pelo QuantiFERON, foram classificados como “negativo” pelos outros dois métodos. Esse se torna outro ponto de contradição em relação à essa revisão, visto que, por o método QuantiFERON ser o predominante nos artigos selecionados, pode haver uma chance de grande parte dos resultados indeterminados apresentados sejam, na verdade, negativos, mesmo que a taxa de concordância diagnóstica entre os dois métodos IGRA tenha sido de 85,4%. Isso é algo explicado no artigo de Richeldi²⁷, que reforça a maior vulnerabilidade do QuantiFERON à imunossupressão.

Le²⁸ reforça os pontos discutidos no trabalho de Richeldi²⁷ ao abordar os fatores de risco para redução da sensibilidade do IGRA ao *Mycobacterium tuberculosis*. Um desses componentes é a infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida que, devido à intensa imunossupressão causada, aumenta a chance de resultados falsos-negativos e indeterminados, tornando esse quadro similar ao que ocorre com os pacientes oncológicos. Além disso, Le²⁸ traz a idade como fator de risco para resultados falsos-negativos, algo que contradiz os resultados expostos nessa revisão, uma vez que o estudo de Tamura¹⁹, que apresentou a maior média de idade entre os participantes, não foi o que possuía maior proporção de resultados negativos, permitindo, assim, que as porcentagens descritas para prevalência de LTBI e de resultados indeterminados estejam possivelmente mascaradas.

Associado aos achados descritos por Richeldi²⁷ e Le²⁸, Gamsky²⁹ reflete sobre como o IGRA, ao mesmo tempo, possui alta sensibilidade e baixa especificidade, sendo, este, um problema, uma vez que, em áreas com baixa prevalência de tuberculose, os resultados positivos tendem a ser, na verdade, falsos-positivos e, por isso, é recomendado a descontinuação do uso do QuantiFERON para diagnóstico de LTBI em regiões de baixa prevalência. Este é um ponto de discordância do presente trabalho, visto que a maioria dos países onde os estudos selecionados foram realizados são áreas de baixa frequência de tuberculose, algo que aumenta a chance dos achados relacionados a tais artigos serem falsos-positivos.

O presente estudo apresentou, como maior limitação a população alvo, uma vez que, nos mecanismos de busca, ao trazer os descritores relacionados aos pacientes oncológicos, houve uma queda brusca na quantidade de artigos encontrados. Isso, conseqüentemente, interferiu no número de estudos selecionados pelo protocolo

PRISMA e pelo STROBE limitando, assim, o escopo de investigação desse trabalho. Além disso, existe uma grande chance deste artigo incurtir em viés de seleção, uma vez que os países de origem das fontes utilizadas são locais onde a Tuberculose não é uma doença de alta prevalência, algo que, como foi tratado nessa seção, interfere nos resultados encontrados. Por fim, é importante salientar que a restrição de público dificultou a localização de fontes para embasamento deste segmento do trabalho, fazendo-se necessário o uso de artigos com população HIV positiva, ou seja, que, assim como os pacientes oncológicos, também convive com imunossupressão, e trabalhos que avaliassem os pormenores do método IGRA, mas que não analisassem uma amostra tão específica.

7 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, conclui-se que a performance do ensaio de liberação interferon-gama para diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes oncológicos é razoável em regiões endêmicas de Tuberculose, se tornando parte essencial da investigação devido a sua alta sensibilidade. No entanto, é necessário maior cautela ao utilizá-lo em locais com baixa prevalência da doença, uma vez que há maior risco para resultados falso-negativos e falso-positivos.

8 REFERÊNCIAS

- (1) Pan American Health Organization [homepage na internet]. Tuberculosis [acesso em 04 set 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/tuberculosis>;
- (2) Pan American Health Organization [homepage na internet]. World Tuberculosis Day 2022 [acesso em 04 set 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/tuberculosis>
- (3) Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. Champion EW, editor. New England Journal of Medicine. 2015 maio 28 ; 372(22):2127–35
- (4) Anastasopoulou A, Ziogas DC, Samarkos M, Kirkwood JM, Gogas H. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: current evidence and clinical practice recommendations. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2019 set 04;7(1)
- (5) Chee CBE, Reves R, Zhang Y, Belknap R. Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. Respirology. 14 de jun. de 2008; 23(10):893–900.
- (6) Stroh GR, Peikert T, Escalante P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2021 maio 26;
- (7) Focaccia R, editor científico. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu. 2015.
- (8) Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019.
- (9) Borges VF, Teixeira EC. Efeito da Tuberculose Sobre os Rendimentos do Trabalho no Brasil. RDE - Revista de Desenvolvimento Econômico. 2020;2(46)
- (10) Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Imunizações e Departamento de Infectologia. Calendário de Vacinação da SBP. São Paulo (SP): Departamento de Imunizações e Departamento de Infectologia; 2018.
- (11) Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Notificação compulsória [texto da internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde [citado 2022 out 26]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/svs/notificacao-compulsoria>
- (12) 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; 2018.
- (13) Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. The Journal of Clinical Investigation [Internet]. 2021 Feb 1;131(3).
- (14) Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
- (15) Doan TN, Eisen DP, Rose MT, Slack A, Stearnes G, McBryde ES. Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection: A latent-class analysis. Gao L, editor. PLOS ONE. 2017 nov 28;12(11):e0188631.
- (16) Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- γ Release Assays in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection among Immunocompromised Adults. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013 ago 15;188(4):422–31.

- (17) Aldabbagh MA, Asma Abughasham, Ghaday Alansari, Suaad Bougis, Ealaf Melibari, Alhatmi N, et al. The Prevalence of Mycobacterium tuberculosis Infection Among Cancer Patients Receiving Chemotherapy in a Tertiary Care Center. 2022 Nov 30;
- (18) Qin LL, Wang QR, Wang Q, Yao H, Wen LJ, Wu LL, et al. T-SPOT.TB for Detection of Tuberculosis Infection among Hematological Malignancy Patients and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013 Dec 31;14(12):7415–9.
- (19) Tamura A, Fukami T, Hebisawa A, Takahashi F. Recent trends in the incidence of latent tuberculosis infection in Japanese patients with lung cancer: A small retrospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020 Mar;26(3):315–7.
- (20) Bettelli F, Giusti D, Morselli M, Elisabetta Colaci, Nasillo V, Pioli V, et al. Epidemiology and clinical outcomes of latent tuberculosis infection in adults affected with acute leukemia or aplastic anemia: a retrospective single-center study. 2020 Jul 23;99(9):2201–3.
- (21) Stroh GR, Peikert T, Escalante P. Active and latent tuberculosis infections in patients treated with immune checkpoint inhibitors in a non-endemic tuberculosis area. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2021 Mar 26;
- (22) Fan WC, Ting WY, Lee MC, Huang SF, Chiu CH, Lai SL, et al. Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients – A multicenter prospective observational study. *Lung Cancer*. 2014 Sep;85(3):472–8.
- (23) Galindo J, Galeano A, Suarez-Zamora DA, Ana Milena Callejas, Mónica Patricia Caicedo-Verástegui, Darío Londoño, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB and tuberculin skin test for detection of latent tuberculosis infection in cancer patients in a developing country. 2019 Oct 1;5(4):00258-2018.
- (24) Abdelwahab HW, Elmaria MO, Abdelghany DA, Akl FM, Shehta M, ELnagar RM, et al. Screening of latent TB infection in patients with recently diagnosed bronchogenic carcinoma. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2020 Dec 29;29(3):208–13.
- (25) Reynolds G, Haeusler G, Slavin MA, Teh B, Thursky K. Latent infection screening and prevalence in cancer patients born outside of Australia: a universal versus risk-based approach? *Supportive Care in Cancer*. 2021 Mar 24;29(11):6193–200.
- (26) Rodriguez G, Safdar A. Impact of cytotoxic and targeted antineoplastic drugs on the validity of the mitogen-induced interferon-gamma release assay for latent tuberculosis infection: Results of a prospective trial at a comprehensive cancer center. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2013 Oct 10;46(1):52–7.
- (27) Richeldi L, Losi M, D’Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of Tests for Latent Tuberculosis in Different Groups of Immunocompromised Patients. *Chest* [Internet]. 2009 Jul;136(1):198–204. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369209604232>
- (28) Le T, Luu Thi Lien, Kobayashi N, Takuro Shimbo, Sakurada S, Pham Huu Thuong, et al. Analysis of Factors Lowering Sensitivity of Interferon- γ Release Assay for Tuberculosis. *PLOS ONE*. 2011 Aug 19;6(8):e23806–6.
- (29) Gamsky TE, Lum T, Hung-Fan M, Green JA. Cumulative False-Positive QuantiFERON-TB Interferon- γ Release Assay Results. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016 May;13(5):660–5.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO A

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location when 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 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.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location when item is reported
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 characteristics	17	Cite each included study and present its 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 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.	

9.2 ANEXO B

	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 selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants		
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed		

		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case		
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	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding		
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions		
		(c) Explain how missing data were addressed		
		(d) Cohort study—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy		
		(e) Describe any sensitivity analyses		
Results				
Participants	13*	(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		

		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information 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	1 7	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	1 8	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	1 9	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	2 0	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations,

multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence

Generalisability	2 1	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
------------------	--------	---

Other information

Funding	2 2	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
---------	--------	---

Fonte: von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Bull World Health Organ. 2007 Nov;85(11):867-72. PMID: 18038077