

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

ANDRESSA MARTINS DE OLIVEIRA

GEOVANA RIBEIRO CORDEIRO DA SILVA

SOFIA SOUZA COUTO

**TUBERCULOSE PULMONAR E LATENTE EM PACIENTES COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL NA AMÉRICA LATINA: REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS FATORES ASSOCIADOS**

Orientadora: Dr^a Livia Maria Lindoso Lima

GOIÂNIA - GO

2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Andressa Martins de Oliveira, Geovana Ribeiro Cordeiro da Silva e Sofia Souza Couto.

Título do trabalho: Tuberculose pulmonar e latente em pacientes com doença inflamatória intestinal na América Latina: revisão sistemática dos fatores associados.

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Livia Maria Lindoso Lima, Professora do Magistério Superior**, em 16/06/2026, às 12:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sofia Souza Couto, Discente**, em 16/06/2026, às 14:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Geovana Ribeiro Cordeiro Da Silva, Discente**, em 16/06/2026, às 15:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andressa Martins De Oliveira, Discente**, em 17/06/2026, às 07:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6224282** e o código CRC **AB36359E**.

Referência: Processo nº 23070.026439/2026-81

SEI nº 6224282

ANDRESSA MARTINS DE OLIVEIRA
GEOVANA RIBEIRO CORDEIRO DA SILVA

SOFIA SOUZA COUTO

**TUBERCULOSE PULMONAR E LATENTE EM PACIENTES COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL NA AMÉRICA LATINA: REVISÃO SISTEMÁTICA
DOS FATORES ASSOCIADOS**

Trabalho de Curso a ser apresentado como
requisito para a disciplina Trabalho de Curso V,
do curso de Medicina da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal de Goiás.

Orientadora: Dr^a Livia Maria Lindoso Lima

GOIÂNIA – GO

2026

OLIVEIRA, ANDRESSA MARTINS DE

TUBERCULOSE PULMONAR E LATENTE EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL NA AMÉRICA LATINA: REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES ASSOCIADOS [MANUSCRITO] / ANDRESSA MARTINS DE OLIVEIRA, GEOVANA RIBEIRO CORDEIRO DA SILVA, SOFIA SOUZA COUTO. - 2026.

XLVIII, 48 f.: 2026

Orientadora: Prof(a). Dra. Livia Maria Lindoso Lima

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Medicina, Goiânia, 2026.

Inclui: siglas, tabelas.

1. Tuberculose. 2. Infecção Latente por Tuberculose. 3. Doenças Inflamatórias Intestinais. 4. Doença de Crohn. 5. Retocolite Ulcerativa.
I. SILVA, GEOVANA RIBEIRO CORDEIRO DA. II. COUTO, SOFIA SOUZA. III. Lima, Livia Maria Lindoso, orient. IV. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao décimo primeiro dia do mês de junho do ano de dois mil e vinte e seis iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Tuberculose pulmonar e latente em pacientes com doença inflamatória intestinal na América Latina: revisão sistemática dos fatores associados”, de autoria de Andressa Martins de Oliveira, Geovana Ribeiro Cordeiro da Silva e Sofia Souza Couto, do curso de Medicina, da Faculdade de Medicina da UFG. Os trabalhos foram instalados pela Profa. Livia Maria Lindoso Lima (FM/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Prof. Joffre Rezende Filho (FM/UFG) e Prof. Antônio Rubens Alvarenga (FM/UFG). Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição dos estudantes. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10 (dez), tendo sido o TCC considerado informe se foi aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Livia Maria Lindoso Lima, Professora do Magistério Superior**, em 11/06/2026, às 20:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Joffre Rezende Filho, Professor do Magistério Superior**, em 12/06/2026, às 13:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Rubens Alvarenga, Professor do Magistério Superior**, em 16/06/2026, às 15:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6224281** e o código CRC **97EA136A**.

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-TNF – agentes imunobiológicos inibidores do fator de necrose tumoral alfa, utilizados no tratamento de doenças inflamatórias imunomediadas.

BCG – bacilo de Calmette-Guérin.

DC – Doença de Crohn.

DII – Doenças Inflamatórias Intestinais.

IGRA – *Interferon Gamma Release Assay*; teste imunológico utilizado no rastreamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

ILTB – infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

OR – *odds ratio* (razão de chances).

PPD – *Purified Protein Derivative*; teste tuberculínico utilizado para rastreamento da infecção latente por tuberculose.

RCU – Retocolite Ulcerativa.

RR – risco relativo.

SD – desvio padrão.

TB – tuberculose.

TNF- α – fator de necrose tumoral alfa.

TRM-TB – teste rápido molecular para tuberculose.

RESUMO

A tuberculose (TB) permanece como importante problema de saúde pública na América Latina, especialmente em indivíduos imunossuprimidos. Pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), incluindo doença de Crohn e retocolite ulcerativa, frequentemente necessitam de terapias imunossupressoras e imunobiológicas, particularmente agentes anti-TNF, que podem aumentar o risco de reativação da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* e do desenvolvimento de tuberculose ativa. O objetivo deste estudo foi analisar a ocorrência de tuberculose pulmonar ativa e latente em pacientes com DII submetidos a essas terapias, bem como identificar os principais fatores associados ao seu desenvolvimento na América Latina. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025. Foram selecionados seis estudos, abrangendo coortes, estudos observacionais, estudo caso-controle e relatos de caso. Os resultados evidenciaram associação consistente entre o uso de agentes anti-TNF, especialmente infliximabe e adalimumabe, e maior risco de tuberculose. O uso concomitante de imunossupressores, maior tempo de exposição às terapias biológicas, sexo masculino, exposição ocupacional e residência em regiões endêmicas também foram identificados como fatores de risco relevantes. Além disso, observou-se que limitações nos métodos de rastreamento podem contribuir para casos de tuberculose ativa mesmo após triagem inicial negativa. Conclui-se que o rastreamento rigoroso da tuberculose latente e o monitoramento contínuo durante o tratamento imunobiológico são fundamentais para reduzir o risco de infecção nessa população.

Palavras-chave: Tuberculose; Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa; Anti-TNF; Imunossupressão.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) remains a significant public health problem in Latin America, especially in immunocompromised individuals. Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, frequently require immunosuppressive and immunobiological therapies, particularly anti-TNF agents, which can increase the risk of reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection and the development of active tuberculosis. The aim of this study was to analyze the occurrence of active and latent pulmonary tuberculosis in IBD patients undergoing these therapies, as well as to identify the main factors associated with its development in Latin America. This is a systematic literature review conducted in the PubMed/MEDLINE, SciELO, and LILACS databases, including studies published between 2015 and 2025. Six studies were selected, encompassing cohorts, observational studies, case-control studies, and case reports. The results showed a consistent association between the use of anti-TNF agents, especially infliximab and adalimumab, and a higher risk of tuberculosis. Concomitant use of immunosuppressants, longer exposure time to biological therapies, male sex, occupational exposure, and residence in endemic regions were also identified as relevant risk factors. Furthermore, limitations in screening methods were observed, which may contribute to cases of active tuberculosis even after an initial negative screening. It is concluded that rigorous screening for latent tuberculosis and continuous monitoring during immunobiological treatment are fundamental to reducing the risk of infection in this population.

Keywords: Tuberculosis; Inflammatory Bowel Disease; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Anti-TNF; Immunosuppression.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. OBJETIVOS.....	19
2.1 Objetivo geral.....	19
2.2 Objetivos Específicos.....	19
3. METODOLOGIA.....	21
3.1 Formulação da questão de pesquisa.....	21
3.2 Estratégia de busca.....	21
3.3 Processo de seleção dos estudos.....	23
3.4 Extração e análise dos dados.....	24
3.5 Aspectos metodológicos complementares.....	25
4. RESULTADOS.....	27
4.1 Caracterização dos resultados.....	31
4.2 Tuberculose latente em pacientes com DII.....	33
4.3 Tuberculose pulmonar ativa.....	34
4.4 Principais fatores de risco associados à reativação da tuberculose pulmonar.....	36
5. DISCUSSÃO.....	39
6. CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada por micobactérias pertencentes ao complexo *Mycobacterium tuberculosis*, sendo *M. tuberculosis* a principal espécie de relevância em saúde pública. A transmissão ocorre predominantemente por via aérea, por meio da inalação de aerossóis contendo bacilos eliminados por indivíduos com tuberculose pulmonar ou laríngea ativa. Trata-se de uma enfermidade de grande impacto global, especialmente em países de média e baixa renda, incluindo aqueles da América Latina, onde se concentra parcela significativa dos casos.

Após a exposição ao bacilo, estima-se que cerca de 30% dos indivíduos possam se infectar, a depender de fatores como intensidade da exposição, condições ambientais e resposta imunológica do hospedeiro. Na maioria dos casos, o sistema imune é capaz de conter a multiplicação bacteriana, estabelecendo um estado de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), no qual o indivíduo permanece assintomático e não transmite a doença. Apesar disso, a ILTB constitui importante reservatório da tuberculose, uma vez que pode evoluir para doença ativa ao longo da vida, especialmente em situações de comprometimento imunológico. Atualmente, estima-se que cerca de 23% da população mundial, correspondendo a aproximadamente 1,7 bilhão de indivíduos, apresente infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Houben; Dodd, 2016).

O risco de progressão da infecção latente para tuberculose ativa está diretamente relacionado à integridade do sistema imunológico. Entre os principais fatores associados a essa progressão destacam-se a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, extremos de idade, presença de comorbidades e o uso de terapias imunossupressoras. Nesse contexto, indivíduos em uso de corticosteróides ou agentes imunobiológicos, como os inibidores do fator de necrose tumoral alfa, apresentam risco significativamente aumentado de reativação da infecção latente, sendo considerados grupo prioritário para rastreamento e tratamento preventivo (Cury et al., 2024; Fortes et al., 2020).

O diagnóstico da tuberculose pulmonar baseia-se na associação de achados clínicos, radiológicos e laboratoriais. A baciloscopia do escarro permanece como método amplamente utilizado, especialmente em cenários de maior endemicidade, enquanto testes moleculares,

como o teste rápido molecular para tuberculose, apresentam maior sensibilidade e permitem a detecção precoce da doença. Métodos de imagem, como a radiografia de tórax, são fundamentais na avaliação inicial e no acompanhamento dos pacientes, sendo a tomografia computadorizada indicada em situações específicas, particularmente em indivíduos imunossuprimidos (Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil Ministério da Saúde, 2024).

As doenças inflamatórias intestinais (DII) constituem um grupo de afecções crônicas, imunomediadas, caracterizadas por inflamação recorrente do trato gastrointestinal, sendo representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU). A etiologia dessas doenças é multifatorial, envolvendo interação entre predisposição genética, fatores ambientais, microbiota intestinal e resposta imunológica desregulada (Silva et al., 2021; Fortes et al., 2020).

A DC pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, da boca ao ânus, apresentando padrão descontínuo e inflamação transmural, enquanto a RCU restringe-se ao cólon e reto, com inflamação contínua limitada à mucosa. A Classificação de Montreal é utilizada para caracterizar fenotipicamente as DII, contribuindo para melhor definição do prognóstico e da escolha terapêutica. Na DC, essa classificação considera a idade ao diagnóstico, a localização da doença e o comportamento inflamatório, se estenosante ou penetrante, além da presença ou ausência de doença perianal. Já na RCU, a classificação baseia-se na extensão do acometimento colônico, sendo dividida em proctite, colite esquerda e pancolite. Essa padronização permite maior uniformidade na avaliação clínica e na comparação entre estudos, sendo amplamente adotada tanto em pesquisas quanto na prática clínica.

Embora tradicionalmente mais prevalentes em países desenvolvidos, as DII vêm apresentando aumento progressivo de incidência em países em desenvolvimento, como os latinoamericanos, fenômeno esse possivelmente relacionado à ocidentalização dos hábitos de vida, às alterações dietéticas e aos fatores ambientais (Silva et al., 2021). O tratamento dessas doenças envolve desde o uso de anti-inflamatórios e imunossuppressores até terapias biológicas, que promovem melhora clínica significativa e cicatrização mucosa. No entanto, assim como observado em outras doenças crônicas imunomediadas, incluindo condições

sistêmicas e renais, a terapia anti-TNF α no manejo de doenças inflamatórias imunomediadas melhorou o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, observou-se aumento do risco de infecções como consequência, incluindo a tuberculose” (Fortes et al., 2020).

Tendo em vista que a América Latina concentra parcela significativa dos casos globais de tuberculose, e do aumento progressivo da incidência de doenças inflamatórias intestinais em países em transição demográfica, torna-se relevante avaliar a interseção entre essas condições. Apesar da relevância clínica da associação entre DII, imunossupressão e tuberculose, ainda há escassez de evidências sistematizadas que descrevam os principais fatores associados ao desenvolvimento de tuberculose latente e pulmonar nessa população na América Latina. Nesse contexto, a presente revisão sistemática justifica-se pela necessidade de reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis, permitindo a comparação entre cenários epidemiológicos distintos e contribuindo para o aprimoramento das estratégias de rastreamento, prevenção e manejo clínico nessas populações.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a ocorrência de tuberculose pulmonar ativa em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal submetidos ao uso de terapias imunossupressoras e biológicas, especialmente agentes anti-TNF, bem como os principais fatores associados à reativação da tuberculose latente.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar a frequência de tuberculose latente e tuberculose pulmonar ativa em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal descritos nos estudos incluídos;
- Elencar os principais agentes imunobiológicos e imunossupressores associados ao desenvolvimento de tuberculose em pacientes com DII;
- Observar os principais fatores clínicos e epidemiológicos associados ao desenvolvimento de tuberculose pulmonar ativa;
- Avaliar a relação entre o uso prolongado de terapias anti-TNF e a ocorrência de tuberculose em pacientes com DII;
- Identificar os métodos de rastreamento utilizados para investigação de tuberculose latente antes do início da terapia imunobiológica.

3. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de identificar, analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre a reativação da tuberculose latente e desenvolvimento de tuberculose pulmonar ativa em pacientes com Doença inflamatória intestinal (DII) na América Latina. A condução do estudo seguiu princípios metodológicos que garantem rigor, transparência e reprodutibilidade. Após essa etapa foram obtidos 46 artigos, sendo 24 na bases Pubmed, 8 artigos no Scielo e 14 Lilacs (Figura 1)

3.1 Formulação da questão de pesquisa

A questão norteadora foi formulada a partir da estratégia PEO (População, Exposição e Desfecho). A População compreendeu pacientes adultos, maiores de 18 anos, com diagnóstico confirmado de Doença de Crohn (DC) ou retocolite ulcerativa (RCU). A Exposição correspondeu ao uso de terapias imunossupressoras e biológicas, especialmente agentes anti-TNF. O Desfecho analisado foi o desenvolvimento de tuberculose pulmonar ativa em pacientes com Doença inflamatória intestinal (DII), bem como os principais fatores associados à reativação da tuberculose latente durante a imunossupressão.

3.2 Estratégia de busca

- Bases de dados

A busca foi realizada nas seguintes bases eletrônicas:

-PubMed/MEDLINE

-SciELO

-LILACS

A escolha dessas bases se justifica pela ampla cobertura da literatura biomédica, especialmente em estudos realizados na América Latina.

- Estratégia de busca

Foram utilizados descritores controlados dos vocabulários MeSH e DeCS, combinados com operadores booleanos: ((Tuberculosis) AND (((Inflammatory Bowel Diseases) OR

((Crohn Disease)) OR (Colitis, Ulcerative))) AND (((((((((((((((((((((((Latin America) OR (Brazil)) OR (Chile)) OR (Argentina)) OR (Uruguay)) OR (Ecuador)) OR (Mexico)) OR (cuba)) OR (Bolivia)) OR (Venezuela)) OR (Paraguay)) OR (Colombia)) OR (Costa Rica)) OR (Peru)) OR (El Salvador)) OR (Guatemala)) OR (Haiti)) OR (Honduras)) OR (Nicaragua)) OR (Panama)) OR (Dominican Republic)) OR (Jamaica)) OR (Belize)) OR (Guiana))

Os termos podem ser adaptados conforme as especificidades de cada base.

- Critérios de elegibilidade

Foram aplicados filtros para presença dos descritores no título e resumo, data da publicação entre 2015 e 2025, idiomas português, inglês e espanhol, estudos originais, além da disponibilidade de texto completo gratuito nas bases selecionadas.

- Critérios de inclusão:

- Estudos originais (coortes, caso-controle, transversais e relato de caso)
- População com diagnóstico de DII (Crohn ou RCU)
- Estudos que avaliem tuberculose latente ou ativa pulmonar
- Realizados em países da América Latina
- População com idade igual ou superior a 18 anos
- Publicados nos últimos 10 anos
- Idiomas: português, inglês ou espanhol
- Texto completo disponível gratuitamente

- Critérios de exclusão:

- Estudos com população pediátrica
- Revisões, editoriais e cartas

- Estudos fora da América Latina
- Trabalhos sem dados relevantes sobre tuberculose
- Em outros idiomas
- Sem texto completo disponível
- TB extrapulmonar

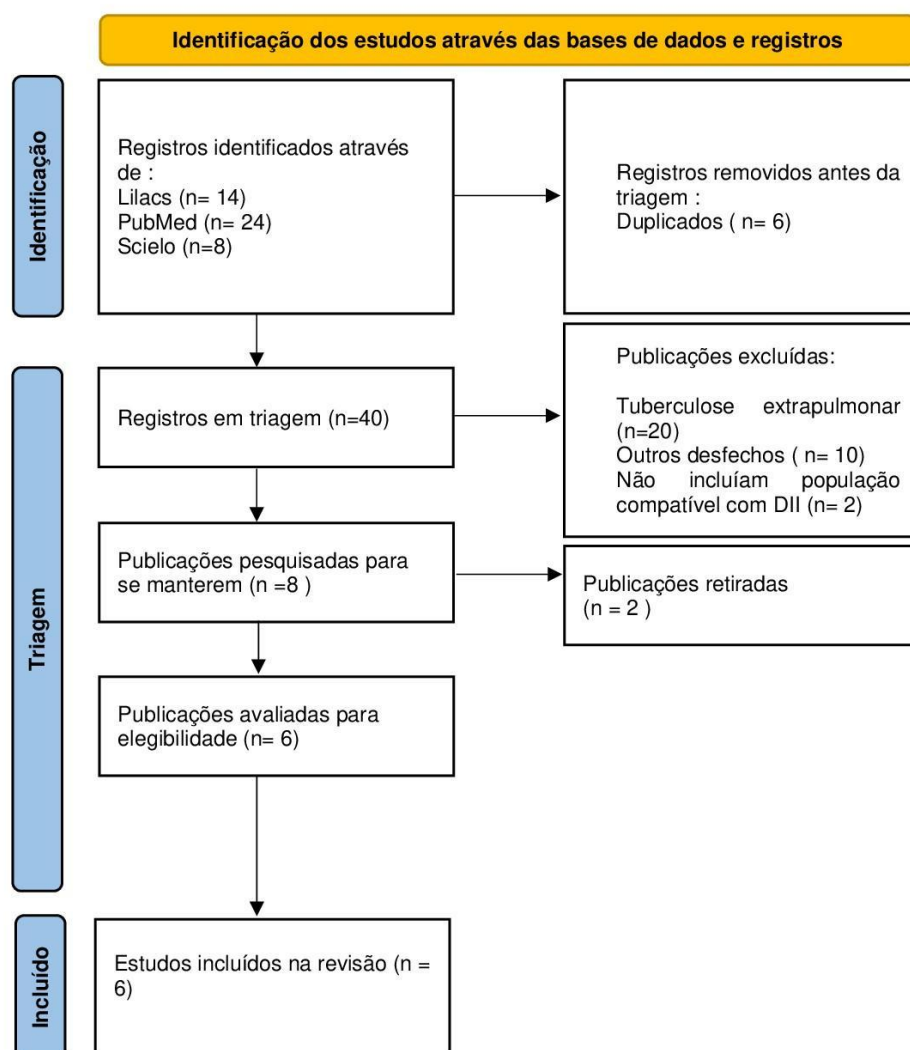
3.3 Processo de seleção dos estudos

A seleção foi realizada em duas etapas:

1. Triagem de títulos e resumos
2. Leitura do texto completo

Dois revisores independentes realizaram a seleção dos estudos. Em caso de divergência, foi realizado consenso ou consulta a um terceiro avaliador. O processo está descrito por meio de um fluxograma (modelo PRISMA):

Figura 1: Fluxograma de seleção e análise de artigos do estudo



Fonte: autoria própria.

3.4 Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada por meio de um formulário padronizado (Microsoft Excel), desenvolvido especificamente para este estudo, incluindo: título, autor/ano, modelo de estudo, número de pacientes, fenótipo da DII, faixa etária, sexo, país de origem, presença de TB latente, presença de TB pulmonar e fatores de risco para TB. Os dados extraídos foram

inicialmente analisados de forma descritiva, com apresentação de frequências e características gerais dos estudos incluídos. Complementarmente, foi realizada síntese qualitativa em formato narrativo, de forma a destacar os principais achados, limitações identificadas na literatura e implicações diretas para a prática clínica.

3.5 Aspectos metodológicos complementares

- Gerenciamento de dados

O gerenciamento de referências bibliográficas foi conduzido através do Mendeley, enquanto a organização e análise dos dados foi realizada por meio do software Microsoft Excel. Todo o processo de seleção e extração foi documentado para garantir transparência e reprodutibilidade dos processos adotados.

Os dados serão analisados de forma:

-Descritiva (quantitativa): frequências e prevalência

-Qualitativa (narrativa): interpretação dos achados

Os resultados estão apresentados em tabelas e discutidos conforme a literatura.

- Considerações éticas

Por se tratar de um estudo baseado exclusivamente em dados de domínio público disponíveis na literatura científica, não foi necessária submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Todas as fontes foram devidamente citadas, de forma a manter rígido respeito aos direitos autorais e padrões éticos de publicação científica.

4. RESULTADOS

Foram incluídos seis estudos na presente revisão sistemática, publicados entre 2020 e 2024, abrangendo estudos observacionais retrospectivos, estudos de coorte, estudo caso-controle e relatos de caso. Os trabalhos analisaram a relação entre doenças inflamatórias intestinais (DII), Doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), a presença de tuberculose (TB) latente e o desenvolvimento da TB ativa pulmonar em pacientes submetidos a terapias imunossupressoras, principalmente agentes anti-TNF.

Os estudos incluídos foram conduzidos predominantemente em países latino-americanos, especialmente no Brasil (região considerada endêmica para tuberculose), com cinco artigos provenientes desse país e um de Cuba. As amostras variaram entre relatos de caso com apenas um paciente até estudos observacionais envolvendo mais de 300 indivíduos com DII. Os trabalhos incluíram pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa, adultos de ambos os sexos, submetidos principalmente ao uso de terapias imunossupressoras e agentes anti-TNF.

Os principais achados identificados envolveram a associação entre o uso de anti-TNF, a presença de TB latente e o aumento do risco de tuberculose ativa, o impacto do tempo de exposição aos imunobiológicos, a influência da imunossupressão combinada, outros fatores de risco que poderiam estar associados e as limitações dos métodos de rastreamento da TB.

Quadro 1 - Resumo dos artigos utilizados segundo o título/autor/ano, modelo de estudo, amostra de estudo, fenótipo da DII, faixa etária.

Título/Autor/Ano	Modelo de estudo	Amostra do estudo	Fenótipo da DII	Faixa Etária
Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. Flora Maria Lorenzo	Estudo observacional retrospectivo do tipo Coorte	301	DC e RCU (186)	45,8 (±15,0)

Fortes et al. (2020)				
Latent tuberculosis in patients with Crohn's disease in a university hospital in Northeastern Brazil: a retrospective study. Ivone Venâncio de Melo et al. (2024)	Estudo observacional retrospectivo do tipo transversal descritivo	235	DC	34,47 (32,66-36,28)
Rate of Infection (Tuberculosis) in Brazilians IBD Private Patients: Follow-up 15 Years Didia B. Cury et al. (2023)	Estudo observacional retrospectivo do tipo transversal descritivo	329	DC (212) e UC	33.61±13.95
Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case-control study. Azevedo et al. (2023)	Estudo retrospectivo de caso-controle	População: 1760 Amostra: 152 (Casos: 96; controle: 56)	DC (Casos: 31; controle: 93) e RCU (casos: 7 ; controle: 21)	39.5 (30.8; 56.3)
Infliximab-associated pulmonary tuberculosis: regarding the first case reported in Cuba. González-Díaz D et al. (2020)	Relato de caso	1	RCU	31 anos
Pulmonary Tuberculosis After	Relato de caso	1	DC	38 anos

Therapy with Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) for Crohn Disease: A Case Report. Cardoso da silva et al. (2021)				
---	--	--	--	--

Fonte: autoria própria

Quadro 2 - Resumo dos artigos utilizados segundo título/autor/ano, sexo, país de origem, TB latente, TB pulmonar, fatores de risco para TB.

Título, Autor, Ano	Sexo	País de origem	TB Latente	TB Pulmonar	Fatores de Risco para TB
Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. Flora Maria Lorenzo Fortes et al. (2020)	Masculino e Feminino (188)	Brasil	20	6 (8 pacientes com Tb ativa no total, 6 com a forma pulmonar)	Tuberculose latente, uso de bloqueadores de TNF alfa, associado ou não à azatioprina
Latent tuberculosis in patients with Crohn's disease in a university hospital in Northeastern Brazil: a retrospective study. Ivone Venâncio de Melo et al. (2024)	Masculino (132) e Feminino	Brasil	15	5	Imunossuppressores e terapias anti-TNF, Doença inflamatória intestinal (especialmente Crohn), Imunossupressão

					associada ao tratamento da doença, Contato prévio com pacientes com TB, Condições ambientais e estilo de vida urbana
Rate of Infection (Tuberculosis) in Brazilians IBD Private Patients: Follow-up 15 Years Didia B. Cury et al. (2023)	Masculino (138) e Feminino	Brasil	28	13	Sexo masculino, trabalhadores de locais fechados e com maior tempo de tratamento com anti-TNF
Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients: a case-control study. Azevedo et al. (2023)	Masculino (96) e Feminino	Brasil	Não informado	Casos: 13; controle: 0	Uso de anti-TNF (OR $\approx 3,36$), Idade mais avançada no diagnóstico de DII e uso de imunossuppressores
Infliximab-associated	Feminino	Cuba	0	1	Anti-TNF

pulmonary tuberculosis: regarding the first case reported in Cuba. González-Díaz D et al. (2020)					(infliximab), imunossupress ão associada possível TB latente não rastreada, vivendo em área endêmica
Pulmonary Tuberculosis After Therapy with Anti- Tumor Necrosis Factor (TNF) for Crohn Disease: A Case Report. Cardoso da silva et al. (2021)	Masculino	Brasil			Uso de anti-TNF (adalimumabe) Uso prévio de imunossupress ores (azatioprina + corticoide) Risco ocupacional (trabalha em penitenciária 1 com esgoto

Fonte: autoria própria

4.1 Caracterização dos resultados

Os estudos selecionados apresentaram diferentes delineamentos metodológicos, predominando estudos observacionais retrospectivos. Entre os trabalhos incluídos, foram identificados estudos de coorte, estudos transversais descritivos, estudo caso-controle e relatos de caso.

Fortes et al. (2020) realizaram um estudo observacional retrospectivo do tipo coorte com 301 pacientes diagnosticados com DII, predominantemente do sexo feminino (188). Dentre esses pacientes, 115 apresentavam doença de Crohn e 186, retocolite ulcerativa. A idade média $\pm$ DP foi de $45,8 \pm 15,0$ anos. O estudo foi conduzido em Salvador, Bahia, área endêmica para tuberculose, e avaliou principalmente o impacto do uso de terapias anti-TNF sobre o desenvolvimento de tuberculose ativa. Foi utilizado um questionário padronizado para cada paciente, por meio de entrevistas diretas e revisão de prontuários médicos. Os pacientes foram rastreados para tuberculose latente antes do início da terapia imunossupressora ou imunobiológica (Fortes et al., 2020)

Melo et al. (2024) conduziram um estudo observacional retrospectivo, transversal e descritivo. Foram analisados 235 prontuários de pacientes com doença de Crohn submetidos a acompanhamento clínico no Hospital Universitário do Piauí durante o período do estudo. Entre os pacientes incluídos, a maioria era do sexo masculino, correspondendo a 132 (56,4%) indivíduos, com idade média de 42,8 anos, predominantemente na faixa etária de 20 a 59 anos (Melo et al, 2024). Os autores investigaram especificamente a presença de tuberculose latente em pacientes acompanhados em um hospital universitário do Nordeste brasileiro.

Cury et al. analisaram retrospectivamente, a partir de um banco de dados de pacientes com DII, 329 indivíduos, incluindo 212 com doença de Crohn e 117 com retocolite ulcerativa, acompanhados ao longo de 15 anos (de março de 2004 a dezembro de 2019) em uma clínica privada de referência para doença inflamatória intestinal, localizada em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. O estudo avaliou principalmente a relação entre o tempo de exposição aos agentes anti-TNF e o risco de tuberculose.

Azevedo et al. realizaram um estudo retrospectivo do tipo caso-controle, no qual, dentre os 1.760 pacientes acompanhados no ambulatório de gastroenterologia entre janeiro de 2010 e dezembro de 2021 (população de estudo), foram selecionados 152 pacientes com DII, divididos entre grupo caso e grupo controle. O grupo caso (TB ativa) foi composto por pacientes que desenvolveram tuberculose ativa após o diagnóstico de DII, enquanto o grupo controle incluiu pacientes com DII acompanhados nos mesmos ambulatórios, porém sem histórico prévio de tuberculose ativa. Os casos de TB foram pareados aleatoriamente com os controles na proporção de 1:3, de acordo com sexo, idade e tipo de DII. Dos 152 pacientes

incluídos na análise, 96 (63,2%) eram do sexo masculino e 124 (81,6%) apresentavam doença de Crohn (Azevedo et al., 2023). O estudo teve como objetivo identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de tuberculose ativa em um centro de referência brasileiro.

Também foram incluídos dois relatos de caso: González-Díaz et al. descreveram o caso de uma paciente do sexo feminino, de 31 anos, portadora de retocolite ulcerativa há dois anos, em uso de infliximabe há três meses devido a uma fístula retovaginal, que evoluiu com tuberculose pulmonar em Cuba. Cardoso da Silva et al. relataram o caso de um paciente do sexo masculino, de 38 anos, portador de Doença de Crohn em uso de adalimumabe, que desenvolveu tuberculose pulmonar ativa no Brasil.

A diversidade metodológica dos estudos permitiu ampla avaliação dos fatores relacionados ao desenvolvimento de tuberculose em pacientes com DII submetidos à imunossupressão, especialmente ao uso de terapias biológicas anti-TNF.

4.2 Tuberculose latente em pacientes com DII

A presença de tuberculose latente foi identificada em três estudos observacionais incluídos na revisão, totalizando ao menos 63 casos documentados de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

Melo et al. (2024) identificaram 15 casos de tuberculose latente, correspondendo a 6,4% dos 235 pacientes com doença de Crohn acompanhados em hospital universitário do Nordeste brasileiro. O estudo descreveu associação com uso de terapias anti-TNF e condições ambientais favoráveis à exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*. O rastreamento da ILTB foi realizado por meio do Teste Tuberculínico (PPD) e avaliação clínica dos pacientes.

Fortes et al. (2020) identificaram 20 casos de tuberculose latente entre 301 pacientes com DII acompanhados em região endêmica para tuberculose, correspondendo a 6,6% da amostra. Entre os pacientes avaliados, 184 realizaram Teste Tuberculínico (PPD), sendo observada positividade em 20 indivíduos (10,9%). O estudo observou elevada frequência de pacientes em uso de terapias imunobiológicas associadas a outros imunossupressores, como azatioprina, entre os casos identificados. Os autores também descreveram fatores epidemiológicos relacionados à exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* em região com

elevada incidência da doença. O rastreamento da ILTB incluiu Teste Tuberculínico (PPD), avaliação clínica e radiografia de tórax antes do início da terapia anti-TNF.

Cury et al. identificaram 28 casos de tuberculose latente entre 329 pacientes com DII acompanhados durante 15 anos, correspondendo a 8,5% da amostra estudada. Os autores observaram associação entre tuberculose latente, sexo masculino e trabalho em ambientes fechados. Além disso, o estudo evidenciou elevada frequência de pacientes em uso prolongado de infliximabe e adalimumabe durante o acompanhamento clínico. O rastreamento para tuberculose latente foi realizado por meio de Teste Tuberculínico (PPD), radiografia de tórax e avaliação clínica dos pacientes.

4.3 Tuberculose pulmonar ativa

A tuberculose pulmonar destacou-se como uma das principais complicações infecciosas observadas em pacientes com DII submetidos à terapia anti-TNF.

Fortes et al. (2020) identificaram oito casos de tuberculose ativa entre 301 pacientes com DII acompanhados em centro de referência localizado em Salvador, Bahia, região endêmica para tuberculose, correspondendo a 2,6% da amostra estudada. Dentre os casos identificados, seis corresponderam à forma pulmonar ativa. O estudo observou predomínio do sexo masculino entre os pacientes acometidos (75%) e média de 20 meses entre o início da terapia anti-TNF e o diagnóstico da tuberculose. A frequência de tuberculose ativa entre pacientes submetidos ao uso de anti-TNF foi de 6,5%, sendo observadas frequências de 7,1% entre usuários de infliximabe e 6,1% entre usuários de adalimumabe. O uso combinado de anti-TNF e azatioprina apresentou risco relativo de 9,03 (IC95%: 2,38–34,28) para desenvolvimento de tuberculose ativa, atingindo 17,81 após ajuste multivariado. Os pacientes acometidos apresentavam doença de Crohn ou retocolite ulcerativa e utilizavam terapias anti-TNF, isoladamente ou associadas à azatioprina, durante o acompanhamento clínico.

No estudo de Azevedo et al. (2023), foram identificados 38 (2,2%) casos de tuberculose ativa entre 1.760 pacientes em acompanhamento regular nos ambulatórios do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, centro de referência para tratamento de DII na América Latina (Azevedo et al., 2023). Dentre os casos identificados, 13 corresponderam à forma pulmonar ativa. Entre os 38 pacientes

acometidos, 63,2% eram do sexo masculino e 81,6% apresentavam doença de Crohn. Metade dos casos identificados apresentou forma disseminada da doença. Entre os pacientes acometidos, 31 (86,1%) utilizavam agentes anti-TNF e 36 (94,7%) faziam uso concomitante de imunossupressores. O diagnóstico da tuberculose ocorreu em mediana de 32 meses após o início da terapia anti-TNF. O estudo incluiu pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa à terapia imunobiológica durante o acompanhamento clínico.

Melo et al. (2024) identificaram cinco casos de tuberculose pulmonar ativa, correspondendo a 2,1% dos 235 pacientes com doença de Crohn acompanhados em hospital universitário do Nordeste brasileiro. O estudo apresentou predomínio do sexo masculino entre os pacientes avaliados e média etária de 34,47 anos. Os casos ocorreram em indivíduos submetidos ao uso de imunossupressores e terapias anti-TNF durante o acompanhamento clínico.

Cury et al. identificaram 13 casos de tuberculose pulmonar ativa, correspondendo a 3,9% dos 329 pacientes com DII acompanhados durante 15 anos, incluindo 212 pacientes com doença de Crohn e 117 com retocolite ulcerativa. O estudo observou maior frequência da doença em indivíduos do sexo masculino, trabalhadores de ambientes fechados e pacientes submetidos ao uso prolongado de infliximabe e adalimumabe durante o acompanhamento clínico.

González-Díaz et al. descreveram caso de paciente do sexo feminino, 31 anos, portadora de retocolite ulcerativa em uso de infliximabe, que evoluiu com tuberculose pulmonar ativa durante a terapia imunobiológica em Cuba. A paciente apresentava rastreamento inicial negativo para tuberculose latente por meio do Teste Tuberculínico e negava contato prévio com indivíduos acometidos por tuberculose.

Cardoso da Silva et al. relataram caso de paciente do sexo masculino, 38 anos, portador de doença de Crohn, que desenvolveu tuberculose pulmonar ativa três meses após o início do adalimumabe. O paciente apresentava rastreamento inicial negativo para tuberculose, incluindo radiografia de tórax sem alterações e teste tuberculínico negativo antes do início da terapia imunobiológica.

Os casos descritos ocorreram em pacientes submetidos à terapia anti-TNF em regiões endêmicas para tuberculose e apresentaram rastreamento inicial negativo para tuberculose latente antes do início da imunossupressão.

4.4 Principais fatores de risco associados à reativação da tuberculose pulmonar

Os fatores de risco mais frequentemente associados ao desenvolvimento de tuberculose nos estudos incluídos foram:

- uso de anti-TNF (como infliximabe e adalimumabe);
- uso concomitante de imunossupressores, especialmente azatioprina e corticoides;
- maior tempo de exposição às terapias biológicas;
- sexo masculino;
- idade mais avançada;
- trabalho em ambientes fechados;
- exposição ocupacional;
- falhas no rastreamento inicial da tuberculose latente;
- residência em regiões endêmicas.

Fortes et al. identificaram maior ocorrência de tuberculose entre pacientes expostos a terapias anti-TNF, especialmente quando associadas à azatioprina. O uso combinado dessas terapias apresentou risco relativo significativamente superior ao uso isolado de anti-TNF (RR ajustado = 17,81 vs RR = 5,39). Além disso, os autores observaram maior frequência de tuberculose entre pacientes submetidos ao uso prolongado de imunossupressores em região endêmica para a doença.

Melo et al. descreveram relação entre tuberculose, uso de imunossupressores, terapias anti-TNF, contato prévio com indivíduos infectados e condições ambientais favoráveis à exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*. Entre os achados clínico-epidemiológicos, dois

pacientes relataram contato próximo com indivíduos acometidos por tuberculose, enquanto 23,1% apresentavam sintomas respiratórios durante a investigação clínica.

Cury et al. observaram maior frequência de trabalho em ambientes fechados entre pacientes com tuberculose latente quando comparados aos pacientes sem esse diagnóstico (68,6% vs 26,8%; $p < 0,001$). Os pacientes com ILTB também apresentaram maior tempo médio de exposição à terapia anti-TNF (5,15 vs 3,00 anos; $p = 0,007$), além de maior frequência de uso de adalimumabe (72,6% vs 38,5%) e infliximabe (49,0% vs 24,9%), ambos com significância estatística ($p < 0,001$).

Azevedo et al. identificaram associação entre tuberculose ativa, idade mais avançada ao diagnóstico da DII e uso concomitante de imunossupressores. Entre os pacientes que desenvolveram tuberculose, 94,7% utilizavam imunossupressores, 86,1% estavam em uso de anti-TNF e 71% recebiam terapia combinada com tiopurinas ou metotrexato, evidenciando elevada carga de imunossupressão nessa população.

Cardoso da Silva et al. relataram caso de paciente com exposição ocupacional em ambiente penitenciário que desenvolveu tuberculose pulmonar ativa após início do adalimumabe, apesar de rastreamento inicial negativo para tuberculose latente.

5. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática evidenciou associação consistente entre o uso de terapias anti-TNF em pacientes com doenças inflamatórias intestinais e o aumento do risco de tuberculose, especialmente em países endêmicos como Brasil e demais regiões da América Latina, como Cuba. Os estudos analisados demonstraram que tanto a tuberculose latente quanto a tuberculose ativa representam complicações relevantes em pacientes submetidos à imunossupressão prolongada, o que deve ser levado em conta no manejo desses pacientes, sobretudo na realidade brasileira.

Os agentes anti-TNF revolucionaram o tratamento das doenças inflamatórias intestinais ao promoverem melhor controle inflamatório, redução das internações, cicatrização mucosa e melhora significativa da qualidade de vida. Entretanto, o bloqueio do fator de necrose tumoral alfa interfere diretamente na resposta imunológica celular contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Essa citocina é vital para a diferenciação de macrófagos e para a integridade do granuloma que confina o bacilo de Koch. Assim, ao inibir essa substância há um comprometimento da resposta imune celular, o que facilita tanto a reativação latente quanto a vulnerabilidade a novos microrganismos. Dessa forma, o bloqueio do TNF- alfa está diretamente associado à reativação da tuberculose latente e sua progressão para formas ativas, principalmente a pulmonar.

Nos estudos incluídos nesta revisão, infliximabe e adalimumabe foram os medicamentos mais frequentemente associados ao desenvolvimento de tuberculose. Fortes et al. demonstraram aumento expressivo do risco relativo de tuberculose em pacientes submetidos ao uso de anti-TNF, principalmente quando associado à azatioprina. Da mesma forma, Azevedo et al. identificaram que a maior parte dos pacientes que desenvolveram tuberculose ativa fazia uso concomitante de imunobiológicos e outros imunossupressores.

A associação entre terapias biológicas e imunossupressores convencionais parece potencializar significativamente o risco infeccioso. O uso combinado de anti-TNF, azatioprina e corticosteroides foi recorrente nos pacientes acometidos por tuberculose nos estudos analisados. Esse achado pode ser explicado pelo efeito imunossupressor cumulativo dessas terapias, que comprometem mecanismos essenciais da imunidade mediada por células T.

Outro aspecto relevante identificado é a influência do tempo de exposição ao tratamento biológico. O estudo de Cury et al. demonstrou que pacientes submetidos a maior tempo de uso de anti-TNF apresentaram maior risco de desenvolver tuberculose. Esse resultado sugere que o risco infeccioso permanece durante toda a terapia imunobiológica e não apenas nos primeiros meses após o início do tratamento.

Além do componente farmacológico, fatores epidemiológicos e ambientais exercem importante influência sobre o desenvolvimento da doença. Os estudos analisados identificaram maior ocorrência de tuberculose em indivíduos do sexo masculino, especialmente em pacientes expostos a ambientes fechados, condições ocupacionais de maior risco e maior tempo de uso de terapias imunobiológicas. Esses fatores sugerem importante influência de aspectos epidemiológicos e ambientais no desenvolvimento da doença em pacientes imunossuprimidos. O relato de caso apresentado por Cardoso da Silva et al. reforça esse aspecto ao descrever paciente portador de doença de Crohn que trabalhava em ambiente penitenciário e desenvolveu tuberculose pulmonar ativa poucos meses após o início do adalimumabe.

A endemicidade da tuberculose em países latino-americanos também representa fator de grande relevância clínica. O Brasil permanece entre os países com elevada incidência de tuberculose, tornando pacientes imunossuprimidos particularmente vulneráveis à infecção. Nesse contexto, o uso crescente de terapias biológicas para DII exige protocolos rigorosos de rastreamento e monitoramento.

Os resultados desta revisão também evidenciaram limitações importantes nos métodos de rastreamento da tuberculose latente.

A triagem para tuberculose latente antes do início de terapias imunobiológicas constitui etapa fundamental no manejo de pacientes com doenças inflamatórias intestinais, especialmente em regiões endêmicas. Nos estudos incluídos nesta revisão, o teste tuberculínico (PPD) foi um dos métodos mais frequentemente empregados como ferramenta de rastreamento pré-terapêutico (Fortes et al., 2020; Melo et al., 2024; Cury et al., 2023). Esse exame baseia-se na administração intradérmica de derivado proteico purificado do *Mycobacterium tuberculosis*, com posterior avaliação da resposta inflamatória cutânea entre 48 e 72 horas, permitindo identificar sensibilização imunológica prévia ao bacilo. Contudo,

sua interpretação em pacientes imunossuprimidos apresenta limitações importantes, uma vez que o uso de corticosteroides, imunomoduladores e agentes anti-TNF pode comprometer a resposta imune celular, favorecendo resultados falso-negativos. Esse cenário foi ilustrado por Cardoso da Silva et al. (2021), cujo relato descreveu desenvolvimento de tuberculose pulmonar ativa em paciente com triagem inicial negativa antes do início do adalimumabe.

Outro método identificado entre os estudos analisados corresponde aos testes de liberação de interferon-gama (IGRA), utilizados como estratégia complementar ao PPD em alguns protocolos de rastreamento (Fortes et al., 2020; Azevedo et al., 2023). Esses testes avaliam a resposta imunológica celular frente a antígenos específicos do *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando maior especificidade para infecção latente e menor interferência da vacinação prévia com BCG quando comparados ao teste tuberculínico. Apesar dessas vantagens, sua sensibilidade também pode ser reduzida em pacientes com imunossupressão significativa, além de limitações relacionadas ao seu alto custo e à disponibilidade em determinados contextos assistenciais latino-americanos. Nesse sentido, a utilização combinada entre PPD e IGRA tem sido considerada uma estratégia complementar para aumentar a acurácia diagnóstica em populações de maior risco, particularmente naquelas elegíveis ao uso de terapias biológicas.

Quanto à investigação de tuberculose pulmonar ativa, a radiografia de tórax foi amplamente utilizada nos estudos incluídos como ferramenta inicial de triagem antes da introdução da imunossupressão (Melo et al., 2024; Cury et al., 2023; Azevedo et al., 2023). Esse exame permite a identificação de alterações sugestivas de doença pulmonar ativa ou sequelas de infecção prévia, embora sua sensibilidade possa ser limitada em apresentações iniciais ou atípicas. Nos casos de suspeita clínica, exames microbiológicos complementares, como baciloscopia e cultura de escarro, foram empregados para confirmação diagnóstica (González-Díaz et al., 2020). Ainda assim, os relatos clínicos analisados demonstraram que, mesmo diante de triagem inicial aparentemente adequada, alguns pacientes evoluíram com desenvolvimento de tuberculose pulmonar após início da terapia anti-TNF (Silva et al., 2021), reforçando que a avaliação inicial isolada pode não ser suficiente e que o acompanhamento longitudinal desses pacientes permanece sendo indispensável. Dessa forma, diversos autores defendem monitoramento contínuo durante todo o período de imunossupressão, especialmente em indivíduos residentes de áreas endêmicas e com outros fatores de risco.

Apesar dos riscos infecciosos observados, os estudos incluídos não sugerem abandono das terapias anti-TNF, uma vez que esses medicamentos continuam sendo fundamentais para o controle das DII moderadas e graves. O principal desafio clínico consiste em equilibrar os benefícios terapêuticos dos imunobiológicos com estratégias eficazes de prevenção e monitoramento da tuberculose.

Dessa forma, os achados desta revisão reforçam a necessidade de:

- rastreamento rigoroso para tuberculose latente antes do início da terapia biológica;
- bom emprego dos testes de rastreio;
- monitoramento clínico e epidemiológico contínuo durante o tratamento;
- investigação periódica em pacientes residentes de áreas endêmicas;
- atenção especial aos indivíduos submetidos à imunossupressão combinada;
- utilização criteriosa de terapias anti-TNF em pacientes com fatores adicionais de risco.

Esta revisão apresenta algumas limitações metodológicas que devem ser consideradas. Houve predominância de estudos observacionais retrospectivos, além de relatos de caso e amostras heterogêneas, o que pode limitar a generalização dos achados. Adicionalmente, diferenças nos métodos de rastreamento, tempo de acompanhamento e critérios diagnósticos utilizados entre os estudos dificultam comparações diretas entre esses resultados.

Apesar dessas limitações, os estudos incluídos demonstraram resultados consistentes que evidenciam a associação entre terapias anti-TNF e aumento do risco de tuberculose em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. Os achados reforçam a importância da triagem adequada para tuberculose latente antes do início da imunossupressão, bem como da vigilância contínua durante todo o tratamento, especialmente em países endêmicos, como o Brasil.

Como exemplo, o estudo de Cury et al. demonstrou abordagem estruturada de vigilância, com rastreamento anual por teste tuberculínico e radiografia de tórax, além de tomografia computadorizada nos casos positivos, seguido de quimioprevenção com isoniazida antes da reintrodução do anti-TNF. Esses achados sugerem que estratégias sistemáticas de

monitoramento podem reduzir a progressão da infecção latente para tuberculose pulmonar ativa, especialmente em países endêmicos.

Dessa forma, torna-se fundamental que pacientes com DII em uso de agentes anti-TNF sejam acompanhados de maneira multidisciplinar e individualizada, considerando fatores clínicos, epidemiológicos e ambientais associados ao risco infeccioso. Além disso, novos estudos prospectivos e multicêntricos são necessários para melhor definição de protocolos de rastreamento, monitoramento e prevenção da tuberculose nessa população. E, possivelmente, novas evidências podem embasar Políticas Públicas nos países latino americanos, abrangendo mais pessoas e prevenindo novas infecções ou reativações.

6. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática evidenciou que a tuberculose latente e a tuberculose pulmonar ativa representam complicações relevantes em pacientes com DII submetidos à imunossupressão, especialmente ao uso de terapias biológicas anti-TNF, em países latino-americanos com elevada endemicidade para tuberculose. Os estudos analisados demonstraram associação consistente entre o uso de agentes como infliximabe e adalimumabe, sobretudo quando associados a outros imunossupressores, e maior ocorrência de tuberculose nessa população.

Além dos fatores farmacológicos, aspectos epidemiológicos e ambientais, como sexo masculino, trabalho em ambientes fechados, exposição ocupacional e residência em regiões endêmicas, também se mostraram relevantes, reforçando o caráter multifatorial do risco infeccioso nesses pacientes. Adicionalmente, as limitações observadas nos métodos de rastreamento da tuberculose latente evidenciam que a triagem inicial, isoladamente, pode não ser suficiente para prevenir o desenvolvimento de tuberculose ativa durante a imunossupressão.

Dessa forma, torna-se fundamental a adoção de estratégias rigorosas de rastreamento antes do início da terapia imunobiológica, associadas à vigilância clínica e epidemiológica contínua ao longo do tratamento, especialmente em contextos endêmicos. Embora as terapias anti-TNF permaneçam essenciais no manejo das formas moderadas e graves das DII, seu uso deve ocorrer de forma criteriosa, com avaliação individualizada dos fatores de risco e monitoramento adequado.

Considerando a predominância de estudos observacionais retrospectivos e a heterogeneidade metodológica entre os trabalhos incluídos, novos estudos prospectivos e multicêntricos são necessários para ampliar a compreensão dessa associação na América Latina, contribuindo para o aprimoramento das estratégias de prevenção, rastreamento e manejo clínico nessa população.

REFERÊNCIAS

AMORIM, Renata Fernandes de. Comparação entre o Interferon-Gamma Release Assay e o teste cutâneo tuberculínico para rastreamento de tuberculose latente antes e durante a terapia anti-TNF α em pacientes com doença inflamatória intestinal no Rio de Janeiro, Brasil. 2019. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

AZEVEDO, Matheus Freitas Cardoso de. Tuberculose ativa em pacientes com doença inflamatória intestinal em um centro de referência no Brasil: características clínicas, desfechos e fatores de risco. 2024. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

CARDOSO, Ingrid Puig et al. Tuberculin skin testing in inflammatory bowel disease patients from an endemic area of Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Salvador, v. 18, n. 1, p. 60-64, 2014.

CURY, Dida Bismara et al. Rate of infection (tuberculosis) in Brazilians IBD private patients: follow-up 15 years. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 61, 2024.

DE MELO, Ivone Venâncio et al. Latent tuberculosis in patients with Crohn's disease in a university hospital in Northeastern Brazil: a retrospective study. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 61, 2024.

FORTES, Flora Maria Lorenzo et al. Active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients under treatment from an endemic area in Latin America. *World Journal of Gastroenterology*, Auckland, v. 26, n. 44, p. 6993-7004, 2020.

GALVIS, Leandro et al. Tuberculosis asociada a antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, presentación de un caso y análisis de los casos reportados en Colombia. *Biomédica*, Bogotá, v. 38, n. 1, p. 7-16, 2018.

GONZÁLEZ-DÍAZ, Donel; MERINO-PERALTA, Carlos Javier; FERNÁNDEZ-GARCÍA, Sergio; DÍAZ-GARRIDO, Drialis. Infliximab-associated pulmonary tuberculosis: regarding the first case reported in Cuba. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2021.

HOUBEN, Rein M. G. J.; DODD, Peter J. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Medicine*, San Francisco, v. 13, n. 10, e1002152, 2016.

SILVA, Douglas Inomata Cardoso da; SANTOS, Bruna Helena de Oliveira; RENOSTO, Fernanda Lofiego; WATANABE, Erika Mayumi; HERRERIAS, Giédre Soares Prates; SAAD-HOSSNE, Rogerio; BAIMA, Julio Pinheiro; SASSAKI, Ligia Yukie. Pulmonary tuberculosis after therapy with anti-tumor necrosis factor (TNF) for Crohn disease: a case report. *American Journal of Case Reports*, Chicago, v. 22, e932963, 2021. DOI: 10.12659/AJCR.932963.

SILVERBERG, Mark S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*, Oakville, v. 19, suppl. A, p. 5A-36A, 2005.