

DOI: 10.31365/issn.2595-1769.2025.0359

## **PAPEL DOS IGRAS NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE LATENTE NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

### **THE ROLE OF IGRA IN THE DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS AMONG THE PEDIATRIC POPULATION: AN INTEGRATIVE REVIEW**

#### **Edson Teixeira Barbosa Filho**

**E-mail:** edsont.b.f@gmail.com

**Contribuição do autor:** Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Preparação do original

**Afiliação(ões):** [1] - Centro Universitário de João Pessoa, Medicina - João Pessoa-PB, Brasil

#### **Maria Eduarda Miranda Grigorio**

(autor de correspondência)

**E-mail:** eduardamirandagrigorio@hotmail.com / maria.grigorio@cs.unipe.edu.br

**Contribuição do autor:** Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Preparação do original

**Afiliação(ões):** [1] - Centro Universitário de João Pessoa, Medicina - João Pessoa-PB, Brasil

#### **Victor Bruno de Lima Galvão**

**E-mail:** victor.galvao@cs.unipe.edu.br

**Contribuição do autor:** Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Preparação do original

**Afiliação(ões):** [1] - Centro Universitário de João Pessoa, Medicina - João Pessoa-PB, Brasil

#### **Tatiana Pimentel de Andrade Batista**

**E-mail:** tatianabatista.infectologia@gmail.com

**Contribuição do autor:** Supervisão

**Afiliação(ões):** [1] - Centro Universitário de João Pessoa, Medicina - João Pessoa-PB, Brasil

## **RESUMO**

**Justificativa e Objetivos:** A infecção latente por tuberculose (ILTb) contribui consideravelmente para o aumento na incidência de tuberculose ativa. As crianças, além de apresentarem maiores chances de converterem o patógeno adormecido em doença ativa, se deparam com outras situações de risco relacionadas à faixa etária, como comorbidades, desnutrição e imaturidade imunológica. Dessa forma, objetivou-se avaliar o papel do Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) como ferramenta diagnóstica aplicada a crianças em diferentes contextos epidemiológicos. **Métodos:** Estudo de revisão

integrativa, utilizando a base Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) na busca das publicações. **Resultados:** Foram selecionados 18 estudos publicados entre 2019 e 2024, com foco no diagnóstico da ILTB na população pediátrica. Predominou o uso de estudos de corte, ensaio clínico e estudos transversais. A maioria dos estudos destacou a eficácia superior do teste IGRA em comparação à prova tuberculínica, especialmente em crianças vacinadas com o bacilo de Calmette e Guérin (BCG) e grupos imunossuprimidos. Fatores como imunização, variabilidade diagnóstica e contexto epidemiológico influenciaram os resultados dos testes, ressaltando a importância de métodos diagnósticos mais precisos para melhorar a triagem e tratamento em diferentes populações. **Conclusão:** Métodos diagnósticos precisos, como o IGRA, são fundamentais para melhorar a detecção de ILTB na população pediátrica nos diferentes contextos epidemiológicos estudados.

**Palavras-chave:** Testes de Liberação de Interferon-gama; Tuberculose Latente; Crianças.

## ABSTRACT

**Background and Objectives:** Latent tuberculosis infection (LTBI) contributes considerably to the increased incidence of active tuberculosis. Children, in addition to having a greater chance of converting the dormant pathogen into active disease, face other risk situations related to their age group, such as comorbidities, malnutrition, and immunological immaturity. Thus, this study aimed to evaluate the role of the Interferon-gamma Release Test (IGRA) as a diagnostic tool applied to children in different epidemiological contexts. **Methods:** Integrative review study, using the Virtual Health Library (VHL) database to search for publications. **Results:** Eighteen studies published between 2019 and 2024 were selected, focusing on LTBI diagnosis in the pediatric population. Cohort studies, clinical trials, and cross-sectional studies were predominant. Most studies highlighted the superior efficacy of the IGRA test compared to the Tuberculin Skin Test, especially in children vaccinated with bacillus Calmette and Guérin (BCG) and immunosuppressed groups. Factors such as immunization, diagnostic variability and epidemiological context influenced the test results, highlighting the importance of more accurate diagnostic methods to improve screening and treatment in different populations. **Conclusion:** Accurate diagnostic methods, such as IGRA, are essential to improve the detection of LTBI in the pediatric population in the different epidemiological contexts studied.

**Keywords:** Interferon-gamma Release Tests. Latent Tuberculosis. Children.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose é transmitida por meio da inalação de gotículas contendo o *Mycobacterium* (MTB). Em 2022, foi a segunda principal causa de morte por doença infectocontagiosa no mundo, superada apenas pela Covid-19. Estima-se que ocorram anualmente cerca de 10 milhões de novos casos, dos quais um milhão afetam crianças, representando aproximadamente 10% do total.<sup>1</sup>

A infecção latente por tuberculose (ILTB) ocorre quando a imunidade adaptativa não consegue destruir os bacilos dentro dos alvéolos pulmonares, levando à persistência desses organismos em uma fase latente dentro de macrófagos.<sup>2</sup> Nessas situações, o indivíduo infectado não apresenta sintomas e não transmite a doença. Entretanto, sob condições que modifiquem a competência do sistema imunológico, a multiplicação pode recomeçar e manifestar o quadro de tuberculose pós-primária.<sup>3</sup>

A estimativa atual é que cerca 25% da população mundial seja reservatório do bacilo. Dessa forma, o risco de adoecimento pode persistir durante toda a vida, sobretudo nos primeiros 2 anos após a primeira infecção, caso o indivíduo não receba o tratamento preventivo preconizado. Por essa razão, os contatos de casos bacilíferos, crianças ou adultos, devem ser incluídos na busca de casos de ILTB, visando evitar a reativação e interrompendo a cadeia de transmissão da doença.<sup>4</sup>

Na população pediátrica, o diagnóstico da ILTB enfrenta uma complexidade adicional, uma vez que a vacinação com o bacilo de Calmette e Guérin (BCG) pode confundir a interpretação do exame.<sup>5</sup> Além disso, a capacidade do sistema imunológico para responder à prova tuberculínica (PPD) pode variar de acordo com a idade e não ser confiável em crianças com imunossupressão ou desnutrição.<sup>6</sup>

Por outro lado, o Teste Interferon Gamma Release Assay (IGRA) também possui suas limitações, como a possibilidade de resultados conflitantes. Dentre as principais versões de IGRA, destacam-se: QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT); o Early Secretory Antigenic Target-6-Free Interferon-gamma Release Assay (ESAT-6 free IGRA), QuantiFERON-TB Gold In-Tube Plus (QFT-plus).

Esses exames podem ser considerados: válidos (positivo ou negativo); inválidos, quando não podem ser interpretados devido a problemas técnicos; ou indeterminados, quando as titulações encontradas são inconclusivas e o diagnóstico pode carecer de critérios adicionais.<sup>5</sup> Mesmo utilizando uma abordagem em duas etapas, com o PPD seguido do IGRA, seria difícil determinar qual teste estaria correto em caso de discordância, já que não há um padrão de referência claro.<sup>7</sup> Assim, o diagnóstico da ILTB se baseia na exclusão da forma ativa da doença e no resultado do PPD ou do IGRA positivo.<sup>8</sup>

Nesse sentido, apesar dos avanços no diagnóstico da ILTB, ainda persistem desafios significativos, especialmente quando se trata de identificar casos na população pediátrica. Embora o PPD seja amplamente utilizado, sua interpretação possui limitações significativas e o uso do IGRA oferece uma alternativa promissora.

Portanto, este trabalho se propõe a abordar e avaliar o papel do IGRA no diagnóstico da ILTB em crianças. Isso envolve avaliar possíveis obstáculos ao acesso e a interpretação do IGRA, delinear os diferentes parâmetros dos testes e determinar se as evidências disponíveis são suficientes para apoiar sua eficácia como método diagnóstico em diferentes contextos epidemiológicos, clínicos e socioeconômicos. Essas questões são essenciais para otimizar a detecção precoce da ILTB em crianças e melhorar as estratégias de controle da doença.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

O trabalho proposto consistiu em uma pesquisa de cunho quantitativo, adotando como método a revisão integrativa. A abordagem integrativa busca consolidar o conhecimento científico acumulado sobre um tema específico ao longo de um período determinado, unindo estudos provenientes de diversas abordagens metodológicas. Essa metodologia permite, assim, a busca, síntese e análise crítica do tema investigado, proporcionando uma visão abrangente do estado atual do conhecimento e identificando possíveis lacunas para orientar futuras pesquisas.<sup>9</sup>

Como parte da abordagem metodológica, foram seguidas seis etapas de construção. Primeiramente, foi definido o tema da pesquisa e formulada a pergunta de estudo, delineando os objetivos e identificando palavras-chave relevantes. Em seguida, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão, além da seleção das bases de dados a serem consultadas. Posteriormente, foi realizada a identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, constituindo o banco de dados para análise. Os estudos selecionados foram categorizados, com a extração e organização das informações pertinentes. Na sequência, os resultados foram analisados, discutidos e interpretados, aplicando métodos críticos. Por fim, foram realizadas a síntese e a apresentação da revisão, destacando as evidências encontradas e suas implicações.<sup>10</sup>

A busca de literatura envolveu todas as bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e as palavras-chave: “*interferon gamma release assays*” AND “*latent tuberculosis*” AND “*children*”. A coleta de dados foi realizada nos meses de junho a

setembro de 2024. Enquanto critérios de inclusão, foram elencados estudos disponibilizados na íntegra, em língua inglesa, produzidos nos últimos cinco anos e que incluíram ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Foram excluídas bibliografias duplicadas no momento da geração dos dados. Para elaboração da questão de pesquisa, foi utilizada a estratégia PICO para estudos qualitativos, sendo aplicada da seguinte forma: População (crianças menores que 18 anos); Interesse (papel do IGRA); Contexto (ILTB). Dessa forma, foi definida a questão norteadora: qual o papel do IGRA como instrumento para o diagnóstico da ILTB na população pediátrica?<sup>11</sup>

A amostra da pesquisa, por sua vez, foi composta pelos estudos científicos selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão definidos. Esses estudos são representativos da literatura recente disponível sobre o tema, e a amostra final selecionada para análise e discussão dos dados foi composta por 18 pesquisas que atenderam aos critérios estabelecidos durante o processo de seleção.

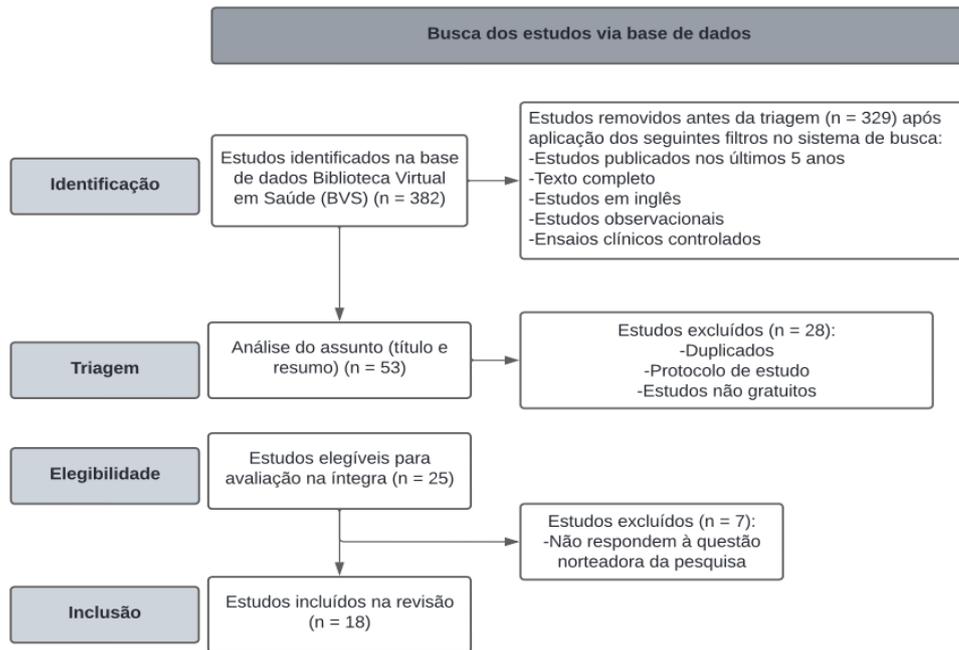
Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis em formato eletrônico, em inglês, com data de publicação a partir de 25 de junho de 2019. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais publicados nos últimos cinco anos, que abordaram a temática do diagnóstico da ILTB em crianças sob a perspectiva do IGRA. Os dados foram coletados na base de dados BVS. Foram excluídos artigos não disponibilizados na íntegra, protocolos de estudo, duplicados e aqueles que incluíam a população adulta na amostra.

Utilizou-se o seguinte instrumento para o cruzamento entre os descritores selecionados: inicialmente o cruzamento das palavras-chave utilizando o operador “AND”. Os descritores utilizados serão: “*latent tuberculosis*”, “*interferon gamma release assay*” e “*children*”.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos critérios estabelecidos para a revisão integrativa, foram selecionados 18 estudos, publicados entre os anos de 2019 e 2024. Os resultados encontrados na busca estão expostos no fluxograma (Figura 1) adaptado do PRISMA.<sup>12</sup> Os artigos tinham como idioma a língua inglesa. No Quadro 1, apresentam-se os estudos, autores e ano de publicação, país de publicação, tipo de estudo e uma síntese de conteúdo dos estudos, com foco nos principais resultados, características clínico-epidemiológicas e conclusões. Os estudos, observou-se que foram realizados nos continentes americano, asiático,

africano e europeu. Quanto ao desenho de pesquisa, houve predominância de coortes, um ensaio clínico e seis estudos transversais (Quadro 1).



**Figura 1.** Fluxograma do processo de pesquisa de acordo com o protocolo PRISMA.

**Quadro 1.** Distribuição dos artigos incluídos, de acordo com título, autor e ano, tipo de estudo, local, objetivos, características clínico-epidemiológicas e resultados

Título do estudo	Autor e ano	Tipo de estudo	Local	Objetivos	Características clínico-epidemiológicas	Resultados
Tuberculosis in 0–5-year-old children following TB contact investigations: a retrospective study in a low burden setting	Pasqualini <i>et al.</i> , 2023 <sup>13</sup>	Coorte retrospectiva	Paris, França	Avaliar o risco de desenvolver TB após contato com caso índice, nas crianças entre 0 e 5 anos de idade. Descrever o desfecho das crianças após a triagem.	Estudo realizado em Paris, França. A França tem baixa carga de TB atualmente, com a maioria das crianças vacinadas com BCG.	Nos pacientes vacinados com a BCG, o IGRA apresentou maior especificidade quando comparado ao PPD. Entre as crianças consideradas de alto risco para infecção, 20% negativaram o primeiro rastreio (até 2 semanas após 1º contato infeccioso), mas foram diagnosticadas com ILTB no segundo (até 3 meses após último contato infeccioso).
Vitamin D supplementation to prevent tuberculosis infection in South African schoolchildren: multicenter phase 3 double-blind randomized placebo-controlled trial (ViDiKids)	Middelkoop <i>et al.</i> , 2023 <sup>21</sup>	Ensaio Clínico	Cidade do Cabo, África do Sul	Determinar se a suplementação oral semanal com 10.000 UI de vitamina D3 durante 3 anos reduz o risco de sensibilização ao MTB em crianças sul-africanas de 6 a 11 anos com resultados de IGRA inicialmente negativos.	A Cidade do Cabo possui uma das maiores cargas de TB do mundo. O ensaio foi conduzido em uma população de baixa renda. As crianças tinham entre 6 e 11 anos e não tinham histórico de TB/ILTB ou outras doenças crônicas.	Foi usado o teste QFT-Plus. Inicialmente foram testadas 2271 crianças com QFT-Plus, sendo 513 (22,6%) testes positivos para ILTB. Ao final do estudo, a mudança na concentração sanguínea de 25(OH)D3 não reduziu o risco de conversão do QFT-Plus.
Interferon gamma release assay results and testing trends among patients younger than 2 years old at two U.S. health centers	Tabatneck <i>et al.</i> , 2022 <sup>17</sup>	Coorte retrospectiva	Boston, EUA	Avaliar a proporção de resultados válidos e inválidos ou indeterminados do IGRA. Avaliar a concordância entre resultados de IGRA e PPD.	Foram incluídos pacientes imunocomprometidos e saudáveis, com menos de 2 anos de idade, em um contexto de baixa prevalência de TB.	A proporção de testes inválidos foi maior entre os imunocomprometidos (27%) comparado aos saudáveis (1%). A concordância entre IGRA e PPD foi de 64%. Durante o estudo, nenhuma das crianças desenvolveu TB ativa, mesmo as com PPD positivo, que não receberam tratamento por apresentarem um IGRA negativo.

Multicenter analysis of attrition from the pediatric TB infection care cascade in Boston	Campbell <i>et al.</i> , 2022 <sup>19</sup>	Coorte retrospectiva	Boston, EUA	Caracterizar perdas na cascata de cuidado dos pacientes pediátricos com infecção por TB.	Foram incluídos jovens de 0-17 anos que realizaram testagem para ILTB (IGRA e PPD), em um contexto de baixa carga da doença. Desses, 32% foram classificados vulneráveis e 64% dos testes foram realizados no sistema público.	O IGRA esteve associado à realização completa da triagem, com menos resultados indeterminados, enquanto o PPD esteve associado ao não retorno para completar a testagem e a uma taxa de 25,9% falso-positivos. E quando comparada aos adultos, a faixa pediátrica finaliza o procedimento de testagem e inicia o tratamento em uma proporção maior.
Dual latent tuberculosis screening with tuberculin skin tests and QuantiFERON-TB assays before TNF- $\alpha$ inhibitor initiation in children in Spain	Calzada-Hernández <i>et al.</i> , 2022 <sup>20</sup>	Coorte	Espanha	Avaliar o desempenho da triagem paralela de ILTB com testes PPD e QFT-GIT antes do início da terapia anti-TNF em crianças e adolescentes afetados por doenças inflamatórias imunomediadas (IMIDs).	Incluiu menores de 18 anos com doenças inflamatórias imunomediadas na Espanha, um país com baixa carga de TB.	A concordância entre IGRA e PPD foi de 96,9%. Resultados indefinidos foram mais frequentes em pacientes mais jovens com inflamação sistêmica. Portadores de alguma IMID, mesmo com PPD positivo e IGRA negativo, devem realizar o tratamento para ILTB. Foram diagnosticados 12 pacientes com ILTB e 1 com TB ativa, sendo 11 tratados com esquema padrão para ILTB (10) e TB (1), sem maiores eventos adversos. Desses, 8 receberam o anti-TNF subsequentemente.
Host, technical, and environmental factors affecting QuantiFERON-TB Gold In-Tube performance in children below 5 years of age	Velasco-Arnaiz <i>et al.</i> , 2022 <sup>29</sup>	Coorte retrospectiva	Barcelona, Espanha	Investigar uma série de fatores relacionados ao paciente (idade, VHS, PCR, hemograma, exposição a fumantes de tabaco), fatores técnicos e ambientais no desempenho do teste IGRA em crianças < 5 anos.	Incluiu crianças menores de 5 anos em Barcelona, Espanha, com alta renda e baixa carga de TB. A maioria eram nascidas na Espanha, de famílias de imigrantes, que tiveram contato com algum caso de TB.	Resultados indefinidos foram observados em pacientes mais jovens com inflamação sistêmica. A exposição ao tabaco, assim como os outros parâmetros avaliados tiveram impacto indeterminado no resultado dos IGRAs (QFT-GIT).

Interferon- $\gamma$ Release Assays for Tuberculosis Infection Diagnosis in Refugees <5 Years Old	Wendorf <i>et al.</i> , 2020 <sup>14</sup>	Coorte retrospectiva	Califórnia, Estados Unidos	Identificar casos de TB ativa entre crianças de alto risco <5 anos e testadas para ILTB com um IGRA.	As crianças refugiadas correm um maior risco com relação à TB devido às condições de vida como superlotação, desnutrição e baixa assistência à saúde.	A positividade do PPD foi 9 vezes maior que a do IGRA (13,1% vs. 1,4%), aumentando com a idade, sugerindo atraso na aplicação da BCG nos países de origem. O IGRA apresentou positividade < 1,4% em crianças < 5 anos, abaixo do esperado, considerando características da população. Apenas 1 criança evoluiu para TB ativa, com IGRA positivo. Ele foi eficaz em identificar ILTB em <2 anos e teve menos resultados indeterminados que o PPD.
Screening for Latent Tuberculosis in Children With Immune-mediated Inflammatory Diseases Treated With Anti-tumor Necrosis Factor Therapy: Comparison of Tuberculin Skin and T-SPOT Tuberculosis Tests	Girit <i>et al.</i> , 2020 <sup>26</sup>	Coorte	Turquia	Analisar a coerência entre o teste T-SPOT para TB e PPD com diferentes valores de corte na triagem de ILTB antes e no sexto mês de tratamento com anti-TNF.	O tratamento com anti-TNF, utilizado em IMIDs, aumenta consideravelmente o risco de ativação da ILTB, sendo sua triagem e acompanhamento aspectos fundamentais.	A vacinação com BCG e o uso de glicocorticoides resultaram em baixa coerência entre os resultados de IGRA e PPD antes e após 6 meses de terapia anti-TNF. Dos 41 pacientes com PPD negativo, 2 tiveram IGRA positivo, atribuída aos glicocorticoides. Dos 16 com PPD positivo, apenas 3 mostraram IGRA positivo, devido à vacinação com BCG. No sexto mês, houve soroconversão de 7,3%, sem casos de TB ativa, todos negativos para IGRA.
Comparison between the Interferon $\gamma$ Release Assay- QuantiFERON Gold Plus (QFT-Plus) - and Tuberculin Skin Test (TST) in the Detection of Tuberculosis Infection in Immunocompromised Children	Primaturia; Reniarti; Nataprawira, 2020 <sup>18</sup>	Coorte	Bandung, Indonésia	Avaliar a concordância do teste entre o QFT-Plus e o PPD na detecção de ILTB entre crianças imunocomprometidas.	A Indonésia tem uma das maiores taxas de incidência relacionadas à TB, tendo como fator contribuinte a baixa cobertura de tratamento para ILTB. Crianças imunocomprometidas acabam ficando mais expostas nesse cenário.	Os resultados do IGRA foram superiores ao PPD (15,5% vs. 5,6%). O estudo excluiu crianças <5 anos para reduzir resultados indeterminados, que ocorreram em 1,4% dos casos, tratados com profilaxia. O IGRA foi positivo em 30% dos pacientes desnutridos, enquanto o PPD em 10%. Resultados indeterminados foram mais comuns em imunodeprimidos, mas o estudo concluiu que o IGRA possui eficácia superior para detectar ILTB nessa população.

Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Plus Test for Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection in Children	Buonsenso <i>et al.</i> , 2020 <sup>24</sup>	Coorte prospectivo	Itália	Avaliar a precisão do teste o QFT-Plus para diagnóstico de infecção por MTB em crianças	As crianças são uma parte considerável na incidência de TB e apresentam risco muito maior de conversão da ILTB em forma TB ativa. Nesse cenário, a testagem com resultados confiáveis é essencial.	Houve resposta imunológica adequada ao mitógeno com alta produção de IFN- $\gamma$ em 97,5% pelas crianças, sugerindo boa imunidade e menores chances de resultados indeterminados. Entre as únicas 5 crianças com resultados indeterminados, 4 apresentavam comorbidades, apontando uma relação com infecções virais ou uso de antibióticos.
Interferon- $\gamma$ Release Assays in Children <15 Years of Age	Ahmed <i>et al.</i> , 2020 <sup>27</sup>	Coorte prospectivo	Estados Unidos	Comparar o valor preditivo dos IGRAs em relação ao PPD para progressão para doença tuberculosa em crianças, incluindo aquelas com menos de 5 anos de idade.	A evolução da ILTB é responsável por mais de 80% dos casos de TB nos EUA. As crianças apresentam risco maior de evoluírem para TB ativa e, por isso, o diagnóstico e tratamento são fundamentais.	Nenhuma das 533 crianças com PPD positivo e IGRA negativo desenvolveu doença após 4,3 anos, mostrando eficácia do IGRA, inclusive em <2 anos. A discordância PPD positivo/IGRA negativo foi comum em crianças não nascidas nos EUA, principalmente em <2 anos, sugerindo sobrediagnóstico do PPD neste grupo. O aumento da positividade do IGRA correlaciona-se com a idade, devido à maior exposição à TB. O QFT mostrou maior proporção de resultados indeterminados em menores de 5 anos.
Performance and correlation of interferon gamma release assays and tuberculin skin test in HIV-infected children and adolescents with immune reconstitution	Lapphra <i>et al.</i> , 2020 <sup>28</sup>	Estudo transversal	Banguecoque, Tailândia	Avaliar o desempenho dos testes IGRA e PPD em crianças e adolescentes infectados pelo HIV com reconstituição imunológica.	A imunossupressão altera a eficácia dos testes, ocasionando na perda da oportunidade para tratamento precoce da ILTB. Nesse cenário, a inserção do tratamento com a TARV e a consequente reconstituição imune se torna fator importante de estudo pois oferece uma melhor janela para a testagem	Apenas 33% das crianças com histórico ou exposição à TB tiveram resultados positivos em dois testes (IGRA ou PPD). A concordância entre os testes foi de cerca de 80%, principalmente devido a resultados negativos, indicando baixa sensibilidade de ambos. Isso sugere baixa confiabilidade na testagem de pacientes com HIV. A discordância entre os testes pode ser explicada pela disfunção persistente dos linfócitos T, mesmo com a normalização dos níveis de CD4.

Spotlight on latent tuberculosis infection screening for juvenile idiopathic arthritis in two countries, comparing high and low risk patients.	Piotto <i>et al.</i> , 2022 <sup>16</sup>	Estudo Transversal	Brasil e Portugal	Avaliar a frequência de TB e de ILTB em pacientes com artrite idiopática juvenil (AIJ) de países endêmicos de alto e baixo risco de incidência de TB.	O Brasil é um país altamente endêmico, enquanto Portugal é um país de baixo risco de TB. A frequência de ILTB em pacientes com AIJ em uso de metotrexato é 2 vezes do que na população pediátrica saudável.	Embora o risco de TB seja muito maior no Brasil do que em Portugal, o número de pacientes com critérios para tratamento de ILTB foi semelhante em ambos os países (10,6%), com 1% dos doentes identificados como portadores de TB ativa nos dois países. A radiografia de tórax e o IGRA foram usados com maior frequência em Portugal.
High Prevalence of Tuberculosis Infection and Disease in Child Household Contacts of Adults With Rifampin-resistant Tuberculosis.	Kim <i>et al.</i> , 2022 <sup>30</sup>	Estudo Transversal	Botsuana, Haiti, Índia, Peru, África do Sul, Tailândia	Avaliar a prevalência e os preditores de ILTB e doença tuberculosa em contatos domiciliares menores de 15 anos de adultos com TB pulmonar resistente à rifampicina de países com alta carga de TB.	Os 16 locais nos oito países possuem alta carga de TB. A ILTB foi definida como a presença de um IGRA positivo.	Das 303 crianças contactantes, 57% foram confirmadas com ILTB e 4,3% com doença tuberculosa. A falta de disponibilidade do PPD pode ter subestimado a prevalência de ILTB em aproximadamente 12%. Houve associação entre a positividade do teste e o tabagismo do caso índice, a criança ter idade ≥5 anos e ter frequentado a escola.
A prevalence study in Guadalajara, Mexico, comparing tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube.	Plascencia Hernández <i>et al.</i> , 2022 <sup>22</sup>	Estudo Transversal	Guadalajara, México.	Identificar a prevalência e avaliar a concordância dos testes PPD e IGRA para o diagnóstico de ILTB em crianças com infecção pelo HIV atendidas em Guadalajara, México.	Pessoas soropositivas (incluindo crianças), têm até 20 vezes mais risco de desenvolver TB em comparação com a população em geral.	Das 48 crianças, 3 tiveram um PPD positivo, enquanto 8 das 48 tiveram um IGRA positivo. O IGRA apresentou maior sensibilidade no diagnóstico de ILTB nos diferentes subgrupos analisados.
Prevalence of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection as measured by the QuantiFERON-TB Gold assay and ESAT-6 free IGRA among adolescents in Mwanza, Tanzania.	Jeremiah, <i>et al.</i> , 2021 <sup>25</sup>	Estudo Transversal Descritivo	Mwanza, Tanzânia	Estimar a magnitude da ILTB em adolescentes na Tanzânia usando dois testes IGRA: o QFT-GIT e ESAT-6 free IGRA.	A região apresenta elevado número de casos de doença tuberculosa anualmente. A amostra conteve adolescentes de 12 a 16 anos, divididos em 2 grupos: 12 e 16 anos.	A prevalência da ILTB foi de 19,2% usando o teste QFT-GIT e 18,6% com o ESAT-6 Free. Houve uma concordância de 97,4% entre os dois testes IGRAs, considerada alta. A positividade dos testes foi maior no grupo de 16 anos.

Diagnosis of latent tuberculosis infection among pediatric household contacts of Iranian tuberculosis cases using tuberculin skin test, IFN- $\gamma$ release assay and IFN- $\gamma$ -induced protein-10.	Ghanaie <i>et al.</i> , 2021 <sup>15</sup>	Coorte	Irã	Estimar a prevalência de ILTB entre contatos domiciliares pediátricos de casos de TB em duas províncias de alta carga no Irã e determinar a precisão dos ensaios IP-10 para detecção de crianças com ILTB.	O Irã apresenta alta carga de doenças tuberculosa. A ILTB foi definida como a presença de um IGRA e/ou PPD positivo. Os testes foram realizados no início do estudo e 3, 12 e 18 meses depois se os primeiros resultados fossem negativos.	Houve uma discordância entre os resultados do PPD e do IGRA. Para contactantes nos quais os resultados foram discordantes, não foi possível saber qual teste estava correto porque não há um padrão de referência. Níveis significativamente aumentados de IP-10 foram encontrados em pacientes com ILTB em comparação com contatos saudáveis.
Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in HIV-1-infected Children on Antiretroviral Therapy in Jos, Nigeria.	Ebonyi; Oguche; Kampmann, I 2020 <sup>23</sup>	Estudo Transversal	Jos, Nigéria	Determinar a prevalência de ILTB em crianças infectadas pelo HIV-1 em uso de terapia antirretroviral na clínica pediátrica de HIV do Jos University Teaching Hospital.	A ILTB foi definida como a presença de um IGRA e/ou PPD positivo na ausência de doença tuberculosa ativa.	O IGRA foi positivo em 4,4% crianças, em comparação ao PPD com 6,7%. Houve uma concordância moderada entre os testes. No final do estudo, 4 das 90 crianças estudadas foram confirmadas para ILTB.

Um dos principais desafios na detecção de TB e ILTB em crianças é a variabilidade dos resultados dos testes em diferentes contextos epidemiológicos. Por exemplo, foi encontrada maior especificidade do IGRA em comparação ao PPD em crianças vacinadas com BCG na França, indicando que o IGRA pode ser mais adequado em populações com baixa carga de TB e vacinação prévia.<sup>13</sup> Em consonância, um estudo realizado com crianças refugiadas na Califórnia destacou um desempenho valioso do IGRA, independentemente da interferência da imunização. No estudo em questão, o atraso na aplicação da vacinação nos países de origem pode ter contribuído para o aumento de positivos no PPD de acordo com a elevação da idade.<sup>14</sup>

No entanto, estudo realizado no Irã mostrou uma discordância entre os resultados do PPD e do QFT-plus, revelando o obstáculo de determinar qual teste está correto em caso de divergência entre os resultados do PPD e do QFT-plus, uma vez que não há um padrão de referência claro. Além disso, o *status* da vacinação com BCG pode afetar a positividade do PPD e a não concordância entre os resultados dos testes pode ocorrer devido à variabilidade na leitura na população pediátrica.<sup>15</sup>

Em países com diferentes níveis de endemicidade, o número de pacientes com diagnóstico de ILTB foi muito semelhante ao encontrado em pacientes pediátricos em uso de imunossuppressores anti-TNF, como os portadores de artrite idiopática juvenil (AIJ). Nesse público, o risco de ILTB é ainda mais preocupante, devido à desregulação imunológica. Contudo, é importante observar que os locais onde a pesquisa foi realizada utilizaram diferentes métodos diagnósticos. Sob esse aspecto, o IGRA mostrou desempenho semelhante ao PPD, mas com um custo mais elevado e maior complexidade na sua realização. Esse teste pode ter uma vantagem sobre o PPD em pacientes sob terapia com corticosteroides e durante um curto tempo após a vacinação com BCG. No entanto, os dados da população pediátrica e de indivíduos imunossuprimidos que poderiam se beneficiar do IGRA são limitados e mais estudos são desejáveis.<sup>16, 20, 22</sup>

Além disso, fatores imunológicos e a resposta ao tratamento também desempenham papéis críticos na progressão de ILTB para TB ativa. Crianças imunocomprometidas apresentaram uma maior taxa de resultados indeterminados nos testes IGRA, evidenciando as limitações desses testes em pacientes com sistema imunológico comprometido.<sup>17</sup> No entanto, embora ainda haja limitações, observou-se que, mesmo com essa tendência, o IGRA teve boa eficácia diagnóstica nessa população, com maior número de resultados positivos em comparação ao PPD (15,5 vs 5,6%), especialmente para os que apresentavam desnutrição associada (30 vs 10%).<sup>18</sup>

Além disso, duas coortes realizadas em 2022, com crianças espanholas e estadunidenses, identificaram que o uso do IGRA, em comparação ao PPD, esteve associado a uma maior taxa de conclusão com sucesso do processo de testagem e consequente início do tratamento, especialmente em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias imunomediadas. Esses achados sugerem que o IGRA pode ser uma escolha preferencial, não apenas por sua maior especificidade, mas também pela menor probabilidade de resultados falsos positivos em crianças vacinadas com BCG.<sup>19,20</sup>

Adicionalmente, a influência da suplementação de vitamina D sobre a sensibilização ao MTB foi avaliada por um ensaio clínico na África do Sul. O estudo concluiu que, embora os níveis séricos de vitamina D tenham atingido valores satisfatórios, não houve redução do risco de contrair ILTB, como constaram os testes realizados com o QTF-Plus.<sup>21</sup>

De maneira semelhante, identificou-se que, independentemente do método diagnóstico escolhido, 20% das crianças que negativaram o teste realizado até duas semanas após o contato com o caso índice tiveram o diagnóstico confirmado na segunda testagem, realizada em até três meses após o último contato infeccioso. Dessa forma, sugeriu-se que o aumento do intervalo entre o contato inicial com um indivíduo doente e a triagem diagnóstica pode ser uma opção para melhorar a sensibilidade desses exames.<sup>13</sup>

Um estudo transversal apontou maior proporção de positividade do QFT em comparação ao PPD em um grupo de crianças com infecção pelo HIV, tanto na casuística geral quanto nos diferentes subgrupos analisados (idade, histórico de vacinação BCG, contatos de casos ativos de TB e categorias de estado imunológico), enfatizando a superioridade do IGRA em detectar ILTB em crianças nessa população.<sup>22</sup>

Em uma pesquisa paralela, buscou-se determinar a prevalência de ILTB nas crianças infectadas pelo HIV-1 em uso de terapia antirretroviral (TARV), apontando que mesmo em cenários de alta exposição e infecção pelo HIV, foi encontrada baixa prevalência de ILTB. Nele, a sensibilização ao MTB apresentou concordância moderada entre os dois testes (IGRA e PPD). É importante ressaltar, contudo, que algumas razões para esse achado incluem o pequeno tamanho da amostra estudada e o nível de contagem de células CD4 da população do estudo.<sup>23</sup>

A coesão entre dados epidemiológicos e clínicos foi explorada em diferentes países e contextos. Um estudo coorte realizado na Itália iniciou a pesquisa mostrando a alta produção de IFN- $\gamma$  dos pacientes em resposta ao mitógeno, encontrando o valor de 97,5%, que indica resposta imunológica adequada e, de certa forma, diminui as chances de

resultados indeterminados, contribuindo para um teste mais fidedigno do QFT-Plus utilizado. É válido destacar, ainda, que existem fatores que contribuem para a redução de eficácia do teste; por exemplo, na análise da amostra, das cinco crianças com resultados indeterminados, quatro possuíam infecções virais contínuas ou estavam em uso de antibióticos.<sup>24</sup>

Os desafios diagnósticos são ainda mais evidentes em populações com alta carga de TB. Neste estudo, o diagnóstico de ILTB foi realizado utilizando dois diferentes IGRAs: o QFT-GIT e o ESAT-6 free IGRA. O ESAT-6 é um componente usado em algumas vacinas e testes para TB. Se uma pessoa que receber esta vacina for testada para TB, o teste QFT-GIT pode apresentar um falso-positivo. Como desfecho, foi encontrada elevada prevalência de ILTB, e ambos os testes obtiveram resultados concordantes na identificação de ILTB.<sup>25</sup>

Um aspecto importante da testagem a ser discutido é seu desempenho em crianças com doenças inflamatórias imunomediadas e que acabam fazendo uso de altas doses de glicocorticoides, tornando-as mais suscetíveis à ILTB. Na Turquia, o estudo de uma amostra antes e após o início da terapia com anti-TNF evidenciou discordâncias significativas do IGRA e PPD, quando na presença de vacinação prévia BCG: dos 41 pacientes com PPD negativo, dois apresentaram IGRA positivo – divergência atribuída pelo estudo ao uso de glicocorticoides; já nos casos de PPD positivo (16), apenas três apresentaram IGRA positivo – resultado justificado especialmente pela vacinação prévia. Destacou-se, também, a eficácia do IGRA, demonstrada no sexto mês de terapia com anti-TNF, ao apresentar resultado negativo nos 7,3% dos casos que haviam positivado no PPD previamente e que acabaram não evoluindo para TB ativa.<sup>26</sup>

Os aspectos que envolvem a capacidade imunológica e imunização do paciente sabidamente se relacionam com o desempenho dos testes para ILTB. Uma coorte realizada nos Estados Unidos demonstrou as discordâncias nos resultados do IGRA e PPD, especialmente em estrangeiros vacinados com a BCG. Nessa análise, nenhuma das 533 crianças com PPD positivo e IGRA negativo desenvolveram TB ativa após 4,3 anos de acompanhamento – a conclusão foi a de que a vacinação prévia leva a um sobrediagnóstico de ILTB e que, nesses países, a exposição cumulativa ao patógeno se manifesta pelo aumento de resultados positivos do IGRA de acordo com o aumento da idade. Em relação aos resultados indeterminados nesse tipo de população, o QFT-Plus foi o produto de escolha e demonstrou maior indeterminação em crianças menores de cinco anos, quando comparado com crianças mais velhas.<sup>27</sup>

Ainda com relação ao impacto do sistema imunológico, estudo realizado em crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Bangkok, Tailândia, avaliou o desempenho do IGRA e do PPD. Apesar de o uso da TARV promover uma recuperação imunológica parcial, foi observado que apenas um terço dessas crianças com histórico ou exposição prévia à tuberculose apresentou resultados positivos para os dois testes. A concordância observada entre os testes foi de cerca de 80%, predominantemente associada a resultados negativos, sugerindo uma baixa sensibilidade dos dois métodos em identificar infecções latentes em pacientes imunocomprometidos em razão do vírus HIV. Esses achados indicam uma limitação significativa na confiabilidade desses testes em populações com HIV, em que a disfunção persistente dos linfócitos T, mesmo após a normalização dos níveis de CD4, pode ser um fator determinante para a discordância nos resultados, destacando a necessidade de mais estudos envolvendo a aplicação dos testes e outras estratégias diagnósticas mais robustas para essa população vulnerável.<sup>28</sup>

Além dos fatores imunológicos e epidemiológicos, os fatores ambientais também podem desempenhar um papel na testagem para TB e ILTB em populações pediátricas. Ao investigar menores de cinco anos portadores de algumas doenças inflamatórias imunomediadas, em Barcelona, Espanha, concluiu-se que a exposição ao tabaco não interferiu significativamente nos resultados dos testes. Por outro lado, os portadores de alguma inflamação que leve ao aumento de monócitos e outros marcadores inflamatórios foram associados a resultados indeterminados. Portanto, há a necessidade de considerar esses fatores na interpretação dos testes diagnósticos. Em casos nos quais o IGRA foi negativo e o PPD positivo, as crianças se beneficiaram do tratamento para ILTB, dadas as alterações no sistema autoimune e o uso de drogas imunomoduladoras.<sup>29</sup>

Em um cenário global, as disparidades na implementação de estratégias de triagem e tratamento para TB também se refletem na prática clínica e nas políticas de saúde pública. Um estudo multicêntrico atual, abrangendo países com alta carga de TB, revelou prevalência variável de ILTB em contatos domiciliares infantis de adultos com TB resistente à rifampicina. Assim, esse perfil de resistência não foi capaz de definir um padrão para a taxa de transmissão aos contactantes. A positividade do IGRA foi observada em até 57% das crianças testadas. Todavia, a ausência de PPD como parte da definição de infecção por TB estabelecida pelo estudo pode ter subestimado a prevalência de ILTB.<sup>30</sup>

## **CONCLUSÃO**

Constatou-se que o histórico de imunização e os contextos epidemiológico e socioeconômico influenciam no desfecho da investigação da ILTB, uma vez que esses fatores podem dificultar o processo de testagem com o IGRA. Este, por sua vez, mostrou superioridade, nas crianças, em comparação ao PPD, principalmente nas vacinadas com BCG, imunossuprimidas ou acometidas de algum processo inflamatório.

Ainda assim, as crianças imunocomprometidas apresentaram maior taxa de resultados indeterminados, mesmo que a eficácia diagnóstica tenha sido satisfatória, especialmente em casos de desnutrição. O uso de testes diagnósticos cada vez mais sofisticados, como o QTF-Plus, é valioso para garantir um bom desfecho no contexto estudado, especialmente nos portadores de comorbidades que possam oferecer dificuldades no manejo clínico da TB, uma vez instalada. Pormenores como a suplementação de vitamina D, ou a exposição ao tabaco, não se mostraram influentes na obtenção de resultados.

Todavia, a produção científica sobre o tema ainda é limitada, com alguns trabalhos ainda apresentando amostras reduzidas e falta de dados subsidiários. Além disso, nota-se a falta de pesquisas randomizadas, o que pode impactar a validade dos resultados. No Brasil, a escassez de estudos locais constatada nesta pesquisa, baseada em estudos internacionais, destaca a necessidade urgente de investigações que considerem as especificidades epidemiológicas e socioeconômicas do país.

Novos estudos devem visar adaptar as estratégias de triagem, considerando o contexto clínico e as particularidades de cada população, buscando reduzir a carga da doença e prevenir a progressão para formas ativas em grupos vulneráveis, garantindo uma abordagem mais precisa e eficaz no controle da TB pediátrica.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaríamos de expressar nossa gratidão a todos que contribuíram para a realização deste trabalho. Em especial, agradecemos à nossa orientadora, por sua dedicação, paciência e orientação ao longo do último ano. Seu conhecimento e incentivo foram fundamentais para a conclusão deste projeto. Aos nossos familiares, agradecemos pelo apoio incondicional e pelas palavras de encorajamento nos momentos mais desafiadores. Sem o suporte e compreensão de vocês, este trabalho não seria possível. Por fim, agradecemos a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para o desenvolvimento deste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. www.who.int. 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>
2. Kumar NP, Babu S. Impact of diabetes mellitus on immunity to latent tuberculosis infection. *Frontiers in clinical diabetes and healthcare*. 2023 Jan 26;4. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2023.1095467>
3. Rinkalben K, Sharma V. Evidence-Based Commentary: Testing and Treating Latent Tuberculosis Before Starting Biologics and Small Molecules in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Gastrointestinal Infections* [Internet]. 2022 Jul 1;12(2):128-32. DOI:10.1055/s-0043-1760741
4. Khabibullina NF, Kutuzova DM, Burmistrova IA, Lyadova IV. The Biological and Clinical Aspects of a Latent Tuberculosis Infection. *Tropical Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2022 Mar 8 [cited 2022 Oct 31];7(3):48. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7030048>
5. Druszczynska M, Seweryn M, Wawrocki S, Pankowska A, Godkowicz M, Kowalewska-Pietrzak M. The Interferon-Gamma Release Assay versus the Tuberculin Skin Test in the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection in BCG-Vaccinated Children and Adolescents Exposed or Not Exposed to Contagious TB. *Vaccines*. 2023 Feb 7;11(2):387-7. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020387>
6. Julio ME, Monteiro A, Firmida M, Tavares D, Coutinho AJ. Comparative study of criteria for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood. *Residência Pediátrica* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 1];11(2). <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2021.v11n2-150>
7. Chen H, Nakagawa A, Takamori M, Abe S, Ueno D, Horita N, et al. Diagnostic accuracy of the interferon-gamma release assay in acquired immunodeficiency syndrome patients with suspected tuberculosis infection: a meta-analysis. *Infection*. 2022 Mar 6. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01789-9>
8. Salomão R. *Infectologia. Bases Clínicas e Tratamento*, 2nd ed. São Paulo: Grupo GEN; 2023.
9. Dantas HL, Costa CRB, Costa LMC, Lúcio IML, Comassetto I. Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem*. 2022 Mar 13;12(37):334-45. <https://doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345>
10. Hopia H, Latvala E, Liimatainen L. Reviewing the methodology of an integrative review. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2016 Apr 14;30(4):662-9. <https://doi.org/10.1111/scs.12327>
11. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007 Jun;15(3):508x-11. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2022 Jun 1;31(2).- <https://doi.org/10.5123/S1679-49742022000200033>
13. Pasqualini C, Cohen L, Enora Le Roux, Caseris M, Faye A. Tuberculosis in 0-5-year-old children following TB contact investigations: a retrospective study in a low-burden setting. *Frontiers in pediatrics*. 2023 Jun 19;11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1145191>
14. Wendorf KA, Lowenthal P, Feraud J, Cabanting N, Murto C. Interferon- $\gamma$  Release Assays for Tuberculosis Infection Diagnosis in Refugees <5 Years Old. *Pediatrics*. 2020 Oct 1;146(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0715>
15. Ghanaie RM, Karimi A, Azimi L, James S, Mahshid Nasehi, Abolfazl Panahi Mishkar, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection among pediatric household contacts of Iranian tuberculosis cases using tuberculin skin test, IFN- $\gamma$  release assay and IFN- $\gamma$ -induced protein-10. *BMC Pediatrics* [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2024 Oct 22];21(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02524-3>

16. Piotto D, Nicacio A, Neto A, Mourão AF, Filipa Oliveira-Ramos, Campanilho-Marques R, et al. Spotlight on latent tuberculosis infection screening for juvenile idiopathic arthritis in two countries, comparing high and low risk patients. *Advances in Rheumatology*. 2022 Jun 10;62(1). <https://doi.org/10.1186/s42358-022-00251-6>
17. Tabatneck ME, Sun M, He W, Lamb GS, Goldmann D, Sabharwal V, et al. Interferon gamma release assay results and testing trends among patients younger than 2 years old at two U.S. health centers. *The Pediatric infectious disease journal [Internet]*. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 3];42(3):189-94. <https://doi.org/10.1097/inf.00000000000003794>
18. Primaturia C, Reniarti L, Nataprawira HMN. Comparison between the Interferon  $\gamma$  Release Assay - QuantiFERON Gold Plus (QFT-Plus) - and Tuberculin Skin Test (TST) in the Detection of Tuberculosis Infection in Immunocompromised Children. *Pulmonary Medicine*. 2020 May 11;2020:1-7. <https://doi.org/10.1155/2020/7159485>
19. Campbell JI, Tabatneck M, Sun M, He W, Musinguzi N, Hedt-Gauthier B, et al. Multicenter Analysis of Attrition from the Pediatric Tuberculosis Infection Care Cascade in Boston. *The Journal of Pediatrics*. 2023 Feb 1;253:181-188.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.09.038>
20. Calzada-Hernández J, Anton J, Martín J, López-Montesinos B, Calvo I, Donat E, et al. Dual latent tuberculosis screening with tuberculin skin tests and QuantiFERON-TB assays before TNF- $\alpha$  inhibitor initiation in children in Spain. *European Journal of Pediatrics [Internet]*. 2022 Nov 5;182(1):307-17. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04640-3>
21. Middelkoop K, Stewart J, Walker N, Delport C, Jolliffe DA, Coussens AK, et al. Vitamin D supplementation to prevent tuberculosis infection in South African schoolchildren: multicenter phase 3 double-blind randomized placebo-controlled trial (ViDiKids). *International Journal of Infectious Diseases [Internet]*. 2023 May 20;134:63-70. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.05.010>
22. Plascencia Hernández A, González Sánchez RM, Hernández Cañaveral II, Luévanos Velázquez A, Martínez Arce PA, González Díaz A, et al. A prevalence study in Guadalajara, Mexico, comparing tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube. Gao L, editor. *PLOS One*. 2022 Mar 10;17(3):e0264982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264982>
23. Ebonyi A, Oguiche S, Kampmann B. Prevalence of latent tuberculosis infection in HIV-1-infected children on antiretroviral therapy in Jos, Nigeria. *International Journal of Mycobacteriology [Internet]*. 2020 [cited 2024 Oct 22];9(4):363. [https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy\\_92\\_20](https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_92_20)
24. Sali M, Buonsenso D, Goletti D, D'Alfonso P, Zumbo A, Fadda G, et al. Accuracy of QuantiFERON-TB Gold Test for Tuberculosis Diagnosis in Children. Gao L, editor. *PLOS One*. 2015 Oct 6;10(10):e0138952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138952>
25. Jeremiah K, Lyimo E, Ritz C, PrayGod G, Rutkowski KT, Korsholm KS, et al. Prevalence of Mycobacterium tuberculosis infection as measured by the QuantiFERON-TB Gold assay and ESAT-6 free IGRA among adolescents in Mwanza, Tanzania. Quinn F, editor. *PLOS One*. 2021 Jun 7;16(6):e0252808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252808>
26. Girit S. Screening for Latent Tuberculosis in Children with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Treated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: Comparison of Tuberculin Skin and T-SPOT Tuberculosis Tests. *Archives of Rheumatology*. 2020 Mar 10;35(1):20-8. <https://doi.org/10.5606/archrheumatol.2020.7294>
27. Ahmed A, Feng PJI, Gaensbauer JT, Reves RR, Khurana R, Salcedo K, et al. Interferon- $\gamma$  Release Assays in Children <15 Years of Age. *Pediatrics*. 2020 Jan 1;145(1). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1930>
28. Chokephaibulkit K, Lapphra K, Diwitaya R, Senawong S, Thovarabha M, Pinnobphun P, et al. Performance and correlation of interferon gamma release assays and tuberculin skin test in HIV-infected children and adolescents with immune reconstitution. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2020;13(10):464. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.291040>
29. Velasco-Arnaiz E, Batllori M, Monsonís M, Valls A, Ríos-Barnes M, Simó-Nebot S, et al. Host, technical, and environmental factors affecting QuantiFERON-TB Gold In-Tube performance in

children below 5 years of age. *Scientific Reports* [Internet]. 2022 Nov 19 [cited 2024 Oct 22];12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24433-w>

30. Kim S, Wu X, Hughes MD, Upton C, Narunsky K, Mendoza-Ticona A, et al. High Prevalence of Tuberculosis Infection and Disease in Child Household Contacts of Adults With Rifampin-resistant Tuberculosis. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2022 Mar 3;41(5):e194-202. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003505>