

Rastreamento de tuberculose latente antes do transplante renal no Sul do Brasil

Latent tuberculosis screening before kidney transplantation in the South of Brazil

Autores

Gisele Meinerz^{1,2} 
 Cynthia Keitel da Silva^{1,2} 
 Damaris Mikaela Balin Dorsdt³ 
 Julia Bertoni Adames³ 
 Julio Pasquali Andrade³ 
 Pedro Enrico Ventura³ 
 Alexandre de Almeida Monteiro⁴ 
 Alessandro Comarú Pasqualotto^{3,4} 
 Valter Duro Garcia¹ 
 Elizete Keitel^{1,2} 

¹Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Departamento de Nefrologia e Transplante de Rim e Pâncreas, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Data de submissão: 19/09/2020.

Data de aprovação: 25/02/2021.

Correspondência para:

Gisele Meinerz.

E-mail: giselemeinerz@icloud.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0189>

RESUMO

Histórico: Tuberculose (TB) é uma infecção relativamente comum pós-transplante renal (TR) em países com alta prevalência da doença. O rastreamento de infecção latente por tuberculose (ILTBI) inclui histórico prévio de TB, achados de radiografia do tórax, resultados do teste tuberculínico (TT) e/ou de ensaio de liberação de interferon-gama (IGRAs). Nosso objetivo foi comparar nossa avaliação de rotina de candidatos ao TR e doadores vivos (DV) com seus resultados de IGRA, avaliando se aumentaria o encaminhamento para tratamento com isoniazida (INH). **Métodos:** Avaliamos candidatos adultos ao TR e DV com rastreamento para ILTB de rotina completo e coleta de testes QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QFT). Coletamos amostras sanguíneas de 4 de Abril, 2014 - 31 de Outubro, 2018, com acompanhamento até 31 de Outubro, 2019. **Resultados:** Avaliamos 116 receptores de TR, 30% sendo QFT-positivo. QFT positivo foi associado ao histórico prévio de TB ($p=0,007$), TT positivo ($p<0,0001$), lesões radiográficas residuais ($p=0,003$), diabetes ($p=0,035$). Avaliamos 25 DV, 40% apresentaram QFT positivo. QFT positivo foi associado a TT positivo ($p=0,002$). Resultados positivos do QFT aumentaram o encaminhamento para INH em 80%. A incidência de TB pós-transplante foi 2,6% em uma mediana de acompanhamento de 2 (1-33) meses. Nenhuma variável foi associada à TB pós-transplante. Pacientes com TB tiveram sobrevida do enxerto em 5 anos inferior, embora não-significativa (66,7% vs. 76,5%) ($p = 0,402$). **Conclusão:** Neste estudo, a associação do QFT à nossa avaliação de ILTB de rotina aumentou o encaminhamento para tratamento com INH, mas ainda houve alta incidência de TB pós-transplante, possivelmente relacionada a outras formas de infecção, como nova exposição e transmissão pelos doadores.

Descritores: Transplante de Rim; Tuberculose; Tuberculose Latente; Ensaio de liberação de interferon-gama; Teste Tuberculínico.

ABSTRACT

Background: Tuberculosis (TB) is a prevalent infection after kidney transplantation (KT) in high-burden countries. Latent tuberculosis infection (LTBI) screening includes previous TB history, chest radiograph findings, and tuberculin test (TST) and/or interferon-gamma release assays (IGRAs) results. We aimed to compare our routine LTBI screening of KT candidates and living donors (LD) with their IGRA results, and evaluate if this would improve isoniazid (INH) treatment referral. **Methods:** We evaluated adult KT candidates and LD with complete routine LTBI screening and QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QFT) testing. Blood samples were collected from April 4th, 2014 to October 31st, 2018, with follow-up until October 31st, 2019. **Results:** There were 116 KT recipients, with 30% QFT-positive results. Positive QFT was associated with past TB history ($p=0.007$), positive TST ($p<0.0001$), residual radiographic lesions ($p=0.003$), and diabetes ($p=0.035$). There were 25 LD, 40% had positive QFT. Positive QFT was associated with a positive TST ($p=0.002$). Positive QFT results increased INH referral in 80%. Post-transplant TB incidence was 2.6% in a median follow-up of 2 (1-33) months. No variables were associated with post-transplant TB. TB patients had inferior, although non-significant, 5-year graft survival (66.7% vs. 76.5%) ($p = 0.402$). **Conclusion:** In the present study, the association of QFT to our routine LTBI screening incremented INH treatment referral, but there was still a high incidence of post-transplant TB, possibly related to other forms of infection, such as new exposure and donor transmission.

Keywords: Kidney Transplantation; Tuberculosis; Latent Tuberculosis; Interferon-gamma release assays; Tuberculin Test.



INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma infecção prevalente e potencialmente mortal após o transplante renal, particularmente em países com elevada prevalência da doença. As taxas de incidência são mais de 50 vezes à da população em geral¹⁻⁶ e as taxas de mortalidade variam entre 20 a 40%^{1-3,5,6}.

A reativação de focos latentes é a causa mais comum de infecção⁶⁻⁹. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que um terço da população global tenha infecção latente por tuberculose (ILTB)¹⁰. O risco das pessoas com ILTB desenvolverem doença ativa é de cerca de 10-15% ao longo de suas vidas¹¹, e é ainda maior em imunossuprimidos¹².

Assim, identificar receptores de transplante renal (TR) com maior risco de desenvolver TB pós-transplante permite intervenções oportunas para tentar e prevenir suas complicações. Não há teste padrão-ouro para diagnosticar ILTB, então contamos com métodos alternativos para inferir a resposta celular imune contra as micobactérias, incluindo teste tuberculínico (TT) e/ou ensaios de liberação de interferon gama (IGRAs, do inglês *interferon gamma-release assays*).

Embora as diretrizes internacionais atuais sobre candidatos ao TR recomendem o uso de TT e/ou IGRAs para o rastreamento de ILTB^{9,12-15}, os IGRAs são mais específicos¹⁶, e têm valores preditivos positivos e negativos mais elevados^{16,17}, mas são mais caros⁶, e não tão amplamente disponíveis como o TT nos países em desenvolvimento.

Nosso hospital possui um dos maiores programas de transplante renal do Brasil, com mais de 4800 procedimentos realizados desde sua implementação em 1977. Nossa avaliação de rotina de candidatos ao TR e potenciais doadores vivos (DV) inclui história prévia de TB, contatos domiciliares, resultados de TT e achados de radiografia de tórax em indivíduos assintomáticos^{2,7,9,14}. As limitações desta avaliação são a baixa sensibilidade e especificidade, uma vez que (i) os pacientes nem sempre são confiáveis ao recordar a exposição ao longo da vida; (ii) falta precisão no TT em pacientes com doença renal crônica devido à diminuição da resposta imune celular (anergia), (iii) possibilidade de reação cruzada nos resultados do TT com infecção por micobactéria não-tuberculosa e vacinação com BCG (bacilo de Calmette-Guérin)^{14,18}, e (iv) vários estudos demonstraram que um número significativo de pacientes com avaliação incompleta, com uma alta proporção de TT não realizados^{3,4,6,7}.

Em um estudo anterior em nosso centro, encontramos uma alta incidência cumulativa de TB pós-transplante (3,5% em 5 anos) e um pequeno número de diagnósticos de ILTB (12,4%)⁵. Quase todos os pacientes (98,6%) que receberam terapia com isoniazida (INH) no período precoce pós-transplante não desenvolveram infecção ativa, reforçando a eficácia do tratamento de ILTB. Uma hipótese era que nossa avaliação de rotina estava deixando de detectar pacientes que se beneficiariam do tratamento de ILTB.

Com isso em mente, neste estudo objetivamos comparar nossa rotina atual de rastreamento de ILTB de candidatos ao TR e DV (quando aplicável), com seus resultados do IGRA. Estávamos particularmente interessados em avaliar se a associação com IGRA aumentaria o encaminhamento para tratamento com INH em um centro único, localizado em um país com alta incidência de TB, e o possível impacto na ocorrência de TB.

MÉTODOS

DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Conduzimos uma análise prospectiva de uma coorte de TR realizada em nosso centro em relação à triagem e desfechos da infecção latente por tuberculose. Selecionamos candidatos adultos ao TR e DV (quando aplicável) com avaliação de ILTB de rotina completa que forneceram consentimento informado por escrito para testes sanguíneos adicionais com QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT) (Qiagen, Hilden, Alemanha). Incluímos pacientes que receberam TR de 4 de Abril de 2014 a 31 de Outubro de 2018, com acompanhamento até 31 de Outubro de 2019. Os critérios de exclusão foram indivíduos não dispostos a participar e receptores de transplantes conjugados de outros órgãos exceto do pâncreas.

COLETA DE DADOS

Coletamos dados de idade, sexo, etnia, causa da doença renal, comorbidades imunossupressão e ILTB dos receptores de TR. Foram coletadas informações sobre os doadores quanto à idade, sexo, etnia e relacionamento com receptor (doadores vivos versus falecidos).

AValiação CLÍNICA DA ILTB

Todos os candidatos ao TR e potenciais DV foram avaliados em nosso ambulatório. Os dados coletados incluíram histórico prévio de TB, resultados de TT e

achados de radiografia de tórax (lesões fibronodulares apicais, nódulo solitário calcificado, linfonodos calcificados, ou espessamento pleural). O histórico e a radiografia de tórax são reavaliados na admissão do transplante. A imunização contra a TB com a vacinação BCG é obrigatória para crianças no Brasil desde 1976.

REALIZAÇÃO DO TESTE TUBERCULÍNICO

O teste tuberculínico foi realizado na unidade municipal de saúde e os resultados foram transcritos para os prontuários dos pacientes. O TT foi considerado positivo se ≥ 5 mm para candidatos ao TR e ≥ 10 mm para DV¹⁵.

ENSAIO QFT

As amostras de sangue foram coletadas imediatamente antes do transplante em tubos específicos, e todo o manuseio, incubação e análise foram realizados de acordo com as instruções do fabricante no Laboratório de Biologia Molecular do Hospital. Os resultados estavam disponíveis em 2 semanas após o transplante.

DEFINIÇÃO DE ILTB

Os candidatos ao TR e os DV foram considerados como tendo ILTB se algum dos critérios descritos acima fossem atendidos e eles fossem assintomáticos. A avaliação de doadores falecidos foi baseada em informações fornecidas Central de Transplantes, com relação ao histórico prévio de TB, encarceramento, uso de drogas ou achados relevantes na inspeção abdominal durante a captação dos órgãos renal, tais como linfadenopatia e granulomas. Doadores falecidos com tuberculose ativa suspeita ou confirmada não são considerados para doação.

ENCAMINHAMENTO E TRATAMENTO DE ILTB

O tratamento da ILTB foi conduzido nas unidades básicas de saúde, regulamentado por diretrizes nacionais. O tratamento da ILTB é recomendado após o transplante¹⁹ para receptores com uma avaliação pessoal positiva ou com uma triagem positiva do doador¹⁵. O tratamento recomendado para LTBI ILTB é a INH 5-10mg/kg/dia (máximo de 300mg), a ser iniciado dentro de 30 dias após o transplante e mantido por 6 a 12 meses, (de preferência por 9 meses). Em caso de internação por mais de 30 dias, o tratamento foi iniciado se clinicamente possível. O monitoramento da toxicidade hepática foi realizado a cada consulta clínica, definida como um aumento nas aminotransferases acima de 3 vezes o valor de referência normal com sintomas (náusea, dor abdominal, icterícia) ou acima de 5 vezes o valor de referência normal¹⁹.

DEFINIÇÃO DE TUBERCULOSE

Definimos TB ativa de acordo com os critérios da OMS, com confirmação bacteriológica por cultura e/ou teste de reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês polymerase chain reaction). Os casos foram classificados como pulmonares quando havia acometimento pulmonar ou da árvore traqueobrônquica, e extrapulmonares quando afetavam exclusivamente outros locais²⁰. A data de confirmação do diagnóstico foi considerada na análise de acompanhamento.

TRATAMENTO DA TB

O tratamento da TB foi realizado nas unidades básicas de saúde. O protocolo recomendado foi de 2 meses de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (ajustado para a depuração de creatinina), seguido por 4 meses de rifampicina e isoniazida.

IMUNOSSUPRESSÃO DE ROTINA E CUIDADOS PÓS-TRANSPLANTE

A terapia de indução foi definida com base no risco imunológico, com depleção de anticorpos ou inibidores do receptor de interleucina-2. A imunossupressão de manutenção padrão foi terapia tripla com um inibidor de calcineurina, um antiproliferativo e esteróides em baixa dosagem. Para pacientes que receberam tratamento para TB, as doses dos inibidores de calcineurina foram ajustadas para manter o nível sérico adequado de acordo com o tempo pós-transplante, administrado três vezes ao dia, durante o uso de rifampicina.

ACOMPANHAMENTO DOS PACIENTES

Todos os pacientes transplantados foram acompanhados em nossa clínica ambulatorial, com consultas médicas semanais nos primeiros três meses, depois quinzenais até seis meses, mensalmente até um ano, e depois a cada dois meses. O acompanhamento começou na data do transplante até o final do estudo, óbito ou perda do enxerto. A perda do enxerto foi definida como retorno à diálise, novo transplante ou óbito com um enxerto funcionante. Todos os dados sobre os TR realizados em nosso centro são mantidos em um banco de dados ativo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As estatísticas descritivas foram utilizadas para resumir os dados. As variáveis quantitativas foram apresentadas como medianas e valores mínimo-máximo e comparadas utilizando testes não paramétricos. As

variáveis qualitativas foram apresentadas como números e porcentagens e comparadas usando o teste exato de Fisher. Todos os testes foram bi-caudais, e os valores de $P \leq 0,05$ foram usados para considerar significância estatística. As variáveis independentes com valores de $P < 0,2$ nas análises univariadas foram selecionados para a análise de regressão logística multivariada. As análises de sobrevida de enxertos e pacientes foram realizadas por Kaplan-Meier, e os valores significativos foram determinados pelo teste de log-rank. Para estimar a magnitude da diferença de sobrevida, usamos o modelo de riscos proporcionais de Cox, com intervalo de confiança de 95%. (IC). A concordância entre o QFT e o TT foi analisada por kappa e interpretada de acordo com Landis e Koch: fraca se $k < 0,20$; regular se $0,21-0,40$; moderada se $0,41-0,60$; substancial se $0,61-0,80$, e quase perfeita se $> 0,81^{21}$. Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS® versão ²².

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, houve 122 receptores de TR adultos com avaliação completa de rotina para ILTB que também coletaram IGRA. Houve 25 DV com avaliação completa de rotina para ILTB e resultados de IGRA. Excluímos da análise 6 TR com resultados QFT indeterminados, resultando em 116 pacientes. Excluímos resultados indeterminados para avaliar melhor a concordância entre os dois testes. O acompanhamento médio foi de 36,5 (1-66) meses.

RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL E AVALIAÇÃO DE ILTB

As características dos 116 receptores de TR estão apresentadas na Tabela 1. A mediana de idade foi de 47 (18-80) anos; 65,5% eram homens, e 76,7% eram caucasianos.

Foram encontrados 35 (30,2%) resultados de QFT positivos e 81 (69,8%) resultados negativos. Os resultados positivos do QFT foram associados ao histórico prévio de TB ($p = 0,007$), TT positivo ($p < 0,0001$), lesões residuais na radiografia de tórax ($p = 0,003$) e diabetes preexistente ($p = 0,035$) na análise univariada. Na análise multivariada, o TT positivo ($p = 0,001$) e o diabetes preexistente ($p = 0,023$) permaneceram significativamente associados.

Foram encontrados 21 (18,1%) resultados de TT positivos (≥ 5 mm). A concordância entre os resultados do TT e do QFT foi regular, com $k = 0,354$. Não houve nenhuma variável significativamente associada à concordância do teste.

DOADORES VIVOS E AVALIAÇÃO DE ILTB

As características dos 25 DV estão apresentadas na Tabela 2. A mediana de idade foi de 49 (33-66) anos; 68% eram mulheres e 88% eram caucasianos.

Nenhum DV tinha antecedentes de TB, e um apresentava lesões residuais na radiografia de tórax. Nenhum DV tinha diabetes. Quatro DV não realizaram o TT devido à falta temporária de distribuição de tuberculina.

Foram encontrados 10 (40%) resultados de QFT positivos e 6 (24%) resultados de TT positivos (≥ 10 mm). A concordância entre os resultados do TT e do

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS E FATORES DE RISCO DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL PARA RESULTADOS POSITIVOS DO QUANTIFERON-TB® GOLD IN-TUBE

	Receptores (n = 116)	QFT Positivo (n = 35)	QFT Negativo (n = 81)	Univariada (P)	Multivariada (P)	OR (95% IC)
Idade, anos (mediana, min-max)	47 (18-80)	54 (19-72)	44 (18-80)	0,057	0,66	-
Homem (%)	76 (65,5)	26 (74,2)	50 (61,7)	0,21		
Caucasiano (%)	89 (76,7)	26 (74,2)	63 (77,7)	0,61		
Diabetes (%)	22 (18,9)	11 (31,4)	11 (13,5)	0,035	0,023	3,5 (1,1 - 10,5)
Histórico de TB (%)	4 (3,4)	4 (11,4)	0	0,007	0,99	-
Resultado do TT				<0,0001		
Positivo (%)	21 (18,1)	14 (40)	7 (8,6)		0,001	6,5 (2,1 - 20,4)
Negativo (%)	95 (81,9)	21 (60)	74 (91,4)	* $k = 0,354$		
Radiografia de tórax anormal (%)	7 (6)	6 (17,1)	1 (1,2)	0,003	0,99	-

Legenda: QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube. TB, tuberculose. TT, teste tuberculínico. k = kappa. IC, intervalo de confiança.

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS E FATORES DE RISCO DOS DOADORES VIVOS PARA RESULTADOS POSITIVOS DO QUANTI-FERON-TB® GOLD IN-TUBE

	Doador Vivo	Positive QFT (n = 10)	Negative QFT (n = 15)	p
Idade, anos (mediana, min-max)	49 (33-66)	48 (39-62)	51 (33-66)	0,85
Homem (%)	8 (32)	4 (40)	4 (26)	0,66
Caucasiano (%)	22 (88)	9 (90)	13 (86)	0,41
Histórico de TB (%)	0	0	0	n/a
Resultado do TT				
Positivo (%)	6 (24)	6 (60)	0	0,002
Negativo (%)	15 (60)	3 (30)	12 (80)	
Não realizado (%)	4 (16)	1 (10)	3 (20)	* k = 0.696
Radiografia de tórax anormal (%)	1 (4)	1 (10)	0	0,40

Legenda: QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube. TB, tuberculose. TT, teste tuberculínico. k = kappa. * realizados com resultados válidos de ambos os testes.

QFT foi moderada ($k=0,696$). A única variável associada a um resultado de QFT positivo foi um TT positivo em análise univariada ($p=0,002$) e multivariada ($p=0,039$).

ENCAMINHAMENTO PARA ISONIAZIDA E TRATAMENTO DA ILTB

Foram encontrados 21 receptores de TR com avaliação de rotina pessoal positiva para ILTB (14 com QFT positivo), e 6 TR com avaliação de rotina do DV positiva para ILTB (todos com QFT positivo), totalizando 27 pacientes. Outros 21 receptores de TR com avaliação de rotina negativa para ILTB apresentaram um QFT positivo, mais um DV com QFT positivo, totalizando 22 pacientes considerados positivos para ILTB com base na avaliação adicional do QFT. Em outras palavras, os resultados positivos do QFT acrescentaram 22 indicações de INH, totalizando 49 encaminhamentos, um incremento de 80%. Isto está resumido na Figura 1.

Quarenta e sete (95,9%) pacientes receberam INH por um mínimo de 6 meses. Apenas um (2,1%) paciente desenvolveu hepatotoxicidade após 6 meses de terapia com INH, com elevação de ALT acima de 3x os valores de referência e dor abdominal, enquanto tratava a infecção por CMV com ganciclovir intravenoso - a INH foi suspensa e as anormalidades resolvidas.

Dois pacientes não receberam tratamento para ILTB. Um (2,2%) devido a complicações infecciosas e a critério de seu médico assistente: ele não desenvolveu tuberculose durante seu acompanhamento (de 61 meses). O outro está descrito abaixo.

TB PÓS-TRANSPLANTE E IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA

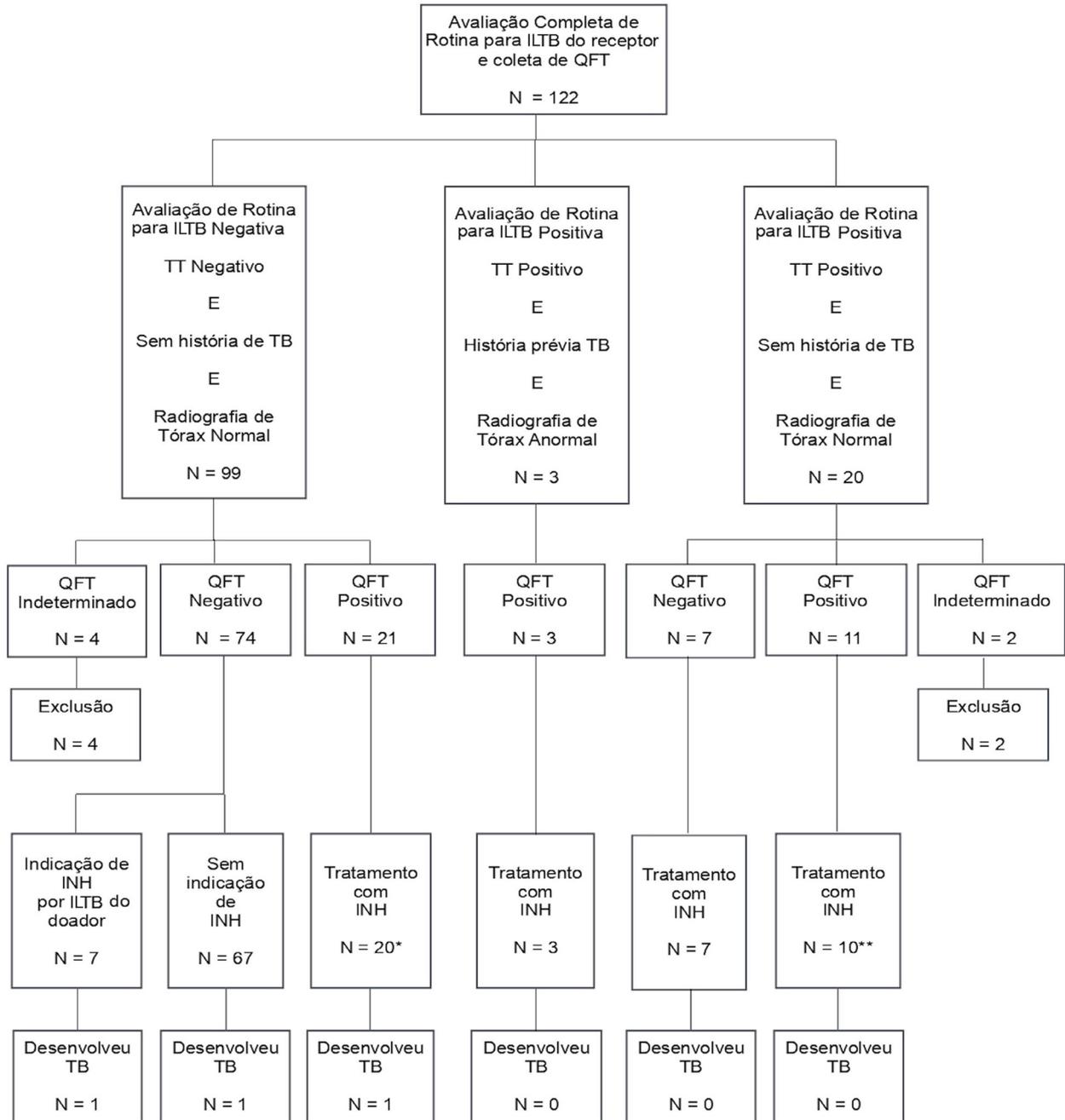
Houve 3 (2,6%) casos de tuberculose pós-transplante durante o acompanhamento, em uma mediana de 2 (1-33) meses. A incidência cumulativa foi de 3,2% em 5 anos.

Um paciente sem histórico de TB, com um TT negativo e uma radiografia de tórax normal estava

assintomático na admissão para o transplante. Seu resultado de QFT positivo foi recebido dentro de 2 semanas após o transplante. Ele desenvolveu sintomas pulmonares dentro de 30 dias a partir do procedimento, antes de iniciar a INH. O mesmo apresentou tosse e febre, e foi diagnosticado com bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) positivo e cultura de *M. tuberculosis* no lavado broncoalveolar. Ele foi curado, mas perdeu a função do enxerto e retornou à diálise após 9 meses do diagnóstico. As informações sobre o doador falecido eram negativas para histórico de tuberculose e não foi descrito nenhum achado anormal durante a remoção dos órgãos. O outro receptor não desenvolveu TB.

Um paciente apresentou rastreamento pessoal negativo para ILTB com TT e QFT do DV positivos. Ele recebeu INH por 9 meses. Após dois anos, desenvolveu tuberculose disseminada com hepatoesplenomegalia e linfadenopatia, perda de peso e febre. O diagnóstico foi confirmado com BAAR positivo e cultura em biópsia pulmonar. O paciente foi curado e manteve o enxerto funcional. Não havia evidência de TB em contatos próximos na época da doença ativa.

Um paciente com avaliação de ILTB negativa desenvolveu TB pulmonar dentro de 3 meses após o transplante. Ele apresentou dispneia e febre, e foi diagnosticado com PCR positivo para *M. tuberculosis* no lavado broncoalveolar. Ele recebeu 6 meses de tratamento e foi curado mantendo um enxerto funcional. O receptor do rim contralateral do doador falecido desenvolveu tuberculose de enxerto renal, diagnosticada no mesmo período, mas o paciente não fazia parte desta coorte. As informações sobre o doador falecido eram negativas quanto ao histórico de TB, e não foi descrito nenhum achado anormal durante a remoção dos órgãos.

Figura 1. Fluxograma demonstrando a avaliação e tratamento da infecção latente por tuberculose em receptores de transplante renal.

* um paciente não recebeu INH por tuberculose ativa confirmada dentro de 30 dias de transplante

** um paciente não recebeu INH por decisão clínica, e não desenvolveu tuberculose

Legenda: ILTB, tuberculose latente. TB, tuberculose. TT, teste tuberculínico. QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube. INH, isoniazida.

Todos os casos de TB completaram 6 meses da terapia prescrita (rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida), ajustados para a depuração de creatinina, e nenhum apresentou toxicidade relevante. As doses de inibidores da calcineurina foram ajustadas para manter nível sérico adequado e

monitoradas regularmente. Não houve nenhum caso de TB resistente a múltiplas drogas.

Nenhuma variável foi associada à TB pós-transplante, como descrito na Tabela 3.

Nenhum dos pacientes com TB veio a óbito. Os pacientes com TB apresentaram sobrevida do enxerto

TABELA 3 CARACTERÍSTICAS DE RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL COM E SEM TUBERCULOSE PÓS-TRANSPLANTE

	Receptores (n = 116)	Não-TB (n = 113)	TB (n = 3)	P
Idade, anos (mediana, min-max)	47 (18-80)	47 (18-80)	52 (21-57)	0.71
Homem (%)	76 (65.5)	74 (65.4)	2 (66.6)	0.96
Caucasiano (%)	89 (76.7)	86 (76.1)	3 (100)	0.62
Diabetes (%)	22 (18.9)	22 (19.4)	0	0.39
Histórico de TB (%)	4 (3.4)	4 (3.5)	0	0.74
Resultado do TT				
Positivo (%)	21 (18.1)	21 (18.5)	0	0.40
Negativo (%)	95 (81.9)	92 (81.4)	3 (100)	
Radiografia de tórax anormal (%)	7 (6)	7 (6.2)	0	0.65
Resultado do QFT				
Positivo (%)	35 (30.2)	34 (30.0)	1 (33.3)	0,90
Negativo (%)	81 (69.8)	79 (70.0)	2 (66.6)	
Doador vivo (%)	25 (21.5)	24 (21.2)	1 (33.3)	0,67
Resultado do TT do doador vivo				
Positivo (%)	6 (24.0)	5 (20.8)	1 (100)	0,16
Negativo (%)	15 (60.0)	15 (62.5)	0	
Desconhecido	4 (16.0)	4 (16.6)	0	
Resultado do QFT do doador vivo				
Positivo (%)	10 (40.0)	9 (37.5)	1 (100)	0,40
Negativo (%)	15 (60.0)	15 (62.5)	0	
Histórico de TB do doador	0	0	0	n/a
Idade do doador, anos (mediana, min-max)	50 (1-74)	50 (1-74)	59 (44-65)	0,39
Terapia de indução				
Nenhuma (%)	59 (50.9)	57 (50.4)	2 (66.6)	0,57
Timoglobulina (%)				
Anti-IL2R (%)				
Terapia de indução				
Nenhuma (%)	7 (6)	7 (6.2)	0	0,85
Timoglobulina (%)	46 (39.7)	45 (39.8)	1 (33.3)	
Anti-IL2R (%)	63 (54.3)	61 (54.0)	2 (66.6)	
Indicação de INH (%)	49 (43.3)	47 (41.6)	2 (66.6)	0.57
Tratamento de ILTB (%)	47 (40.5)	46 (40.7)	1 (33.3)	0.77

Legenda: TB, tuberculose. TT, teste tuberculínico. QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube. INH, isoniazida. ILTB, infecção latente por tuberculose. anti-IL2R, anti-receptor de interleucina 2.

em 5 anos inferior, embora não significativa (66,6% vs. 76,5%) e menor acompanhamento médio (46,3 ± 14,4 vs. 57,1 ± 1,8 meses) ($p = 0,402$).

DISCUSSÃO

Descrevemos os resultados de uma amostra de receptores de TR adultos em relação à avaliação de ILTB com triagem de rotina e testes adicionais de IGRA. Nossos TR apresentaram 30% de resultados de QFT positivos e 18% de TT positivos. A proporção de resultados positivos de QFT em receptores de TR foi semelhante a outros relatos²²⁻²⁴, e está de acordo com as estimativas da OMS sobre a prevalência global de ILTB¹⁰. Estudos anteriores associaram resultados positivos de QFT em pacientes com doença renal crônica com histórico prévio de TB e radiografias de tórax anormais²⁵. Também encontramos estas associações, assim como diabetes e TT positivos. A concordância entre o TT e o QFT foi regular ($k = 0,354$), semelhante a outros estudos em candidatos a TR^{22,23,26}. Alguns autores encontraram melhor concordância ao considerar o $TT \geq 10\text{mm}^2$ ²⁷. Um terço de nossos pacientes com TT positivo apresentou resultados negativos de QFT. As discrepâncias entre os testes são explicadas por resultados de TT falso-negativos devido à anergia cutânea, ou resultados de TT falso-positivos devido à reatividade cruzada com a vacina BCG ou contato com micobactérias não-tuberculosas¹⁴. Também deve ser observado que o TT possui um aspecto de subjetividade, e os testes foram realizados por diferentes técnicos, o que pode ter impactado na confiabilidade de seus resultados. Os IGRAs são relatados como mais sensíveis e específicos do que o TT^{25,27}, sem esses fatores de confusão²⁸.

Nossos DV apresentaram 40% de resultados de QFT positivos e 24% de TT positivos. A concordância entre os testes foi moderada. Não houve pacientes com resultados de TT positivos e QFT negativos. Em indivíduos saudáveis, a anergia cutânea não é esperada, o que poderia explicar a diferença em relação aos candidatos ao TR. Houve uma alta proporção de resultados positivos, o que era de se esperar, pois estamos localizados em uma área de alta incidência de TB.

Uma crítica em relação a ambos os testes é que eles não podem diferenciar a TB latente da ativa. O entendimento atual é que a TB latente e a ativa não são dois estados separados e opostos, mas as manifestações extremas de um *continuum* na batalha entre patógeno e hospedeiro, definidos e marcados por múltiplos fatores, especialmente pela resposta imune do hospedeiro^{11,28-30}. Neste estudo, um paciente com resultado de QFT positivo desenvolveu

doença ativa antes mesmo de completar 30 dias do procedimento de transplante, embora assintomático na admissão e com uma radiografia de tórax normal. Ele apresentava um resultado de TT negativo quando estava na lista de espera, de modo que não seria encaminhado para INH com a triagem de rotina. É plausível que ele tivesse TB ativa não reconhecida no momento do transplante. Pode-se argumentar que as radiografias de tórax carecem de sensibilidade para diagnosticar a TB, e a implementação da tomografia computadorizada torácica pode melhorar a avaliação, como demonstrado em algumas populações³¹.

A associação dos resultados de QFT à nossa triagem de rotina aumentou os encaminhamentos para tratamento de ILTB em 80%. Houve uma baixa incidência de hepatotoxicidade com o tratamento com INH (2,1%). Relatórios sobre a eficácia da INH na prevenção da TB demonstram que indivíduos de alto risco que receberam o tratamento para ILTB não desenvolveram doença ativa³², e até 22% daqueles que não o receberam desenvolveram TB⁷. Duas metanálises recentes sobre o tratamento de ILTB demonstraram uma redução significativa do risco relativo de 0,3 no desenvolvimento da TB³³, e uma recomendou tratamento universal para os receptores de TR em regiões endêmicas durante o primeiro ano após o transplante³⁴. Mais de 95% de nossos pacientes com indicação de INH receberam a medicação, e apenas um (2,1%) desenvolveu TB ativa, dois anos após o tratamento. Dos dois pacientes que tinham indicação de INH, mas não a receberam, um não desenvolveu TB durante o acompanhamento (mais de 60 meses), e outro desenvolveu sintomas respiratórios antes de iniciar o tratamento, como discutido acima.

Com relação ao momento de iniciar o tratamento da ILTB, as diretrizes internacionais recomendam que os candidatos ao TR recebam terapia idealmente antes do transplante, por um mínimo de 9 meses^{2,9,14,15}, mas não é um consenso^{6,33}. Nossa política é tratar pacientes após imunossupressão ativa, por um período mínimo de 6 e, de preferência, por 9 meses. O paciente que desenvolveu TB 2 anos após o tratamento com INH não teve uma avaliação pessoal positiva para ILTB, mas seu DV teve. Levantamos a hipótese de que uma nova exposição é possível, já que estamos localizados em uma área de alta incidência, mas também se poderia argumentar que o efeito protetor da INH não dura por períodos mais longos. Neste sentido, o tratamento da ILTB antes do transplante em pacientes com um longo período na lista de espera pode ter um efeito minguante e exigir um novo tratamento. Uma

revisão recente também descreveu um grande número de centros que prescrevem INH após o transplante³⁵. Embora o potencial de interações medicamentosas mais graves seja maior após o transplante, os pacientes são monitorados mais de perto nos meses iniciais, o que pode melhorar a segurança desta abordagem. Além disso, o risco de reativação é maior após o início da imunossupressão³⁶.

A incidência cumulativa de TB pós-transplante foi de 3,2% em 5 anos, semelhante ao nosso relatório anterior⁵. Deve-se notar que esta coorte é muito menor do que a anterior e que não eram concorrentes, portanto, não eram diretamente comparáveis. Além disso, uma vez que proporcionalmente mais pacientes foram encaminhados para o tratamento com INH, não podemos medir o número de casos que poderiam ter sido evitados. A ocorrência relatada de TB está intimamente relacionada com a incidência local^{3,6}, e no Brasil varia de 1,7 a 5,6%³⁷⁻⁴¹.

Podemos também argumentar que o tratamento de ILTB por si só não impactaria a ocorrência em áreas de alta incidência de TB, onde nova exposição e transmissão de doadores também são prováveis de ocorrer. Para estas situações, outras estratégias podem ser discutidas, tais como reavaliar os receptores de TR ao longo do tempo para ILTB, um rastreamento mais completo de doadores falecidos, ou mesmo um tratamento universal, como alguns autores recomendam³³.

Não encontramos nenhum fator associado ao desenvolvimento de TB ativa, provavelmente devido ao pequeno número de casos.

Não houve óbitos relacionados à TB, e um terço dos pacientes com TB perdeu a função do enxerto. A mortalidade foi relatada de 6⁴ a 30%⁵⁻⁷, e as perdas do enxerto em torno de 25%^{2,5,7}.

Em conclusão, a TB é uma das principais complicações após o TR, especialmente em países de alta incidência de TB, como o Brasil. Detectar indivíduos com maior risco de desenvolver TB pós-transplante e encaminhá-los para receber tratamento preventivo tem sido defendido por diretrizes internacionais como um meio de reduzir sua incidência e morbidade, mas a melhor estratégia para identificar esses indivíduos não está bem estabelecida. A implementação de IGRAs como uma ferramenta de triagem para a infecção latente por TB tem como objetivo acrescentar sensibilidade e especificidade, mas, como TT, falta-lhe a capacidade de discriminar da doença ativa. Além disso, o custo é consideravelmente alto para implementar em

larga escala. No presente estudo, a associação dos testes de QFT à nossa avaliação de rotina de ILTB aumentou o encaminhamento para tratamento em 80%, e o tratamento foi eficaz na prevenção da TB em todos os pacientes, exceto um. Ainda houve uma alta incidência de TB pós-transplante, possivelmente relacionada a outras formas de infecção, tais como nova exposição e transmissão pelo doador. É importante realizar estudos para analisar o impacto financeiro da implementação do IGRA como uma ferramenta de triagem em larga escala, versus o custo e os riscos do tratamento universal para ILTB versus a incidência da TB ativa e seu impacto na sobrevivência do enxerto.

AGRADECIMENTOS

A compra de kits QuantiFERON-TB® Gold In-Tube foi financiada pela FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul), um Instituto de Pesquisa do Governo do Estado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram substancialmente para o desenvolvimento deste manuscrito. GM e EK na concepção, aquisição de financiamento, curadoria de dados, análise, administração, redação e revisão do manuscrito. CKS, DMBD, JBA, JPA e PEV apoiaram a curadoria de dados, investigação e metodologia. AAM liderou a metodologia e a análise da amostra. A ACP apoiou a concepção, investigação e revisão do manuscrito. VDG contribuiu para a concepção, supervisão e revisão do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Jun;9(2):97-101.
2. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, Benito N, Meije Y, Doblas A, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009 May;48(9):1276-84.
3. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun;48(12):1657-65.
4. Canet E, Dantal J, Blancho G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3773-8.

5. Meinerz G, Silva CK, Goldani JC, Garcia VD, Keitel E. Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country. *Transpl Infect Dis.* 2016 Apr;18(2):176-82.
6. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: a review of more than 2000 cases. *Clin Transplant.* 2018 Jun;32(6):e13259.
7. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis Infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1266-77.
8. Epstein DJ, Subramanian AK. Prevention and management of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Sep;32(3):703-18.
9. Subramanian AK, Theodoropoulos NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13513.
10. World Health Organization (WHO). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
11. Modlin RL, Bloom BR. TB or not TB: that is no longer the question. *Sci Transl Med* 2013 Nov;5(213):213sr216.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tuberculosis prevention, diagnosis, management and service organisation [Internet]. London: NICE; 2016; [access in 2019 Dezembro 19]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention. Division of Tuberculosis Elimination. Core curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know. 6th ed. Atlanta: CDC; 2013.
14. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 7):89-101.
15. Santoro-Lopes G, Subramanian AK, Molina I, Aguado JM, Rabagliatti R, Len O. Tuberculosis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation.* 2018;102(2 Suppl 2):S60-S5.
16. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 Jan;37(1):88-99.
17. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest.* 2012 Jul;142(1):63-75.
18. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Sep;3(5):1526-33.
19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019; [access in 2020 Janeiro 27]. Available from: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/06/manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf
20. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
21. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
22. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jun;24(6):1952-6.
23. Kim JS, Cho JH, Park GY, Kang YJ, Kwon O, Choi JY, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detection of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013 Oct;45(8):2899-902.
24. Edathodu J, Varghese B, Alrajhi AA, Shoukri M, Nazmi A, Elgamal H, et al. Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017 Apr;19(2):e12675.
25. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayden A, Craig JC, Sud K, et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):33-43.
26. Ahmadijad Z, Ardalan FA, Razzaqi M, Davoudi S, Jafarian A. QuantiFERON-Tb Gold In-Tube test for diagnosis of latent tuberculosis (TB) infection in solid organ transplant candidates: a single-center study in an area endemic for TB. *Transpl Infect Dis.* 2013 Feb;15(1):90-5.
27. Seyhan EC, Sökücü S, Altın S, Günluoğlu G, Trablus S, Yilmaz D, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Apr;12(2):98-105.
28. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):956-73.
29. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease states in the context of host immune response. *J Infect Dis.* 2011 Nov;204(Suppl 4):S1179-S86.
30. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MP. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:475-527.
31. Fujikawa A, Fujii T, Mimura S, Takahashi R, Sakai M, Suzuki S, et al. Tuberculosis contact investigation using interferon-gamma release assay with chest X-ray and computed tomography. *PLoS One.* 2014 Jan;9(1):e85612.
32. Lemos AS, Vieira MS, Halpern M, Quaresma RG, Borchardt AC, Santos AR, et al. Results of implementation of preventive recommendations for tuberculosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant.* 2013;13(12):3230-5.
33. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation.* 2010 Oct;90(7):695-704.
34. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar;2014(3):CD008597.
35. Abad CLR, Deziel PJ, Razonable RR. Treatment of latent TB infection and the risk of tuberculosis after solid organ transplantation: comprehensive review. *Transpl Infect Dis.* 2019 Dec;21(6):e13178.
36. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):990-1013.
37. Paula FJ, Azevedo LS, Saldanha LB, Ianhez LE, Sabbaga E. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1987 Sep/Oct;29(5):268-75.
38. Biz E, Pereira CAP, Moura LAR, Sesso R, Vaz MLS, Silva Filho AP, et al. The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000;42(4):225-30.
39. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga MF, Morgado L, Rels MD, Costa AC, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc.* 2004;36(4):905-6.
40. Guida JP, Rosane DB, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Resende MR, Mazzali M. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc.* 2009 Apr;41(3):883-4.
41. Marques ID, Azevedo LS, Pierrotti LC, Caires RA, Sato VAH, Carmo LPF, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant.* 2013 Mar/Apr;27(2):E169-76.