UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Gisele Meinerz

# Diagnóstico de Tuberculose Latente Pré-Transplante Renal: Novas Possibilidades com Testes Sorológicos

Porto Alegre
2020

**Gisele Meinerz**

# Diagnóstico de Tuberculose Latente Pré-Transplante Renal: Novas Possibilidades com Testes Sorológicos

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientador: Dra. Elizete Keitel

**Porto Alegre**
**2020**

Catalogação na Publicação

Meinerz, Gisele
Diagnóstico de Tuberculose Latente Pré-Transplante Renal: Novas Possibilidades com Testes Sorológicos / Gisele Meinerz. -- 2020.
115 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2020.

Orientador(a): Elizete Keitel.

1. transplante renal. 2. tuberculose. 3. tuberculose latente. 4. interferon-gamma release assays. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Agradecimentos**

À Dra Elizete Keitel, inspiração e modelo de pessoa e profissional que apenas anseio seguir. Fonte inesgotável de conhecimento sem soberba ou preconceito, sempre presente, sempre disponível. Não tenho palavras para agradecer tudo o que fazer por mim e por todos, nem para medir o quanto aprendi e espero continuar aprendendo nos muitos anos a seguir.

Ao meu amor, parceiro e amigo Marcelo Bacaltchuk, sempre presente, sempre apoiando, sempre ali. Com um olhar entendes tudo e sempre antecipa minhas necessidades.

À minha família, separada geograficamente mas sempre presente, apoiando e torcendo, cada um do seu jeito. Válvulas de escape e descanso para a mente sempre alerta e pensativa, motivos de muitos sorrisos e descontração.

Aos meus colegas, que acabam sendo os grandes parceiros e amigos na jornada diária, que permitem dividir as angústias e multiplicar as vitórias, por menores que possam parecer, mas que nos permitem seguir adiante nos momentos mais difíceis.

Aos pacientes, não apenas os que concordaram em participar do estudo, mas todos os pacientes que atendemos, porque são o motivo final de tudo o que fizemos e fazemos, sempre em busca de nos aprimorarmos e melhorarmos para garantir o seu tratamento.

**Resumo da Tese**

A tuberculose (TB) é uma infecção endêmica no Brasil. O rastreamento de tuberculose latente (TL) inclui história prévia, alterações radiográficas sugestivas de infecção prévia e resultado do teste tuberculínico (TT). Mais recentemente, foram incluídos os ensaios de liberação de interferon-gama (em inglês, *interferon-gamma release assays,* ou *IGRAs*). O presente estudo objetiva complementar o rastreamento usual de TL nos candidatos a transplante renal e nos doadores vivos com os resultados de um tipo de *IGRA*, o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA* (QFT), e avaliar se haverá aumento na indicação de tratamento com isoniazida (INH). Métodos: avaliação de receptores adultos de transplante renal (RTR) e seus doadores vivos (DV), quando aplicável, com rastreamento completo para TL e coleta de QFT. Foram incluídos pacientes entre abril/2014 e outubro/2018, com acompanhamento até outubro/2019. Resultados: foram avaliados 116 RTR, 30% com QFT positivo. Resultado positivo de QFT nos RTR foi associado a história de TB ($p = 0,007$), TT reator ($p < 0,0001$), alterações radiográficas ($p = 0,003$) e diabetes ($p = 0,035$). Foram 25 DV, 40% com QFT positivo. Resultado positivo de QFT nos DV foi associado a TT reator ($p=0,002$). O uso do QFT aumentou a indicação de INH em 80%. A incidência de TB pós-transplante foi 2.6% em uma mediana de acompanhamento de 2 (1-33) meses. A sobrevida do enxerto em 5 anos e a média de acompanhamento nos pacientes com e sem TB foram 66,7% *vs.* 76,5% e 46,3 ± 14,4 *vs.* 57,1 ± 1,8 meses, respectivamente ($p = 0,402$). Conclusão: no presente estudo, o uso de QFT com o rastreamento usual de TL aumentou a indicação de tratamento com INH, mas a incidência de TB ainda foi elevada.

**Palavras-chave:** transplante renal, tuberculose, tuberculose latente, *interferon-gamma release assays*

**Abstract**

Background: Tuberculosis (TB) is a prevalent infection after kidney transplantation (KT) in high-burden countries. Latent tuberculosis infection (LTI) screening includes previous TB history, chest radiograph findings and tuberculin test (TT) and/or interferon-gamma release assays (IGRAs) results. We aimed to compare our routine LTI screening of KT candidates and living donors with their IGRA results, and evaluate if this would improve isoniazid (INH) treatment referral. Methods: We evaluated adult KT candidates and living donors with complete routine LTI screening and QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QFT) testing. Blood samples were collected from April 4$^{th}$, 2014 to October 31$^{st}$, 2018, with follow-up until October 31$^{st}$, 2019. Results: There were 116 KT recipients, with 30% positive QFT. Positive QFT in KT recipients was associated with past TB history (p=0.007), positive TT (p<0.0001), residual radiographic lesions (p=0.003) and diabetes (p=0.035). There were 25 living donors (LD), 40% had positive QFT. Positive QFT in LD was associated with a positive TT (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, including QFT (p=0.58) and TT (p=0.339). The 5-year graft survival and mean follow-up in TB and non-TB patients were 66.7% *vs.* 76.5%; 46.3 ± 14.4 *vs*. 57.1 ± 1.8 months, respectively (p = 0.402). Conclusion: In the present study, the association of QFT to our routine LTI screening increased the INH treatment referral, but there was still a high incidence of post-transplant TB.

**Keywords:** kidney transplant, tuberculosis, latent tuberculosis, interferon-gamma release assays

**Lista de abreviaturas**

ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos

*APC: antigen presenting cell,* célula apresentadora de antígenos

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

*BTS*: *British Thoracic Society*

*CD: cluster of differentiation*, aglomerado de diferenciação

DNA: *deoxyribonucleic acid*, ácido desoxirribonucleico

DRC: doença renal crônica

DRT: doença renal terminal

*ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay*

HIV*: human immunodeficiency virus*; vírus da imunodeficiência humana

HLA*: Human Leucocyte Antigen;* antígeno leucocitário humano

HTLV*: human T-lymphotropic virus;* virus T-linfotrópico humano

ICN: inibidores de calcineurina

IFN-γ: *interferon-gamma*

*IGRA: interferon-gamma release-assay,* ensaio de liberação de interferon-gama

IL-2: interleucina-2

MAC*: Mycobacterium avium complex*

MDR-TB: *multi-drug-resistant tuberculosis*, tuberculose multidroga resistente

*MHC: major histocompatibility complex;* complexo principal de histocompatibilidade

MS: Ministério da Saúde

*mTOR: mammalian target of rapamycin*

*NAAT: nucleic acid amplification tests*, testes de amplificação de ácidos nucléicos

OMS: Organização Mundial de Saúde

PTLD*: post-transplant lymphoproliferative disease*; doença linfoproliferativa pós-transplante

QFT: QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA*

RBT: Registro Brasileiro de Transplantes

RNA: *ribonucleic acid*, ácido ribonucleico

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

TFG: taxa de filtração glomerular

TL: tuberculose latente

TNF: *tumor necrosis factor*, fator de necrose tumoral

TT: teste tuberculínico

VPN: valor preditivo negativo

VPP: valor preditivo positivo

XDR-TB: *extensively drug-resistant tuberculosis*, tuberculose extensivamente resistente

# SUMÁRIO

**1. Introdução .....11**

1.1 – Doença Renal Crônica.....11

1.1.1 – Alterações imunológicas da doença renal crônica .....12

1.2 – Transplante Renal .....14

1.2.1 – Avaliação do Receptor.....15

1.2.2 – Imunossupressão .....18

1.2.2.1 – Terapia de Indução .....18

1.2.2.2 – Terapia de Manutenção .....20

1.3 – Tuberculose .....24

1.3.1 - Patogênese .....24

1.3.2 - Impacto Global e Local.....26

1.3.3 - Tuberculose Latente.....27

1.3.3.1.1 – Descrição Técnica do QuantiFERON®-TB Gold In-Tube ELISA.....30

1.3.3.1.2 - Reprodutibilidade do Teste .....31

1.3.3.1.3 - Resultados Indeterminados.....31

1.3.3.1.4 - Concordância entre os Testes.....33

1.3.3.1.5 - Sensibilidade e Especificidade .....35

1.3.3.1.6 - Valor Preditivo para o Desenvolvimento de Tuberculose .....37

1.3.4 - Tuberculose e Transplante Renal.....40

1.3.4.1 - Fontes de Infecção .....40

1.3.4.2 - Características Clínico-Epidemiológicas .....41

1.3.4.3 - Diagnóstico e Classificação .....43

1.3.4.4 - Tratamento da Tuberculose Latente.....44

1.3.4.5 - Tratamento de Tuberculose Ativa no Transplante Renal.....48

1.3.4.6 - Impacto da Tuberculose no Transplante Renal.....49

1.4 - Micobactérias não-tuberculosas.....50

**2. Referências Bibliográficas .....53**

**3. Objetivos .....62**

3.1 Objetivos secundários .....62

**4. Artigo Redigido em Inglês .....63**

**5. Capítulo de Livro .....86**

**6. Conclusões .....108**

**7. Apêndice.....109**

**8. Considerações Finais .....111**

**9. Anexos .....112**

# 1. Introdução

## 1.1 – Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é definida por alterações na estrutura ou função dos rins, presentes por mais de três meses, com implicações à saúde do indivíduo. A expressão “com implicação à saúde” foi incorporada à definição clássica de DRC para diferenciar de anormalidades de estrutura e função que podem ocorrer sem necessariamente caracterizarem doença[1].

As alterações que definem DRC incluem albuminúria, anormalidades no sedimento urinário, anormalidades histológicas, alterações eletrolíticas e ácido-básicas por desordens tubulares, alterações de forma e tamanho renais detectadas em exame de imagem, e declínio da taxa de filtração glomerular. A taxa de filtração glomerular (TFG) é uma estimativa da capacidade de depuração dos produtos do metabolismo pelos rins, e é a base da classificação da DRC[1].

Algumas doenças podem comprometer a função renal primariamente, como as glomerulopatias, litíase e obstrução do trato urinário, e algumas condições clínicas sistêmicas podem acometer os rins secundariamente, como diabetes, hipertensão, aterosclerose e algumas infecções[1].

Independente da causa inicial, a perda progressiva de função renal é acompanhada de declínio nas funções endócrinas e metabólicas, principalmente quando a TFG é inferior a 60ml/min/1,73m$^2$, trazendo complicações como toxicidade de drogas e medicamentos, anemia, acidose metabólica, desnutrição, distúrbio mineral-ósseo, aumento do risco

cardiovascular e de infecções, fragilidade e declínio cognitivo. Quando a TFG fica abaixo de 15ml/min/1,73m$^2$, o indivíduo apresenta doença renal em estágio terminal (DRT), e ao desenvolver sintomas secundários ao acúmulo de substâncias no plasma, em um estado chamado de uremia, é necessária a implementação de terapia renal substitutiva através de diálise ou de transplante renal[1].

A mortalidade em pacientes com doença renal crônica é elevada, mesmo em estágios menos avançados de doença, sendo os eventos cardiovasculares a principal causa de óbito. Em 2015, a sobrevida em cinco anos dos pacientes que iniciaram hemodiálise em 2010 nos Estados Unidos foi estimada em 41.8%[2].

### 1.1.1 – Alterações imunológicas da doença renal crônica

A resposta imune inata é ativada imediatamente após a infecção de forma a conter rapidamente o patógeno invasor. É composta de células como macrófagos e células dendríticas, que reconhecem partículas presentes na maioria dos microorganismos, sem especificidade. Como exemplo, os lipopolissacarídeos que compõem a parede das bactérias gram-negativas permitem que as células envolvidas na resposta inata reconheçam virtualmente todas as bactérias desta classe[3].

A resposta inata inclui o reconhecimento dos patógenos, sua fagocitose e digestão, apresentação de antígenos ligados ao complexo principal de histocompatibilidade (em inglês, *major histocompatibility complex*, *MHC*) e sinalização e liberação de citocinas inflamatórias. Desta forma, modula a

resposta imune adaptativa na medida em que apresenta os antígenos para os linfócitos T, o que por fim desencadeará uma defesa de construção mais lenta, porém mais específica e eficiente contra o patógeno através da produção de anticorpos e células de memória[3].

A resposta adaptativa é antígeno-específica. A ativação das células T ocorre através da apresentação de antígenos ligados ao *MHC* associada a um sinal coestimulatório mediado por moléculas CD80 e CD86 nas células apresentadoras de antígeno (em inglês, *antigen presenting cells*, *APC*). CD significa aglomerado de diferenciação (em inglês, *cluster of differentiation*) nomenclatura utilizada para identificar as moléculas de superfície celular. As células T *näive* são ativadas em células T *killer* e/ou células de controle da resposta imune (T *helper*). As células B ligam-se a estes antígenos e se transformam em plasmócitos, que irão produzir anticorpos específicos. Após a eliminação do patógeno, algumas células armazenam a informação, permitindo uma resposta mais rápida e intensa no reencontro com aquele antígeno específico[4].

O paciente urêmico apresenta alterações do sistema imune tanto na resposta inata quanto na adaptativa, porém a intensidade do comprometimento do número de células e sua função difere para cada tipo celular. Por exemplo, há aumento no número de polimorfonucleares circulantes, mas redução na sua capacidade migratória e bactericida e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio. Há aumento no número de monócitos e macrófagos, com redução da fagocitose e da diferenciação em células dendríticas. Há redução da circulação de células dendríticas, com menor apresentação de antígenos. As células T efetoras estão significativamente reduzidas, com aumento da

expressão de receptores de IL-2 e TNF, menor resposta a citocinas, maior apoptose, menor diferenciação em células T específicas. Também há redução das células T regulatórias e células B, com menor número de células de memória[5].

Outro aspecto é o excesso de citocinas, tanto por acúmulo de substâncias pró-inflamatórias por menor eliminação renal quanto por aumento da produção em resposta a toxinas urêmicas, estresse oxidativo, sobrecarga de volume e comorbidades[4].

As consequências destas alterações são observadas com uma maior taxa de infecções, menor resposta a vacinas, maior risco de neoplasias, maior risco cardiovascular[5] e, caracteristicamente, uma redução na capacidade de reação cutânea no teste tuberculínico (TT) na população com doença renal crônica em fase avançada[4].

## 1.2 – Transplante Renal

Um transplante renal bem-sucedido oferece ao paciente melhor qualidade de vida e aumenta a sobrevida a longo prazo quando comparado com a terapia dialítica[2,6.]

Uma revisão sistemática com 110 estudos comparou receptores de transplante renal e pacientes que permaneceram em diálise, e encontrou uma menor mortalidade e menos eventos cardiovasculares no primeiro grupo. Há uma maior mortalidade no período perioperatório do transplante, com subsequente declínio e mortalidade cumulativa significativamente menor que em pacientes que permanecem em diálise. O risco relativo não-ajustado de

mortalidade associado ao transplante reduziu de 0,44 em 1985 para 0,17 em 2005[7].

Estes resultados corroboram que o transplante renal deve ser o tratamento de escolha para a DRC, e justificam os esforços para aumentar o número de doadores. Nos últimos anos ocorreram grandes avanços com impacto positivo na sobrevida dos transplantes e na qualidade de vida dos pacientes, desde melhorias na preservação de órgãos e técnica cirúrgica, quanto no manejo da imunossupressão, rejeição, infecções e demais complicações clínicas[7].

O Brasil tem o segundo maior número absoluto de transplantes renais no mundo: em 2017, foram 5.929 transplantes de rim, enquanto os EUA realizaram 19.850 transplantes. No entanto, considerando o número relativo à população, fica em 25º lugar, com 28,8 transplantes por milhão de população (pmp)[8].

O registro dos resultados de transplantes no Brasil foi iniciado em janeiro de 2010 pela Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Os dados publicados em 2018 registraram 49.171 transplantes renais desde 2018, com dados completos de sobrevida em 59% deles: 6.535 (22%) transplantes com doador vivo e 22.558 (78%) transplantes com doador falecido. A sobrevida atuarial dos pacientes em 5 anos foi 93% com doador vivo e 86% com doador falecido, e a dos enxertos renais foi de 85% e 72%, respectivamente[8].

### 1.2.1 – Avaliação do Receptor

O candidato a transplante renal deve ter doença renal terminal

irreversível. Realiza-se uma criteriosa avaliação para averiguar se o paciente encontra-se em condições clínicas e psicossociais adequadas para o procedimento e se existem condições anatômicas favoráveis para o implante do novo órgão. Avalia-se o risco imunológico do paciente através da identificação de anticorpos anti-*HLA* (antígeno leucocitário humano; em inglês, *Human Leucocyte Antigen*). Também deve-se afastar a existência de doenças infecciosas e/ou neoplásicas que possam ter seu curso acelerado com a imunossupressão[9].

Sempre que possível, deve-se tentar identificar a causa subjacente da doença renal, pois algumas condições podem ocorrer novamente no enxerto, como glomerulonefrites, vasculites e oxalose primária[9].

A avaliação da condição cardiovascular do paciente envolve anamnese e exame físico, além de exames complementares conforme necessidade, como eletrocardiograma, ecocardiograma e/ou estudo de perfusão miocárdica, que podem indicar um cateterismo cardíaco e tratamento de lesões coronarianas antes da liberação para o transplante. A doença renal crônica é um grande fator de risco cardiovascular, e pode haver doença cardíaca isquêmica assintomática, principalmente em diabéticos. Cessação de tabagismo e mudança de hábitos de vida devem ser fortemente encorajados[9].

A doença óssea-mineral, associada aos anos de doença renal crônica, pode levar a calcificações vasculares. A avaliação inclui história (claudicação intermitente) e palpação dos pulsos femorais e pediosos, indicando ecografia com *Doppler* e/ou angiotomografia nos pacientes sintomáticos ou de risco elevado para doença aterosclerótica, como os diabéticos e tabagistas. O local preferencial para o implante renal são os vasos ilíacos[9].

Devem ser rastreadas doenças infecciosas que necessitam ser tratadas e controladas antes do transplante, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatites B e C e sífilis. São realizadas sorologias para identificar infecções crônicas em estado latente que podem se desenvolver após o transplante, ou para as quais o receptor não tem imunidade e poderiam ser transmitidas pelo órgão transplantado[9], como herpesvirus, citomegalovírus, vírus Epstein-Baar, vírus T-linfotrópico humano (em inglês, *human T-lymphotropic virus*, HTLV) 1 e 2, além de doenças endêmicas específicas para cada região, como por exemplo doença de Chagas.

A avaliação também deve incluir história prévia de tuberculose ou contato com portadores da doença, vacinação prévia com BCG (bacilo de Calmette-Guérin), teste tuberculínico (TT) e radiografia de tórax para avaliar a presença de leões sugestivas de infecção prévia (lesões fibronodulares apicais, nódulo solitário calcificado, linfonodos calcificados e/ou espessamento pleural). Na ausência de sintomas, um TT reator indica tuberculose latente, e este resultado, história prévia da doença e/ou alteração na radiografia de tórax indicam tratamento no período pré ou pós-transplante para reduzir o risco de progressão para tuberculose ativa[10-13].

Candidatos a transplante com história prévia de neoplasia devem aguardar um período de tempo (determinado pelo tipo histológico) antes de serem submetidos ao transplante, pelo risco de recorrência e de desenvolvimento de metástases de uma neoplasia que se considerava sob controle. Pacientes sem história de neoplasia devem realizar o rastreamento adequado para o sexo e idade antes do transplante (colo uterino, mama, próstata, intestino). A doença renal crônica e a imunossupressão após o

transplante aumentam o risco de algumas neoplasias, como as de pele, do trato urinário e as associadas a vírus[9].

A avaliação psicossocial rastreia doenças psiquiátricas e abuso de álcool ou drogas, além da capacidade de adesão ao tratamento.[9].

### 1.2.2 – Imunossupressão

O objetivo da imunossupressão é controlar a resposta imune para previnir a rejeição do enxerto renal mas permitir o combate a infecções e neoplasias. A associação de drogas permite sinergismo e reduz os efeitos tóxicos específicos de cada uma[14,15].

#### 1.2.2.1 – Terapia de Indução

A terapia de indução é utilizada na fase inicial do transplante, com doses elevadas das medicações que farão parte da fase de manutenção associadas a drogas com maior potência imunossupressora, como os anticorpos mono e policlonais[16,17]. O objetivo é inibir a resposta imune no momento do transplante, não sendo tolerada por períodos prolongados por sua toxicidade. É geralmente empregada em pacientes com alto risco de rejeição, como crianças, multíparas, pacientes submetidos a outros transplantes e os que receberam múltiplas transfusões sanguíneas[15].

O papel dos linfócitos na rejeição é reconhecido e estudado desde as experiências iniciais com transplante renal. Na década de 1960, foi demonstrado que animais que recebiam injeções com linfócitos humanos

podiam produzir anticorpos específicos contra os estas células. A partir daí foram desenvolvidas as terapias de depleção linfocitária, como a globulina antitimócitos policlonal. As preparações policlonais contêm diversos anticorpos, sem especificidade definida, facilitando a ocorrência de reações cruzadas com outras células hematopoiéticas, causando anemia, plaquetopenia, neutropenia. Também podem ocorrer reações anafiláticas (por serem produtos com proteína animal) e síndrome de liberação de citocinas pela ativação do receptor linfocitário[14].

Na década de 1970, foram desenvolvidos anticorpos com especificidade única, monoclonal. Estes anticorpos são definidos pela proteína de superfície à qual se ligam, nomeada pelo CD, que representa grupos de moléculas. Os anticorpos podem se ligar à mesma molécula CD, no mesmo epítopo ou em epítopos diferentes, e exercer efeitos similares ou distintos. A especificidade monoclonal reduz reações cruzadas e alérgicas, mas ainda ocorre grande liberação de citocinas[16]. O primeiro representante desta classe foi o muromonab (OKT3, anti-CD3), não mais disponível no mercado, que removia os linfócitos T da circulação. Posteriormente, algumas modificações permitiram bloquear vias mais específicas, como o receptor de interleucina-2 (IL-2) (CD25, basiliximab e daclizumab, este descontinuado em 2009), e desenvolver anticorpos humanos ou humanizados (derivados de animais com genes de imunoglobulina humana), como o alemtuzumab (anti-CD52 humanizado, não disponível para transplante no Brasil) e rituximab (anti-CD20 humanizado, específico para células B, usado em rejeições humorais e na doença linfoproliferativa pós-transplante)[16].

As preparações com anticorpos podem ser ou não depletoras celulares.

Exemplos de drogas depletoras de linfócitos são os anticorpos policlonais, muronomab e rituximab, que causam depleção celular T e/ou B, bloqueiam a coestimulação e modulam a adesão celular. São drogas utilizadas na terapia de indução e no tratamento de rejeição celular resistente a corticóide e na rejeição vascular grave. Aumentam o risco de infecções e de doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD). A recuperação do sistema imunológico pode levar meses a anos, podendo nunca ser completa, como em pacientes idosos[14]. As drogas não-depletoras de linfócitos são utilizadas na terapia de indução e são pouco eficazes no resgate. Elas reduzem a resposta imune mas não a população linfocitária, têm poucos efeitos tóxicos por serem dirigidas a moléculas expressadas somente nas células imunes, induzem pouca liberação de citocinas. São representadas por anticorpos monoclonais (basiliximab) e proteínas de fusão (belatacept)[14].

1.2.2.2 – Terapia de Manutenção

A terapia básica dos transplantes renais foi constituída por azatioprina e corticóides por muitos anos, até a disponibilização da ciclosporina como imunossupressor na década de 1980, iniciando a terapia tripla. Ocorreram diversos avanços na imunossupressão, com desenvolvimento de novas drogas e de novos protocolos, contribuindo para o sucesso dos transplantes a longo prazo[14,17].

A 6-mercaptopurina foi desenvolvida como quimioterápico na década de 1950, e, posteriormente, teve seu potencial imunossupressor demonstrado em estudos experimentais com animais. A azatioprina é um derivado imidazólico da

6-mercaptopurina, menos tóxico, e seu uso associado a corticosteróides a partir da década de 1960 permitiu que o transplante renal fosse bem-sucedido em diversos lugares do mundo. Seu mecanismo de ação envolve a síntese de purinas, interferindo na replicação de DNA e RNA. *In vitro*, bloqueia a proliferação linfocitária e a produção de IL-2. Seu principal efeito indesejado é mielossupressão[14,16].

Os corticosteróides eram usados no tratamento de episódios de rejeição. A partir da década de 1960, eles foram utilizados com a azatioprina, visto que a rejeição era um evento quase inevitável, e os resultados desta associação mostraram-se promissores. Inicialmente eram utilizados em doses muito elevadas, com muitos efeitos colaterais, que foram progressivamente reduzidas mantendo a eficácia. São sempre associados a outros imunossupressores, e atualmente diversos protocolos têm tentado minimizar ou evitar totalmente seu uso na terapia de manutenção. Seu mecanismo de ação não foi completamente elucidado, mas *in vitro* têm efeito sobre a proliferação de linfócitos T, bloqueiam a produção de IL-2, têm efeito sobre os macrófagos e na migração de monócitos. Os efeitos colaterais são mais significativos com o uso prolongado, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, osteoporose, necrose asséptica de quadril, catarata, obesidade, doença péptica, fragilidade cutânea e retardo de cicatrização[18].

Os inibidores de calcineurina (ICN) são representados pela ciclosporina e pelo tacrolimo. A ciclosporina foi desenvolvida inicialmente como um antifúngico, mas seu uso como imunossupressor revolucionou os resultados nos transplantes renais e de outros órgãos. Na década de 1980, seu uso foi consagrado, associado a corticóides ou em terapia tripla com a adição da

azatioprina[16]. O tacrolimo foi desenvolvido em 1984 a partir de uma bactéria do solo. Foi usado inicialmente como terapia de resgate após episódios de rejeição, sendo posteriormente aprovado como droga inicial, com menor incidência e menor gravidade de episódios de rejeição[16].

O mecanismo de ação dos ICN envolve a formação de um complexo protéico que inibe a atividade da calcineurina e inibe a ativação dos linfócitos T por impedir a defosforilação e transcrição de IL-2. O tacrolimo liga-se à FKBP-12, e a ciclosporina liga-se à ciclofilina. O tacrolimo é dez a cem vezes mais potente que a ciclosporina. Ambas as drogas são metabolizados no fígado pela família do citocromo P (CYP) 450, com um grande número de interações medicamentosas. Existe grande variabilidade farmacocinética entre e intraindivíduos, sendo necessária a monitorização de nível sérico[16]. Entre os efeitos colaterais destacam-se nefrotoxicidade, redução de fluxo sanguíneo renal, microangiopatia trombótica, tremores de extremidades, neuropatia periférica, hipercalemia, acidose hiperclorêmica, diabetes, hipertensão, distúrbios gastrintestinais, crises convulsivas[14,16].

O ácido micofenólico é um antimitótico que age como inibidor não competitivo e reversível da inosina 5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH). Interfere na síntese de guanina e interrompe o ciclo celular na interfase G1/S, impedindo a proliferação de linfócitos T e B. É mais potente que a azatioprina, reduzindo episódios de rejeição aguda. Usualmente é associado aos inibidores da calcineurina ou aos inibidores da mTOR (descritos a seguir). Os efeitos adversos são principalmente gastrintestinais (dispepsia, diarréia, distensão abdominal) e de toxicidade medular (anemia, leucopenia), e geralmente regridem com a redução da dose[14,16].

Os inibidores de mTOR são imunossupressores potentes que inibem o alvo da rapamicina de mamíferos (em inglês *mammalian target of rapamycin, mTOR*), um complexo enzimático multiprotéico que regula o crescimento, proliferação e sobrevivência dos linfócitos. São representados pelo sirolimo e o everolimo. O metabolismo é hepático, pelo citocromo P450, principalmente pela subfamília CYP3A4. Podem ser associados aos ICN ou os substituir. Apresenta menor nefrotoxicidade e um potencial efeito antitumorigênico. Os principais efeitos colaterais incluem dislipidemia, pneumonite, síndrome hemolítico-urêmica, proteinúria, edema periférico, dificuldade de cicatrização, linfocele, mucosite, anemia e distúrbios gastrintestinais[14,16].

O belatacept foi o primeiro agente biológico usado como terapia de manutenção. Foi aprovado em 2011 como uma alternativa ao uso de inibidores da calcineurina. É uma proteína de fusão com especificidade para as moléculas coestimulatórias B7, bloqueando o segundo sinal na ativação das células T e modulando sua resposta. Sua vantagem seria apresentar menos efeitos adversos renais, cardiovasculares e metabólicos comparados aos inibidores de calcineurina. Demonstrou taxas de sobrevida do paciente e do enxerto equivalentes à ciclosporina, mas com melhor função renal a longo prazo, apesar de um maior número de episódios de rejeição aguda no período inicial pós-transplante[19].

Independentemente do protocolo de imunossupressão adotado, as doses e ajustes são individualizados. Em geral, pacientes com perfil imunológico de baixo risco podem ter a imunossupressão minimizada ao longo do tratamento. Os primeiros seis meses a um ano são considerados os de maior imunossupressão, em que ocorrem a maioria das reativações de

infecções latentes e aparecimento de infecções oportunistas. A carga cumulativa de imunossupressão traz os efeitos adversos a longo prazo, como doença cardiovascular e neoplasias.

## 1.3 – Tuberculose

### 1.3.1 - Patogênese

O *Mycobacterium tuberculosis* é o agente etiológico da tuberculose. O comprometimento pulmonar é mais frequente, mas em até um terço dos casos a doença é extrapulmonar. A contaminação ocorre por contato próximo e prolongado com indivíduos infectados, que eliminam o bacilo em gotículas respiratórias[20-23]. Os bacilos são inalados e chegam ao trato respiratório inferior, onde são fagocitados por macrófagos alveolares que conseguem digerí-los parcialmente e liberar antígenos que serão captados pelas células dendríticas. Estes antígenos são apresentados para os linfócitos T CD-4 e CD-8 nos linfonodos, desencadeando a diferenciação em células T *helper* produtoras de interferon-γ e células T citotóxicas, causando a liberação de citocinas e a formação de anticorpos. Durante esta fase, os bacilos podem se disseminar por via hematogênica para diversos órgãos, sendo englobados pelos macrófagos teciduais locais[24].

Os linfócitos T *helper* 1 (Th1), especialmente através da ação do interferon-γ (IFN-γ), atraem células inflamatórias e organizam a formação dos granulomas. Os macrófagos contendo os bacilos diferenciam-se em células epitelióides e são circundados por linfócitos, permitindo um ambiente mais

efetivo para a ação antimicobacteriana, impedindo o crescimento e proliferação bacilares. Dependendo do equilíbrio entre a quantidade de bactérias e a qualidade da resposta imunológica pode haver a destruição dos macrófagos, resultando em necrose central, que será mais intensa se houver uma resposta T *helper* 2 (Th2) contrabalançando a atividade fagocitária. O centro necrótico pode evoluir com esclerose e calcificação, pobre em oxigênio, resultando na contenção ou mesmo morte das micobactérias[24].

A formação do granuloma depende da ação dos linfócitos, de forma que nas imunodeficiências relacionadas às células T não ocorre a contenção dos bacilos. O granuloma é uma estrutura dinâmica, em que as células inflamatórias estão constantemente sendo destruídas e renovadas. Por isso, com a utilização de drogas que bloqueiam as citocinas inflamatórias, como anti-fator de necrose tumoral-alfa (anti-TNF-α), a estrutura dos granulomas se desconfigura e há a liberação de seu conteúdo, composto por bacilos que mantém seu potencial de replicação[24].

Após a infecção inicial, o indivíduo pode desenvolver doença ativa, a tuberculose primária, ou impedir a proliferação das micobactérias, na chamada tuberculose latente (TL). Nesta situação, existem presumivelmente bacilos viáveis no organismo, porém não há infecção clínica aparente[25]. Não é possível determinar por quanto tempo esta viabilidade bacilar persiste, podendo ser anos e até décadas, e nem qual a proporção de indivíduos que persistem realmente infectados[24]. Estima-se que 5 a 10% deles desenvolverão tuberculose pós-primária ao longo de suas vidas[23,25,26].

O entendimento atual é de que tuberculose doença e tuberculose latente consistem em extremos de um amplo espectro definido pelo equilíbrio na

interação hospedeiro-micobactéria, e não configuram estados clínicos díspares. A interação é dinâmica do ponto de vista clínico e imunológico, e a capacidade de defesa do indivíduo determina o risco e a velocidade de desenvolvimento de sintomas ou a eliminação completa dos bacilos sem nem envolver a resposta adaptativa[25-27].

Os indivíduos com maior risco de desenvolver tuberculose doença são os com contágio recente ou aqueles com condições clínicas que favoreçam a progressão da infecção latente para a forma ativa, como as crianças e idosos, indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), sob imunossupressão nas doenças reumatológicas e nos transplantes de órgãos, e pacientes com diabetes, gastrectomia, doença renal crônica, desnutrição, etilismo, entre outras[11,21,23,25,28].

As formas de apresentação incluem infecção com controle efetivo do bacilo, infecção assintomática com alterações radiológicas e/ou histológicas, granulomas localizados, comprometimento pulmonar e/ou extrapulmonar e doença disseminada com sintomas sistêmicos como febre e perda de peso, dependendo do contexto imunológico do indivíduo[27].

### 1.3.2 - Impacto Global e Local

A Organização Mundial de Saúde (OMS) emite relatórios anuais sobre o impacto global da tuberculose e os desafios no seu controle. Em 2018, a incidência mundial de tuberculose foi estimada em 10 milhões de casos, aproximadamente 132 casos/100.000 habitantes. Houve cerca de 1,3 milhão de óbitos relacionados à doença. O número absoluto de casos incidentes vem

reduzindo lentamente, em média 1,6% ao ano desde 2000, e 2% entre 2017 e 2018. A redução cumulativa na taxa de incidência entre 2015 e 2018 foi 6.3%[23].

Segundo a OMS, o Brasil faz parte dos 22 países que concentram 84% de todos os casos de tuberculose no mundo[23]. Dados da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS) registram que foram notificados mais de 70 mil novos casos de tuberculose no Brasil em 2018. A taxa de incidência, que vinha apresentando queda média anual de 1% desde 2009, apresentou aumento em relação a 2016, com 34,8 casos/100.000 habitantes em 2018. O Rio Grande do Sul apresentou uma incidência superior à Nacional, com 42,4 casos/100.000 habitantes no mesmo ano. Em comparação, o Estado do Amazonas registrou 72,9 casos/100.000 habitantes e Goiás notificou 13,7 casos/100.000 habitantes. Porto Alegre está entre as capitais com maiores taxas, 83,6 casos/100.000 habitantes[29].

Indivíduos sintomáticos são a maior fonte de novas infecções. Os esforços devem ser concentrados em encontrar precocemente tais pacientes e oferecer o tratamento adequado, interrompendo a cadeia de transmissão da doença[11,24].

### 1.3.3 - Tuberculose Latente

O programa para a eliminação da tuberculose da OMS compreende, dentre outras medidas, a identificação e tratamento da tuberculose latente (TL) em indivíduos de maior risco de desenvolver tuberculose doença[24]. O tratamento com isoniazida pode reduzir o risco de progressão para infecção ativa em 60 a 90% em diferentes populações[30].

1.3.3.1 - Diagnóstico de Tuberculose Latente

Não existe exame padrão-ouro para o diagnóstico da TL. Como não é possível identificar a presença de bacilos viáveis nos indivíduos, o diagnóstico alternativo se baseia em identificar a resposta imune celular Th1 desenvolvida após o contato com a micobactéria, na ausência de sinais e sintomas da doença.

O exame clássico e mais antigo é o teste tuberculínico (TT), que consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico do *M. tuberculosis.* O racional é medir a enduração cutânea desencadeada pela infiltração de linfócitos T no subcutâneo em resposta aos antígenos, em uma reação de hipersensibilidade tardia[24]. Apesar do nome do derivado protéico ser tuberculina, ele contém antígenos presentes em outras micobactérias, incluindo aqueles usados na vacinação contra a tuberculose. No Brasil, a tuberculina utilizada é o PPD-RT 23, aplicada por via intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1ml. A aplicação e a leitura do TT requerem profissionais treinados, mas se reconhecem divergências mesmo entre leitores experientes. A leitura é realizada 48 a 72 horas após a aplicação, requerendo duas visitas do paciente ao local de aplicação do teste. O tamanho da enduração cutânea do TT é medido em milímetros, e orienta a necessidade de tratamento da tuberculose latente nos diferentes contextos epidemiológicos. Em pacientes com insuficiência renal crônica em lista de transplante considera-se a enduração maior ou igual a 5mm[20,22,24].

As limitações do TT no diagnóstico de tuberculose latente são o elevado número de resultados falsos-positivos e falsos-negativos. Resultados falso-

positivos são decorrentes de reações cruzadas com antígenos de outras micobacterioses e com a vacinação prévia com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), constituída por *Mycobacterium bovis* atenuado[11,31,32]. Resultados falso-negativos podem ocorrer em pacientes com imunidade deprimida, como os doentes renais crônicos, devido à anergia cutânea por redução da resposta celular T[12,31,33-35].

Mais recentemente, foram desenvolvidos novos testes com o racional de que os linfócitos T de indivíduos já sensibilizados pelo *M. tuberculosis* liberariam IFN-γ quando novamente expostos a antígenos específicos, não compartilhados por outras micobactérias, e que esta produção de IFN-γ poderia ser quantificada em reação *in vitro*. São os chamados *IGRAs* (*interferon-gamma release-assays*), comercializados em duas formas: o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube ELISA (Qiagen, Hilden, Germany) (QFT) e T17 SPOT®.TB (Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, UK) (T-SPOT.TB). As reações são realizadas em paralelo com controles positivo e negativo para poder avaliar a performance do teste em relação a interferências e à resposta T em geral, e para ajudar a diferenciar uma resposta negativa de anergia[24,32]. Ambas as formas comerciais têm maior especificidade quando comparadas ao TT e apresentam elevados valores preditivos positivo e negativo[35-37]. Desta forma, são vantajosos especialmente em indivíduos de maior risco de desenvolver a doença[37]. Embora já sejam recomendados pelos órgãos reguladores americanos[38] e europeus[21], nenhum dos dois testes é atualmente utilizado rotineiramente na atenção básica no Brasil.

1.3.3.1.1 – Descrição Técnica do QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA*

O QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA* é um teste para diagnóstico *in vitro* de infecção por *Mycobacterium tuberculosis.* Utiliza uma combinação de peptídeos simulando as proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7(p4), ausentes na vacina BCG e em outras micobactérias, à exceção de *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*. Os indivíduos infectados pelo bacilo da tuberculose normalmente secretam IFN-γ em resposta a estes antígenos, quantificado por ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme-linked immunosorbent assay*, *ELISA*)[38].

Para o teste são utilizados tubos especiais para colheita de sangue total: um tubo de controle nulo ou negativo (com heparina), um tubo com antígenos micobacterianos e um tubo opcional de controle positivo (com heparina, dextrose e fitohemaglutinina). Após a colheita do sangue, os tubos devem ser incubados a 37°C por 16 a 24 horas. Depois, são centrifugados, o plasma é separado e a quantidade de IFN-γ (UI/mL) secretada é medida por *ELISA*[38].

A resposta imune é avaliada pela diferença da quantidade de IFN-γ aferida no tubo com antígenos micobacterianos menos o valor do controle negativo. O teste é considerado positivo quando a diferença for maior que 25%. Caso seja usado, o controle positivo é comparado a cada amostra testada: uma resposta reduzida no controle positivo (< 0,5 UI/mL) indica um resultado inconclusivo caso outra amostra de sangue também tenha uma resposta negativa ao antígeno da tuberculose. Resultados indeterminados podem ocorrer devido a número insuficiente de linfócitos, manuseio inadequado das amostras, preenchimento incorreto dos tubos ou incapacidade dos linfócitos do paciente em gerar IFN-γ. O controle negativo corrige os efeitos de reações não

específicas, de anticorpos heterófilos ou IFN-γ não específico em amostras de sangue[38].

1.3.3.1.2 - Reprodutibilidade do Teste

Os testes que avaliam funcionalmente as células T apresentam particular variabilidade por diversos fatores, desde a manufatura até o manuseio das amostras e imunomodulação. Problemas no armazenamento e no transporte podem comprometer a qualidade de alguns lotes ou reagentes, gerando resultados incorretos. A não observância dos procedimentos corretos em relação às amostras, utilizando volumes maiores ou inferiores ao indicado nos tubos, realizando uma homogeneização vigorosa e/ou extrapolando os tempos indicados até incubação e centrifugação também podem comprometer o resultado[39].

1.3.3.1.3 - Resultados Indeterminados

Resultados indeterminados podem ocorrer por alteração na leitura do tubo de controle positivo, por baixa produção de IFN-γ em resposta à fitohemaglutinina, ou do tubo de controle negativo, detectando níveis elevados de IFN-γ na ausência de antígenos da tuberculose.

Os estudos que avaliaram pacientes em diálise e pacientes candidatos a transplante renal apresentaram frequências variáveis de resultados indeterminados. Para o QFT, os resultados indeterminados representaram aproximadamente 5%[40-42], 8%[43] e 10%[44,45] do total. Para o T-SPOT.TB, em

torno de 10%[43,46,47]. Foram demonstradas associações com uma contagem baixa de linfócitos e a idade acima de 75 anos[43], anemia e hipoalbuminemia[40], doença hepática[42] e doença aguda[45].

Um estudo multicêntrico europeu publicado por Sester e colaboradores (2014) arrolou diferentes populações com imunossupressão, como portadores de HIV (n = 768), insuficiência renal crônica (n = 270), artrite reumatóide (n = 199), receptores de transplante de órgãos sólidos (134 renal, 41 pulmonar, 17 hepático, 4 renal e pancreático, 1 renal e hepático) e de células-tronco (n = 103), e 211 controles saudáveis. A maior proporção de resultados indeterminados de QFT ocorreu nos receptores de transplante de órgãos sólidos e de células-tronco (em torno de 20% para cada grupo), e em 85% dos casos houve falha na resposta ao controle positivo. Para o T-SPOT.TB, a maior proporção de indeterminados foi nos portadores de HIV e receptores de transplante de células-tronco (11% e 14%, respectivamente), e em 50,4% dos casos houve falha na resposta ao controle positivo. Resultados indeterminados foram associados ao grau de imunossupressão dos pacientes (CD4 abaixo de 200 células/mL e transplante recente com doses elevadas de medicação)[48].

Fabre e colaboradores (2014) tentaram elucidar as variáveis relacionadas aos resultados indeterminados, avaliando as amostras de pacientes internados nos 18 meses antes e após a implementação do teste na rotina de um hospital americano. Foram encontrados 20% de resultados indeterminados (156 testes), todos por falha na resposta no controle positivo. A maior proporção foi em pacientes imunossuprimidos (HIV, linfopenia, neoplasias, transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea) comparados a não-imunossuprimidos, 25,7% *vs.* 16,6% ($p < 0,01$). Na análise multivariada,

houve associação com hipoalbuminemia, linfopenia, sexo feminino e coleta por funcionários sem um treinamento específico para o manuseio das amostras. Houve tendência a maior número de indeterminados com tempos mais longos de incubação, porém sem significância estatística. Dos 25% dos pacientes que repetiram o teste, 42% permaneceram com resultado indeterminado[49].

1.3.3.1.4 - Concordância entre os Testes

Alguns estudos compararam os resultados do TT e de ambos os *IGRAs* numa mesma população e tentaram relacioná-los a fatores de risco conhecidos para tuberculose, como história prévia da doença, contato com indivíduos infectados, alterações radiológicas compatíveis com infecção prévia, e à vacinação com BCG. A concordância entre os resultados dos testes é geralmente descrita como índice *kappa* (κ): até 0,19, muito fraca; entre 0,20 e 0,39, fraca; entre 0,40 e 0,59, moderada; entre 0,60 e 0,79, elevada; e acima de 0,80, concordância quase perfeita[50].

Seyhan e colaboradores (2010) avaliaram 100 pacientes em hemodiálise na Turquia, e encontraram 43% de resultados de QFT positivo e 34% de TT positivo (> 10mm), com uma concordância fraca, de 65% (κ = 0,26, p = 0,01). Treze pacientes apresentaram TT positivo com QFT negativo, associados com vacinação com BCG (OR 4,2 IC 95% 1,2-14,7, p = 0,02). Vinte e dois pacientes apresentaram TT negativo com QFT positivo, associados com alterações radiológicas sugestivas de tuberculose prévia (OR 6,5 IC 95% 1,8-23,0, p = 0,03)[51].

Triverio e colaboradores (2009) avaliaram 62 pacientes em hemodiálise,

21% deles com critérios para provável tuberculose latente (alterações radiológicas como granuloma calcificado, adenopatia ou estrias fibróticas; e/ou contato com paciente com tuberculose). Foram encontrados 29% de resultados positivos para T-SPOT.TB, 13 (20%) para QFT e 12 (19%) para TT > 5mm. A concordância entre os TT e *IGRAs* foi fraca (κ = 0,16 para QFT, p = 0,116; κ = 0,32 para T-SPOT.TB, p = 0,007), e elevada para os *IGRAs* entre si (κ = 0,60, p < 0.001). Na regressão logística, houve associação de tuberculose latente somente com QFT (OR ajustada 4,4 IC 95% 1,1-17,6, p = 0,0034)[43].

Kim e colaboradores (2013), na Coréia do Sul, avaliaram 93 receptores de transplante renal com 12,9% de positividade do TT (> 10mm) e 20,4% do QFT, com concordância fraca, de 79,3% (κ = 0,27, IC 95% 0,03-0,5, p = 0,014). Treze pacientes apresentaram QFT positivo com TT negativo, e 6 TT positivo com QFT negativo. Na análise multivariada, QFT positivo foi relacionado a alteração radiológica (OR 27,94, IC 95% 1,22-636,61, p = 0,037)[52].

Outro estudo no mesmo país avaliou 126 candidatos a transplante renal. O TT foi positivo em 29,4% dos pacientes quando considerada enduração de 5mm, e 19,3% quando considerada 10mm. O QFT foi positivo em 42,1% dos pacientes. Foram analisados 113 pacientes que se submeteram aos dois testes, com concordância fraca, de 65% (κ = 0,26, p < 0,001). O tamanho da enduração do TT foi significativamente relacionado a positividade do QFT (p = 0,015). Foi identificada associação entre fatores clínicos de risco para tuberculose latente e QFT positivo (OR 4,62, IC 95% 1,15-18,64, p = 0,031), mas não para TT positivo[41].

Em um estudo prospectivo envolvendo pacientes em diálise pareados para idade com controles hígidos, Lee e colaboradores (2009) compararam

QFT e TT com diferentes pontos de corte (0, 5, 10 e 15mm), e encontraram uma concordância global de fraca a moderada, de 63,3% a 83,3% (κ = 0,25-0,64) nos pacientes com insuficiência renal crônica; e uma concordância muito fraca, de 25% a 61,5% (κ = 0,04-0,14), nos controles saudáveis. A concordância dos *IGRAs* entre si foi moderada (κ = 0,53), e entre o TT e ambos os *IGRAs* foi fraca. Embora sem atingir significância estatística, foi encontrada associação entre QFT positivo e idade (OR 1,18, IC 95% 0,53-2,64), história de tuberculose (OR ajustada 7,35, IC 95% 0,55-97,98) e alteração radiológica compatível com tuberculose prévia (OR ajustada 2,70, IC 95% 0,59-12,25). Nenhuma variável foi associada a positividade no TT ou no T-SPOT.TB[53].

1.3.3.1.5 - Sensibilidade e Especificidade

Na ausência de exames padrão-ouro para o diagnóstico de TL, os estudos clínicos utilizam-se de outros marcadores para tentar inferir a sensibilidade e a especificidade dos testes *in vitro*. Para a sensibilidade, por exemplo, usam o teste em indivíduos com tuberculose ativa confirmada e avaliam as taxas de positividade, ou verificam a correlação de resultados positivos em contatos de casos confirmados e acompanham o desenvolvimento de doença ativa no futuro. Para a especificidade, verificam a taxa de resultados negativos em pacientes saudáveis de baixo risco e em indivíduos vacinados com BCG[54].

Rogerson e colaboradores (2013), em uma revisão sistemática e meta-análise incluindo 30 estudos (4546 indivíduos), avaliaram a correlação entre TT e/ou *IGRAs* com fatores de risco clínicos para tuberculose latente em pacientes

com doença renal terminal. Resultados positivos do QFT foram associados significativamente com história prévia de tuberculose (OR 6,01, IC 95% 2,66-13,56), alterações radiológicas sugestivas de tuberculose prévia (OR 2,97, IC 95% 1,30-6,82) e contato com indivíduos com doença ativa (OR 3,52, IC 95% 1,69-7,31). Os resultados do T-SPOT.TB e do TT foram associados com infecção prévia [(OR 5,02, IC 95% 2,13-11,87) e (OR 1,95, IC 95% 1,17-3,23), respectivamente], mas não foi possível determinar associação significativa com alteração radiológica ou contato com doença ativa. Os autores concluíram que o QFT seria mais sensível e específico que o TT, e que poderia substituí-lo no rastreio de tuberculose latente em indivíduos imunossuprimidos[55].

Outra revisão sistemática e meta-análise publicada por Ferguson e colaboradores (2015) avaliou 17 estudos que compararam o TT com os *IGRAs* na população em diálise, agrupando os fatores de risco para tuberculose latente como contato com tuberculose, alteração radiológica e/ou história de tuberculose prévia. A sensibilidade do TT foi de 31% *vs.* 53% do QFT *vs.* 50% do T-SPOT.TB. A especificidade do TT foi de 63% *vs.* 69% do QFT *vs.* 67% do T-SPOT.TB[56].

Simkins e colaboradores (2016) analisaram retrospectivamente os resultados do QFT na avaliação de 722 candidatos a transplante renal em Miami, nos Estados Unidos, uma cidade com grande número de imigrantes. Foram encontrados 16% de resultados positivos, 82% de negativos e 1% de indeterminados. A prevalência de resultados positivos foi maior em pacientes provenientes da America do Sul (33%, $p < 0,001$), do Caribe (26%, $p < 0,001$) e da América Central (21%, $p = 0,03$) comparado com os nascidos na América do Norte (8%)[57].

Mais recentemente, Maung e colaboradores (2019) realizaram uma revisão sistemática com 24 estudos e 7811 participantes, candidatos e receptores de transplante de órgãos sólidos, e correlacionaram a positividade do TT e dos *IGRA*s com fatores de risco. A chance de ter um TT positivo foi associada a fatores de risco clínicos (OR 3.17; IC 95% 1.55−6.48), evidência radiológica de tuberculose prévia (OR 3.26; IC 95% 1.85−5.73) e história de contato com tuberculose (OR 2.96; IC 95% 1.13−7.73). A chance de apresentar um resultado positivo para *IGRA* foi associada a fatores de risco clínicos (OR 2.78; IC 95% 1.55−5.01), evidência radiológica de tuberculose prévia (OR 3.85; IC 95% 2.16−6.86) e história prévia de tuberculose (OR 4.07; IC 95% 1.44−11.51) ou exposição prévia (OR 1.86; IC 95% 1.00−3.45). Não houve diferença na chance de ter TT ou *IGRA* positivo relativo a fatores de risco clínicos, tuberculose prévia ou vacinação BCG[58].

1.3.3.1.6 - Valor Preditivo para o Desenvolvimento de Tuberculose

Em uma meta-análise conduzida por Diel e colaboradores (2012) foram avaliados 28 estudos que compararam o uso de *IGRAs* e do TT em pacientes observados longitudinalmente quanto ao desenvolvimento de tuberculose ativa. O valor preditivo positivo (VPP), ou seja, a proporção de indivíduos com teste positivo que realmente desenvolveram tuberculose, foi significativamente mais elevado com o uso dos *IGRAs* comparados ao TT, de 2,7% (IC 95% 2,3-3,2) *vs.* 1,5% (IC 95% 1,2-1,7), $p < 0,0001$. A diferença foi ainda maior avaliando apenas os estudos que incluíram pacientes de maior risco, de 6,8% (IC 95% 5,6-8,3) *vs.* 2,4% (IC 95% 1,9-2,9), $p < 0,0001$, respectivamente para *IGRAs* e

TT. Os autores ressaltam que o VPP é dependente de especificidade, pois somente pessoas realmente infectadas podem desenvolver tuberculose. Desta forma, o TT tem menor valor preditivo positivo pois tem menor especificidade, devido aos fatores de confusão mencionados anteriormente[37].

O valor preditivo negativo (VPN) demonstra a capacidade do teste em identificar apenas os indivíduos realmente infectados, avaliando a proporção de indivíduos com teste negativo que não desenvolveram tuberculose. É importante para que o tratamento não seja oferecido a indivíduos que dele não necessitem. Nesta mesma meta-análise, os *IGRAs* apresentaram um elevado VPN, de 99.7% (IC 95% 99.5–99.8), sugerindo que apenas poucos indivíduos realmente infectados não são detectados com o teste, mesmo entre os imunossuprimidos. O valor preditivo negativo do TT também foi bastante elevado, de 99.4% (IC 95% 99.2–99.5), embora significativamente menor em comparação aos *IGRAs* ($p < 0,01$). Para os autores, estes estudos mostram que o benefício maior está em utilizar *IGRAs* em pacientes de maior risco de desenvolver tuberculose, como os recentemente expostos e os que receberão tratamento imunossupressor[37].

Já outra metanálise publicada por Rangaka e colaboradores (2012) envolvendo 15 estudos e 26.680 pacientes de alto risco para tuberculose encontrou uma associação considerada fraca a moderada entre a positividade do *IGRA* e o desenvolvimento de doença, com risco relativo entre 2 e 3. A incidência de tuberculose durante quatro anos de acompanhamento foi de 2 a 24 por 1000 pessoas-ano nos indivíduos com resultado negativo, e de 4 a 48 casos por 1000 pessoas-ano quando o resultado foi positivo. O estudo demonstrou uma discordância de resultados de TT positivo e *IGRA* negativo,

denotando maior especificidade deste e, talvez, um menor número de pacientes que receberiam tratamento sem necessidade[59].

Depois desta publicação, Pai e colaboradores (2014) adicionaram cinco estudos longitudinais e reavaliaram os resultados. A taxa de incidência de tuberculose foi de 3,7 a 84,5 casos por 1000 pessoas-ano nos indivíduos com *IGRA* positivo, e de 2 a 32 casos por 1000 pessoas-ano nos resultados negativos. As maiores taxas foram encontradas em estudos com pacientes de maior risco, como portadores de HIV e de silicose. Os autores consideraram que o valor preditivo dos *IGRAs* para o desenvolvimento de tuberculose foi baixo, apesar de maior mas sem significância estatística em relação ao TT. A maioria (95%) dos indivíduos não desenvolveu doença durante o período de acompanhamento, e isso se deve a diversos motivos, segundo os autores. Primeiro, o risco de progressão para tuberculose ativa é de 5% em indivíduos saudáveis, de forma que mesmo o melhor teste para detectar TL teria valor preditivo baixo. Segundo, os testes são usualmente avaliados por seu valor preditivo de doença futura, mas o real propósito é identificar os indivíduos que se beneficiariam de tratamento para TL. Terceiro, os *IGRAs* avaliam a resposta imune aos antígenos do *M. tuberculosis*, sendo que o mesmo sistema imune que permite a positividade do teste é o que previne a progressão para doença ativa, de forma que os falso-negativos podem ser os indivíduos com maior risco de reativação[39]. Ressalta-se que 10 dos 20 estudos avaliados envolveram indivíduos saudáveis que tiveram contato com tuberculose, 2 avaliaram trabalhadores da área de saúde e 1 avaliou adolescentes sem história de tuberculose, o que talvez explique a baixa taxa de desenvolvimento de doença ativa futura por se tratarem de indivíduos de menor risco.

Nenhum dos testes é capaz diferenciar tuberculose latente, doença ativa ou história prévia de tuberculose, sendo o contexto clínico essencial para determinar a conduta a ser adotada[27].

### 1.3.4 - Tuberculose e Transplante Renal

Os avanços na técnica cirúrgica e nos protocolos de imunossupressão permitiram que países em desenvolvimento implementassem programas bem-sucedidos de transplante de órgãos. A coexistência de imunossupressão com doenças emergentes atualmente se apresenta como um desafio diagnóstico e terapêutico nesta população[35].

Algumas doenças, incluindo a tuberculose, podem ter apresentação clínica não usual nos receptores de transplante, frequentemente dificultando e/ou retardando o diagnóstico e tratamento[28,60]. Em alguns casos, o tratamento padrão não pode ser implementado ou apresenta maior toxicidade devido a interações medicamentosas significativas com os imunossupressores. Em apresentações mais graves, a imunossupressão precisa ser reduzida para permitir o tratamento adequado, trazendo o risco de rejeição do enxerto[61].

#### 1.3.4.1 - Fontes de Infecção

As fontes de infecção de tuberculose em receptores de transplante são a exposição a pessoas infectadas, a reativação de foco latente, e a transmissão a partir do órgão transplantado (esta em menos de 5% dos pacientes)[11,13,62-65]. Portanto, é importante que o receptor e o potencial doador sejam avaliados

criteriosamente antes do transplante quanto à história prévia de tuberculose e exposição a doentes ativos, resultado do TT, sinais radiológicos de infecção prévia e tratamentos realizados anteriormente[10-13,33,35,65-68].

A fonte mais provável de infecção está relacionada ao contexto clínico e demográfico dos pacientes e doadores, e atualmente sofre influência pela imigração, viagens internacionais para locais endêmicos e o turismo para tratamentos de saúde[13]. A principal forma parece ser a reativação de foco latente[10,11,62-65], especialmente em pacientes de alto risco vivendo em países de baixa prevalência da doença. Em países em desenvolvimento, tanto reativação de foco latente quanto nova exposição são possíveis. No período inicial após o transplante e após tratamento de episódios de rejeição a reativação parece mais provável, e num período mais tardio uma nova contaminação parece mais plausível[69]. A transmissão pelo enxerto é bem menos frequente, mas recentemente tem se relatado um aumento nesta forma de contágio, possivelmente pela mudança no perfil de doadores em países de menor incidência e por maior acesso ao transplante de órgãos em regiões de elevada prevalência[35,63,70].

Alguns autores consideram tanto doadores quanto receptores nascidos em países de elevada prevalência como de alto risco[12,35,67].

#### 1.3.4.2 - Características Clínico-Epidemiológicas

Os receptores de transplantes de órgãos-sólidos tem um risco estimado de desenvolver tuberculose de 20 a 50 vezes o da população geral[11,34,69]. Uma revisão sistemática incluindo 41 estudos e 73.808 pacientes encontrou uma

prevalência de tuberculose na população transplantada 43 vezes superior a da população local em países de elevada prevalência; 83 vezes superior em países de média prevalência, e 56 vezes superior em países de baixa prevalência[71].

Os dados de incidência de tuberculose são geralmente retrospectivos e há muita variação geográfica, o que dificulta estimar a incidência real, mas assume-se que esteja entre 0,35%[66,71,72] e 15%[73-77] em países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente. Uma revisão recente avaliou 1719 receptores de transplante renal em 131 estudos confirmando estes dados, com incidência de 1,69% (0,027 a 13,27%)[63]. No Brasil, os relatos variam entre 1,71% e 5,6%[78-85].

Os fatores de risco identificados para desenvolvimento de tuberculose ativa após o transplante são infecção prévia por tuberculose, imunossupressão com anticorpos monoclonais ou anti-células T, tratamento de episódios de rejeição, terapia de manutenção com corticóide em doses elevadas, diabetes, hepatopatia crônica, tabagismo, desnutrição, infecções coexistentes (micoses profundas, citomegalovirose, pneumocistose, nocardiose) e viver em área endêmica[10,11,69,73].

Apenas 20 a 25% dos casos de tuberculose ativa em receptores de transplante se desenvolvem em pacientes que tinham TT positivo pré-transplante[33,68]. Aproximadamente 60 a 80% dos casos de tuberculose após transplante apresentam TT falso-negativo no diagnóstico[62]. Portanto, a falta de um teste tuberculínico positivo não exclui a possibilidade de infecção, latente ou ativa. O diagnóstico definitivo de tuberculose doença requer o isolamento do bacilo em alguma amostra de tecido ou secreção[62].

A apresentação clínica da doença ocorre de diversas maneiras em pacientes imunossuprimidos, sendo necessário um alto grau de suspeição para se perseguir o diagnóstico. A maioria dos casos geralmente eram reportadas no primeiro ano após o transplante, coincidindo com a fase de maior imunossupressão[34,66,74-76,82], mas mais estudos têm relatado um diagnóstico mais tardio[63,85], após diversos anos[80,84] e até décadas[79,86] do transplante.

A manifestação clássica com febre e tosse prolongadas pode ocorrer em muitos casos[85,86], mas com frequência a doença é disseminada ou extrapulmonar, comprometendo os diversos órgãos e sistemas: pneumonia, meningite, artrite séptica, pielonefrite, sepse, linfadenopatia, hepatite, aplasia medular[62,63,68,87].

Essa diversidade de apresentações traz dificuldades e pode retardar no diagnóstico e início de tratamento, muitas vezes ocorrendo apenas em estágios mais avançados[28,60].

1.3.4.3 - Diagnóstico e Classificação

O diagnóstico definitivo exige o isolamento da micobactéria em tecidos ou secreções, sendo muitas vezes necessário o emprego de procedimentos invasivos para se conseguir um resultado positivo, como fibrobroncoscopia, lavado broncoalveolar, mediastinoscopia, biópsia transbrônquica e biópsias de tecidos presumidamente envolvidos[32].

A baciloscopia direta é simples e amplamente disponível, mas tem baixa sensibilidade. O resultado das culturas pode demorar semanas, retardando o diagnóstico, mas o isolamento e a identificação do bacilo são fundamentais

para o tratamento adequado, diferenciando de infecções por micobactérias não-tuberculosas, e os testes de sensibilidade são essenciais devido ao crescente número de relatos de cepas multidrogaresistentes (MDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB)[10,23]. Os testes de amplificação de ácidos nucléicos (NAAT) são rápidos e sensíveis, altamente específicos e permitem testar resistência à rifampicina, mas não estão amplamente disponíveis[13,23].

Segundo a OMS, mesmo sem confirmação bacteriológica, um caso deve ser notificado se houver suspeita clínica (baseada na história, exames de imagem ou histologia compatíveis com tuberculose) e for instituído tratamento completo. Os casos devem ser classificados como pulmonares quando houver comprometimento do parênquima pulmonar e/ou da árvore traqueobrônquica, inclusive na doença disseminada ou acometendo concomitantemente outros sítios (exemplo: pulmão e sistema nervoso central). Quando não houver acometimento pulmonar, mesmo que existam adenopatia hilar ou mediastinal e/ ou derrame pleural, o caso é classificado como extrapulmonar[23].

#### 1.3.4.4 - Tratamento da Tuberculose Latente

O tratamento da tuberculose latente (TL) parece efetivo em prevenir doença ativa no período precoce pós-transplante[80]. Deve ser oferecido aos pacientes que: (1) tenham um resultado positivo de TT ou *IGRA*, (2) tenham história de tuberculose não tratada ou com tratamento incompleto, (3) apresentem alterações radiográficas compatíveis com tuberculose não tratada, (4) tenham história de contato com tuberculose ativa ou (5) quando o doador apresentar alguma destas mesmas condições[10,32,75].

Não há consenso quanto à melhor abordagem terapêutica. As maiores preocupações são hepatotoxicidade, especialmente quando há doença hepática subjacente[34,88,89], e adesão ao tratamento prolongado. A *British Thoracic Society* (*BTS*)[12] considera esquemas com seis meses de isoniazida, três meses de isoniazida com rifampicina ou quatro a seis meses de rifampicina como alternativas de tratamento adequadas para TL, embora reconheça que nenhum é totalmente efetivo. Esta sociedade não recomenda tratamento superior a seis meses, pois considera que o benefício adicional é mínimo e há aumento do risco de hepatite. Esta recomendação de tempo não é consenso, e alguns autores advogam duração de nove[10,11,20,32,68,90] a doze meses[67]. Os pacientes devem receber piridoxina (vitamina B6) associada durante o uso de isoniazida devido à sua neurotoxicidade, que pode ser agravada pelo uso dos imunossupressores[21,68].

Alguns estudos demonstraram que o uso de isoniazida é eficaz em reduzir a incidência de tuberculose ativa. Uma grande dificuldade é oferecer tratamento a todos os pacientes que teriam indicação recebê-lo, visto que nem sempre as informações quanto à exposição, ao tratamento prévio e ao resultado do TT estão completas. Um estudo brasileiro conduzido por Lemos e colaboradores (2013) demonstrou uma incidência de tuberculose de 0,7% nos pacientes que receberam tratamento e de 3,5% nos que não receberam, $p = 0,03$, sendo que a avaliação estava completa em apenas 65% dos pacientes[83]. Outros estudos encontraram incidência de zero[52,91-93] a 3,4%[80,84] nos pacientes que receberam isoniazida, e de 8,5%[84] a 22%[66,92] nos que não receberam mas tinham indicação.

Uma metanálise realizada por Stagg e colaboradores (2014) avaliou 15

regimes de tratamento de tuberculose latente, e encontrou eficácia no uso de diferentes esquemas comparados com placebo: i) isoniazida por 6 meses (OR 0,64, IC 95% 0,48 - 0,83); ii) isoniazida por 12 meses ou mais (OR 0.52, IC 95% 0,41 - 0,66); iii) rifampicina isolada por 3 a 4 meses (OR 0,41, IC 95% 0,18 - 0,86); iv) associação de rifampicina e isoniazida por 3 a 4 meses (OR 0,52, IC 95% 0,34 - 0,79); e v) nos regimes contendo pirazinamida[94].

Adamu e colaboradores (2014), em uma revisão sistemática incluindo três grandes ensaios clínicos com 558 receptores de transplante renal, demonstraram redução significativa na incidência de tuberculose entre os indivíduos que receberam tratamento com isoniazida (RR 0,35, IC 95% 0,14-0,89, p = 0,0027), concluindo que esta terapia é recomendada no primeiro ano após o transplante em países de elevada prevalência, mas sendo necessários mais estudos em países de menor prevalência[88]. Outra meta-análise publicada anteriormente por Curie e colaboradores (2010) havia demonstrado resultados similares avaliando 4 estudos com 771 pacientes (RR 0,31; IC 95% 0.19–0.51, p < 0,00001), mas concluiu que a evidência não teria força suficiente para extrapolar a indicação ou não de tratamento, sugerindo mais estudos em regiões endêmicas, preferencialmente randomizados, objetivando identificar fatores de risco[95]. Uma revisão mais recente por Abad e colaboradores (2019) reuniu seis ensaios clínicos randomizados e encontrou eficácia de 73% e redução absoluta de risco de 0,08, e um número necessário tratar de 12 para previnir um caso de tuberculose ativa[96].

Para Naqvi e colaboradores (2010), em países de muito elevada prevalência de tuberculose, pode ser indicado o tratamento universal dos indivíduos que serão submetidos a transplante renal, considerando que o risco

pela epidemiologia local justificaria a recomendação[76].

Há grande preocupação com o potencial de hepatotoxicidade com o uso da isoniazida, especialmente nos indivíduos com doença hepática subjacente. Alguns estudos demonstram que este evento adverso é mais significativo nas primeiras oito semanas de tratamento, e a maioria dos casos é de leve intensidade, reversível e raramente implica em descontinuação da droga[66,68,88].

Outra preocupação é a adesão ao tratamento de TL, especialmente com duração mais prolongada. Um estudo americano de Horsburgh e colaboradores (2010) demonstrou que menos de 50% dos pacientes completaram o tempo estabelecido de tratamento[97].

Outro ponto controverso no tratamento de TL é qual o melhor período para ser iniciado. Alguns autores recomendam que o início seja tão logo quando realizado o diagnóstico pré-transplante[10,32,67,68], tanto para o receptor quanto para o doador vivo, e sempre que possível postergar o transplante para após o tratamento. Para outros, o tempo na lista de espera com doador falecido pode ser bastante longo, e o efeito protetor do tratamento pode não persistir até a época do transplante[95], motivo pelo qual se recomendaria iniciar a terapia depois do primeiro mês do procedimento, quando a função renal e a dose dos imunossupressores estiverem adequadas[68,77]. Um argumento a favor desta recomendação é que no período precoce após o transplante os pacientes são avaliados com maior frequência, o que facilitaria a monitorização de eventos adversos e interações medicamentosas. Além disso, o risco de reativação é maior após iniciar a imunossupressão[98]. Uma ampla e recente revisão identificou que apenas 25% dos pacientes com TL receberam isoniazida, e 60% deles a receberam após o transplante[96].

1.3.4.5 - Tratamento de Tuberculose Ativa no Transplante Renal

O tratamento de tuberculose ativa após o transplante tem algumas particularidades, que incluem o risco de hepatotoxicidade, as diversas interações medicamentosas com os imunossupressores e o crescente número de cepas resistentes de *M. tuberculosis*. O tratamento recomendado é o mesmo da população geral, e consiste em dois meses de terapia quádrupla (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) seguidos de pelo menos quatro meses de isoniazida e rifampicina[90]. Alguns autores, entretanto, advogam um tratamento prolongado, alegando que a erradicação do bacilo é mais demorada em pacientes imunossuprimidos[32,62,69], especialmente se forem utilizados regimes alternativos[68]. Um estudo publicado por Chen e colaboradores (2006) demonstrou recorrência da doença somente em pacientes que receberam tratamento por tempo inferior a nove meses[69].

As três principais drogas (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) tem potencial hepatotóxico, sendo mandatória a monitorização das enzimas hepáticas. A suspensão das drogas é recomendada se houver elevação das enzimas acima de cinco vezes o valor de referência, ou acima de três vezes com sintomas. A reintrodução das drogas ou a troca de terapia deve ser orientada por especialista[22].

O etambutol pode causar neurite óptica, rara em doses usuais e reversível quando prontamente identificada, se suspensa a droga[22].

Outro aspecto é que algumas das drogas utilizadas são excretadas pelos rins, como a pirazinamida e o etambutol, e necessitam ajuste de dose quando a depuração de creatinina é inferior a 30ml/min/1,73m$^2$. Isto implica em

separação das drogas, que usualmente são combinadas em um único comprimido para facilitar a adesão.

Quanto às interações medicamentosas, a mais significativa ocorre com a rifampicina, que é potente indutor das enzimas microssomais do citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo de ciclosporina, tacrolimo, sirolimo e everolimo, reduzindo bastante seus níveis séricos e aumentando o risco de rejeição[10,12,68]. A concentração sérica deve ser monitorizada com frequência, e pode ser necessário ajuste nas quantidades e frequência das tomadas[68]. A dose de micofenolato também pode necessitar de ajustes, e o corticóide deve ser dobrado durante o uso de rifampicina[12]. Mesmo com monitorização e níveis séricos adequados de imunossupressão, os episódios de rejeição são mais frequentes[66,81,99] e muitas vezes levam à perda do enxerto.

A emergência de cepas de *M. tuberculosis* multidrogaresistentes (MDR-TB, definida como resistência a rifampicina e isoniazida) e extensivamente resistentes (XDR-TB, resistentes a drogas de segunda linha) tem trazido preocupação. Em geral o tratamento é mais prolongado, envolve múltiplas drogas, aumentando os efeitos colaterais e as interações medicamentosas, além de apresentar baixas taxas de sucesso e elevada mortalidade[23]. No entanto, ainda existem poucos casos relatados em receptores de órgãos sólidos[62]. As recomendações quanto ao tratamento podem variar de acordo com perfis de resistência, devendo-se seguir as diretrizes locais.

#### 1.3.4.6 - Impacto da Tuberculose no Transplante Renal

A mortalidade é mais elevada quando comparada com receptores de

transplante que não desenvolvem tuberculose, variando entre 15%[34,74] e 40%[66,73,80,87], e pode ser até 100 vezes superior à mortalidade na população geral[34]. A taxa de perda de função do enxerto também é mais elevada em pacientes que desenvolvem tuberculose, sendo superior a 25%[99,100].

Em um estudo recentemente publicado realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a taxa de mortalidade nos pacientes transplantados renais com tuberculose foi de 25%, e a de perda de enxerto foi de 21,6%, sendo que em um terço dos casos a perda de função e/ou óbito ocorreram dentro de seis meses do diagnóstico de tuberculose. A sobrevida em cinco anos do paciente e do enxerto foram significativamente inferiores nos indivíduos que desenvolveram tuberculose, 74% *vs*. 90,2% (p = 0,001) e 58,6% *vs*. 80,2% (p = 0,001), respectivamente[84].

Para comparação, segundo o Registro Brasileiro de Transplantes[8] publicado com dados de 2018, a sobrevida em cinco anos dos receptores foi em torno de 86% e a do enxerto renal foi em torno de 72%, em transplantes com doador falecido.

## 1.4 - Micobactérias não-tuberculosas

As micobactérias não-tuberculosas são encontradas no ambiente, principalmente no solo e na água. Existem mais de 125 espécies descritas, sendo as mais importantes causadoras de doença em humanos o complexo *Mycobacterium avium* (*MAC*), *M. kansasii, M. marinum, M. hemophilum, M. fortuitum, M. chelonae* e *M. abscessus*. A incidência de infecção por estes microorganismos é mais elevada em imunossuprimidos, chegando a 0,16 a

0,38% nos receptores de transplante renal[101].

Geralmente a apresentação é cutânea ou osteoarticular, com envolvimento disseminado para áreas não-contíguas em metade dos casos. Infecção pulmonar é rara exceto no transplante pulmonar, e doença disseminada é rara exceto em imunossupressão severa em pacientes com HIV, embora já tenham sido descritos casos no transplante renal[102,103]. Os principais fatores de risco para infecção pulmonar são doenças que deterioram a função deste órgão, como doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, pneumoconioses e bronquiectasias, pois geram um ambiente favorável para a colonização e subsequentemente invasão, e também são as principais indicações de transplante pulmonar[32].

Na doença pulmonar, a apresentação clínica e as alterações radiológicas são inespecíficas e o cultivo é lento, havendo potencial demora no diagnóstico e início do tratamento[104]. O diagnóstico requer alto grau de suspeição e exclusão de outras doenças incluindo tuberculose, e frequentemente são necessários procedimentos invasivos para se conseguir isolar o microorganismo em tecidos ou secreções[105]. A maior parte dos casos se desenvolve tardiamente após o transplante[32].

O tratamento é complicado porque existe resistência inerente à maior parte das terapias tuberculostáticas de primeira linha. Geralmente são necessárias combinações de múltiplos agentes antimicrobianos, ressecção cirúrgica e/ou redução da imunossupressão. O tempo de tratamento não é bem estabelecido, sendo considerado adequado ao menos 3 a 6 meses para infecções de pele e tecidos moles[32,101].

No Brasil, os casos de micobacterioses não-tuberculosas são relacionados a surtos em centros cirúrgicos[106,107] e em séries de casos de centros de referência para o diagnóstico[108].

## 1.5 - Racional

Em estudo prévio realizado no Serviço de Transplante Renal da ISCMPA, foi demonstrada uma incidência cumulativa elevada de tuberculose pós-transplante (3,5% em 5 anos) e um número pequeno de diagnósticos de tuberculose latente (12,4%). A quase totalidade (98.6%) dos pacientes que receberam isoniazida no período precoce pós-transplante não desenvolveu tuberculose ativa, reforçando a eficácia do tratamento. Uma hipótese levantada seria que o nosso rastreamento de rotina para tuberculose latente pudesse estar falho, não identificando todos os pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento com isoniazida.

Desta forma, objetivamos comparar nosso rastreamento de rotina para tuberculose latente com o uso de IGRA nos candidatos a transplante renal e em seus doadores vivos, quando aplicável, e principalmente avaliar se essa estratégia poderia aumentar a indicação de tratamento com isoniazida e possivelmente impactar a ocorrência de tuberculose pós-transplante na nossa população.

## 2. Referências Bibliográficas


1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;Suppl 3:1-150.

2. USRDS. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2017;

3. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343(5): 338-344.

4. 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;3(5):1526-1533.

5. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(5):255-265.

6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC*, et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-1730.

7. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D*, et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(10):2093-2109.

8. RBT. Registro Brasileiro de Transplantes 2018. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado (2011-2018). Ano XXI num 4. Disponível em http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2018/Lv_RBT-2018.pdf. 2018;

9. Bunnapradist S, Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):890-898.

10. 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;48(9):1276-1284.

11. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, Souza MP*, et al.* Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2009;51(6):309-324.

12. BTS. Guideline Group on Behalf of the British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and

disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010;65(6): 557-570.

13. 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(2S Suppl 2):S60-S65.

14. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715-2729.

15. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-S157.

16. Watson CJ, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth* 2012;108 Suppl 1:i29-42.

17. Hricik DE. Transplant immunology and immunosuppression: core curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015;65(6):956-966.

18. Hricik DE, Almawi WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation* 1994;57(7):979-989.

19. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P*, et al.* A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant* 2010;10(3):535-546.

20. CDC. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. 6th ed. United States, 2013. Disponível em: http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/default.htm. 2013;

21. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organisation. NICE NG33. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng33. 2016;

22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Disponível em: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/06/ manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf. 2019;

23. WHO. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CCBY-NC-SA3.0IGO. 2019;

24. 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;33(5):956-973.

25. 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.

26. Modlin RL, Bloom BR. TB or not TB: that is no longer the question. *Sci Transl Med* 2013;5(213):213sr216.

27. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease states in the context of host immune response. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 4:S1179-1186.

28. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2013;57(10):1473-1482.

29. SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim epidemiológico. 2019;50(9):1-18. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf. 2019;

30. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 2010;15(4):603-622.

31. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(8):1031-1037.

32. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM. on behalf of th ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH). Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 7):89-101.

33. Jazrawi A, Jones M, Kfoury AG, Fisher PW, Gilbert EM, Bader F*, et al.* Tuberculosis in a solid-organ transplant recipient: modern-day implications. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:191-193

34. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12(2):106-112.

35. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N*, et al.* Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12(9): 2288-2300.

36. 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;37(1):88-99.

37. 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;142(1):63-75.

38. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-5):1-25. 2010;

39. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O*, et al.* Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):3-20.

40. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Pan SC, Lai TS, Wang JY*, et al.* Predictors and prevalence of latent tuberculosis infection in patients receiving long-term hemodialysis and peritoneal dialysis. *PLoS One* 2012;7(8):e42592.

41. Kim SY, Jung GS, Kim SK, Chang J, Kim MS, Kim YS*, et al.* Comparison of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Infection* 2013;41(1):103-110.

42. Roth PJ, Grim SA, Gallitano S, Adams W, Clark NM, Layden JE. Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review. *Transpl Infect Dis* 2016;18(1):14-21.

43. 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;24(6):1952-1956.

44. Lee SS, Chou KJ, Dou HY, Huang TS, Ni YY, Fang HC*, et al.* High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-gamma release assay and tuberculin skin test. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(8):1451-1457.

45. Theodoropoulos N, Lanternier F, Rassiwala J, McNatt G, Preczewski L, DeMayo E*, et al.* Use of the QuantiFERON-TB Gold interferon-gamma release assay for screening transplant candidates: a single-center retrospective study. *Transpl Infect Dis* 2012;14(1):1-8.

46. Kim SH, Lee SO, Park IA, Park SJ, Choi SH, Kim YS*, et al.* Diagnostic usefulness of a T cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant candidates before transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12(2): 113-119.

47. Kim SH, Lee SO, Park JB, Park IA, Park SJ, Yun SC*, et al.* A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11(9):1927-1935.

48. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG*, et al.* Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(10):1168-1176.

49. Fabre V, Shoham S, Page KR, Shah M. High Proportion of Indeterminate QuantiFERON-TB Gold In-Tube Results in an Inpatient Population Is Related to Host Factors and Preanalytical Steps. *Open Forum Infect Dis* 2014;1(2):ofu088.

50. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-174.

51. Seyhan EC, Sokucu S, Altin S, Gunluoglu 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;12(2):98-105.

52. 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;45(8): 2899-2902.

53. Lee SS, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS*, et al.* High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of QuantiFERON-TB GOLD, ELISPOT, and tuberculin skin test. *Infection* 2009;37(2):96-102.

54. Kasprowicz VO, Churchyard G, Lawn SD, Squire SB, Lalvani A. Diagnosing latent tuberculosis in high-risk individuals: rising to the challenge in high-burden areas. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 4:S1168-1178.

55. Rogerson TE, Chen S, Kok J, Hayen 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.

56. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM*, et al.* The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2015;99(5):1084-1091.

57. Simkins J, Kraus K, Morris MI. Demographics and prevalence of positive QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in renal transplant candidates. *Transpl Infect Dis* 2016;18(1):5-13.

58. Maung Myint T, Rogerson TE, Noble K, Craig JC, Webster AC. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2019;33(8):e13643.

59. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J*, et al.* Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2012;12(1):45-55.

60. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-587.

61. Munoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation* 2016;100(9):1840-1852.

62. Holty JE, Sista RR. Mycobacterium tuberculosis infection in transplant recipients: early diagnosis and treatment of resistant tuberculosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(6):613-618.

63. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant* 2018;e13259.

64. Epstein DJ, Subramanian AK. Prevention and Management of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32(3):703-718.

65. 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;33(9):e13513.

66. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27(1266-1277.

67. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):S26-31.

68. Subramanian A, Dorman S. and the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Mycobacterium tuberculosis* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S57-62.

69. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, WU MJ, Lee WC, Shu KH. *Mycobacterium tuberculosis* infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006;8:148-156.

70. Coll E, Torre-Cisneros J, Calvo R, Garrido G, Matesanz R. Incidence of tuberculosis in deceased-organ donors and transmission risk to recipients in Spain. *Transplantation* 2013;96(2):205-210.

71. Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel EL. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol* 2013;35(3):206-213.

72. Gras J, De Castro N, Montlahuc C, Champion L, Scemla A, Matignon M*, et al.* Clinical characteristics, risk factors, and outcome of tuberculosis in kidney transplant recipients: A multicentric case-control study in a low-endemic area. *Transpl Infect Dis* 2018;20(5):e12943.

73. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Punnakuzhathil P, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney International* 2001;60:1148-1153.

74. Garcia-Goez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofan F, Ricart MJ*, et al.* Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc* 2009;41(6):2268-2270.

75. 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;48(12):1657-1665.

76. Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, Ahmed E, Noor H, Saeed T*, et al.* Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):634-637.

77. 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;26(11):3773-3778.

78. de Paula FJ, Azevedo LS, Saldanha LB, Ianhez LE, Sabbaga E. Tuberculosis in renal transplante patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1987;29(5):268-275.

79. 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 São Paulo* 2000;42(4):225-230.

80. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga MF, Morgado L, Reis MD, da Costa AC*, et al.* Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004;36(4):905-906.

81. Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Ribeiro Resende M, Mazzali. *M. Tuberculosis* in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc* 2009;41(3):883-884.

82. Marques ID, Azevedo LS, Pierrotti LC, Caires RA, Sato VA, Carmo LP*, et al.* Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant* 2013;27(2):E169-176.

83. de Lemos AS, Vieira MA, Halpern M, Quaresma RG, Borchardt AC, Santos MA*, et al.* Results of implementation of preventive recommendations for tuberculosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant* 2013;13(12):3230-3235.

84. Meinerz G, da Silva CK, Goldani JC, Garcia VD, Keitel E. Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country. *Transplant Infectious Disease* 2016;18(2):176-182.

85. Costa SD, Sandes-Freitas TV, Jacinto CN, Martiniano LVM, Amaral YS, Paes FJVN*, et al.* Tuberculosis after kidney transplantation is associated with significantly impaired allograft function. *Transpl Infect Dis* 2017;19(5):e12750.

86. Wu W, Yang M, Xu M, Ding C, Li Y, Xu K*, et al.* Diagnostic delay and mortality of active tuberculosis in patients after kidney transplantation in a tertiary care hospital in China. *PLoS One* 2018;13(4):e0195695.

87. Bodro M, Sabe N, Santin M, Cruzado JM, Llado L, Gonzalez-Costello J*, et al.* Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44(9):2686-2689.

88. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;3):Art.No.: CD008597. DOI: 008510.001002/14651858.CD14008597.pub14651852.

89. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect* 2016;5(e10.

90. EBPG. European Best Practice Guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 4):39-43. 2002;

91. Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, Grossman RA, A N, Barker CF*, et al.* Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg* 1983;118(3): 356-369.

92. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, Richardson AJ, Mitchell RG, Hopkin JM*, et al.* Mycobacterial infections after renal transplantation. Quart. J. Med., 286: 145-153, 1991. *Quart J Med* 1991;78(286):145-153.

93. Yildiz A, Sever MS, Turkmen A, Ecder T, Besisik F, Tabak L*, et al.* Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(7):1872-1875.

94. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Munoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161(6):419-428.

95. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation* 2010;90(7):695-704.

96. 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;00:e13178.

97. Horsburgh Jr CR, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y*, et al.* Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010;137(2):401-409.

98. 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. *European Respiratory Journal* 2012;40(4):990-1013.

99. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufí G*, et al.* Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997;63(9):1278-1286.

100. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurty KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9(2):97-101.

101. Dorman S, Subramanian A and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S63-69.

102. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sánchez-Plumed J, Budía A, Jiménez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:518-525.

103. Haas S, Scully B, Cohen D, Radhakrishnan J. *Mycobacterium avium* complex infection in kidney transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2005;7(2): 75-79.

104. Ho TA, Rommelaere M, Coche E, Yombi JC, Kanaan N. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010;12(2):138-142.

105. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F*, et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4):367-416.

106. Padoveze MC, Fortaleza CMCB, Freire MP, Brandão de Assis D, Madalosso G, Pellini AC*, et al.* Outbreak of surgical infection caused by non-

tuberculous mycobacteria in breast implants in Brazil. *J Hosp Infect* 2007;67(2): 161-167.

107. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Relatório descrito de investigação de casos de infecções por micobactérias não tuberculosas de crescimento rápido (MCR) no Brasil no período de 1998 a 2009. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/hotsite_micobacteria/relatorio_descrito_mcr_16_02_11.pdf. 2011;

108. de Mello KG, Mello FC, Borga L, Rolla V, Duarte RS, Sampaio EP*, et al.* Clinical an therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. *Emerg Infect Dis* 2013;19(3):393-399.

## 3. Objetivos

Avaliar a prevalência de tuberculose latente em uma amostra de pacientes que serão submetidos a transplante renal na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) e nos doadores vivos, quando aplicável, através de teste QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA*.

### 3.1 Objetivos secundários

a) Avaliar se a utilização do QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA* no rastreamento de tuberculose latente aumentará a indicação de tratamento com isoniazida;

b) Avaliar a incidência de tuberculose ativa após transplante renal;

c) Avaliar a incidência de tuberculose ativa entre os receptores de transplante renal que receberam tratamento para tuberculose latente;

d) Identificar as formas de apresentação da tuberculose nos receptores de transplante renal;

e) Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de tuberculose após transplante renal, como resultado de exames antes do transplante (teste tuberculínico, teste QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA*, radiografia de tórax), protocolo imunossupressor utilizado, história prévia de tuberculose, dados referentes ao doador.

## 4. Artigo Redigido em Inglês

**Title:** Latent tuberculosis screening before kidney transplantation in a high burden area

Latent tuberculosis in kidney transplant

**Authors:**

Gisele Meinerz, Cynthia Keitel da Silva, Damaris Mikaela Balin Dorsdt, Julia Bertoni Adames, Julio Pasquali Andrade, Pedro Enrico Ventura, Alexandre de Almeida Monteiro, Alessandro Comarú Pasqualotto, Valter Duro Garcia, Elizete Keitel.

Enviado para publicação na Revista “Transplant Infectious Disease”.

**Abstract**

Background: Tuberculosis (TB) is a prevalent infection after kidney transplantation (KT) in high-burden countries. Latent tuberculosis infection (LTI) screening includes previous TB history, chest radiograph findings and tuberculin test (TT) and/or interferon-gamma release assays (IGRAs) results. We aimed to compare our routine LTI screening of KT candidates and living donors with their IGRA results, and evaluate if this would improve isoniazid (INH) treatment referral. Methods: We evaluated adult KT candidates and living donors with complete routine LTI screening and QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (QFT) testing. Blood samples were collected from April 4$^{th}$, 2014 to October 31$^{st}$, 2018, with follow-up until October 31$^{st}$, 2019. Results: There were 116 KT recipients, with 30% positive QFT. Positive QFT was associated with past TB history (p=0.007), positive TT (p<0.0001), residual radiographic lesions (p=0.003) and diabetes (p=0.035). There were 25 living donors (LD), 40% had positive QFT. Positive QFT was associated with a positive TT (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, including QFT (p=0.58) and TT (p=0.339). TB patients had inferior, although non-significant, 5-year graft survival (66.7% *vs.* 76.5%) and mean follow-up (46.3 ± 14.4 *vs*. 57.1 ± 1.8 months) (p = 0.402). Conclusion: In the present study, the association of QFT to our routine LTI screening increased the INH treatment referral, but there was still a high incidence of post-transplant TB.

Key words: kidney transplant, tuberculosis, latent tuberculosis, interferon-gamma release assays, tuberculin test.

**Introduction**

Tuberculosis (TB) is a prevalent and deadly infection after kidney transplantation, particularly in high-burden countries. Incidence rates are over 50-fold higher than in the general population[1-6] and mortality rates range between 20 to 40%[1-3,5,6].

Reactivation of latent foci is the most common source of infection[6-9]. The World Health Organization (WHO) estimates that one third of the global population have latent tuberculosis infection (LTI)[10]. The risk of developing active disease is about 10-15% in their lifetime[11], specially for those in immunosuppressed states[12].

Thus, identifying kidney transplant (KT) recipients with higher risk of developing post-transplant TB allows timely interventions to try and prevent such ominous complications. There is no gold standard test to diagnose LTI, so clinicians rely on surrogate methods to infer immune cellular response against the mycobacteria, including positive tuberculin test (TT) and/or interferon gamma-release assays (IGRAs).

Although current international guidelines on KT candidates recommend using TT and/or IGRAs for LTI screening[9,12-14], IGRAs are more specific[15] and have higher positive and negative predictive values[15,16], but are more expensive[6] and not as largely available as TT in developing countries.

Our hospital has one of the largest kidney transplant programs in Brazil, with over 4800 procedures performed since its implementation in 1977. Our routine evaluation of KT candidates and potential living donors (LD) includes screening for past history of TB, household contacts, TT results and chest radiograph findings, in asymptomatic subjects[2,7,9,14]. The limitations of this

evaluation are low sensitivity and specificity, since (i) patients are not always reliable in recollecting lifetime exposure; (ii) TT lacks accuracy in chronic kidney disease patients due to decreased cellular response (anergy), (iii) there is a possibility of cross reaction in TT results with non-TB mycobacterial infection and BCG vaccination[14,17] and (iv) various studies demonstrated that a significant number of patients do not complete this screening, with a high proportion of missing TT results[3,4,6,7].

In a previous study in our center, there was a high cumulative incidence of post-transplant TB (3.5% in 5 years) and a small number of LTI diagnosis (12.4%)[5]. Almost all patients (98.6%) that received isoniazid therapy in the early posttransplant period did not develop active infection, reinforcing the efficacy of treating LTI. One hypothesis was that our screening strategy was failing to detect patients that would benefit from LTI treatment.

With that in mind, in this study we aim to compare our current routine LTI screening of KT candidates and living donors (when applicable), with their IGRA results. We were particularly interested in evaluating if the strategy of screening with IGRA would improve isoniazid treatment referral in a single center located in country with a high-TB burden, and the possible impact in TB occurrence.

## Methods

**Study design and population.** We conducted a prospective analysis of a cohort of kidney transplants performed at our center regarding latent tuberculosis infection screening and outcomes. We selected adult KT candidates and living donors (when applicable) with complete routine LTI screening that consented additional testing with QuantiFERON®-TB Gold In-

Tube (QFT) (Qiagen, Hilden, Germany). We included patients that received kidney transplants from April 4th, 2014 to October 31st, 2018, with follow-up until October 31st, 2019. Exclusion criteria were individuals not willing to participate, and recipients of conjugated transplants other than pancreas.

**Clinical LTI evaluation.** All kidney transplant candidates and potential living donors (LD) were evaluated at our outpatient clinic. Collected data included past TB history, TT results and chest radiograph findings (apical fibronodular lesions, calcified solitary nodule, calcified lymph nodes, or pleural thickening). Immunization against TB with bacilli Calmette-Guérin (BCG) vaccination has been mandatory for children in Brazil since 1976.

**TT screening.** Tuberculin testing was conducted at the municipal health care facility and the results transcribed to the patients charts. TT was considered positive if ≥ 5mm for KT candidates and ≥ 10mm for potential LD.

**QFT assay.** The blood samples were collected immediately before transplantation in the specific tubes, and all handling, incubation and analysis were performed according to the manufacturer's instructions at the Hospital's Molecular Biology Laboratory. The results were available within 2 weeks.

**Patients follow-up.** Almost all of our patients rely on the public health system, that is community-based and refers patients to large centers according to their complexity. All transplant patients are followed-up at our outpatient offices, with clinical consultations every week in the first three months, then biweekly until six months, monthly until one year and then every two months. Immunosuppressive therapy and adjustments are prescribed by our team, but the distribution of the medication occur in the municipality. Follow-up started at

transplantation date until the end of the study, death or graft loss. All data on KT performed at our center are kept in an active database.

**LTI and TB treatments.** LTI and TB treatments are conducted by the local primary care facilities, although regulated by national guidelines. LTI treatment is recommended for actively immunosuppressed patients, after transplantation [18]. Positive LTI screening prompted referral to isoniazid treatment, to be initiated within 30 days of transplantation and maintained for 6 to 12 months, with the discretion of the local TB clinician. We recommended at least 9 months. If clinical discharge was delayed for more than 30 days, treatment was initiated at the hospital, if clinically possible.

**Data collection.** We collected data on demographic characteristics and clinical developments. Induction therapy was tailored based on immunological risk, with depleting antibodies or interleukin-2 receptor inhibitors. Standard maintenance immunosuppression was triple therapy with a calcineurin inhibitor, an anti-proliferative drug and steroids. No steroid minimization/avoidance protocol was in place during the study period.

**Tuberculosis definition.** We defined active tuberculosis according to WHO criteria, with bacteriological confirmation by culture and/or polimerase chain reaction test. Cases were classified as pulmonary when there was lung or tracheobronchial tree involvement, and extrapulmonary when affected other sites exclusively [19]. The date of confirmation of diagnosis was considered in the follow-up analysis.

**Statistical analysis.** Descriptive statistics were used to summarize the data. Quantitative variables are presented as medians and minimum-maximum and compared using non-parametric tests. Qualitative variables are presented

as numbers and percentages and compared using Fisher's exact test. All tests were 2-sided, and P values ≤0.05 were considered statistically significant. Graft and patient survival analyses were performed with Kaplan-Meier method, and significant values were determined by *log-rank* test. To estimate the magnitude of survival difference, we used Cox proportional hazards model, with confidence interval (CI) 95%. Graft loss was defined as return to dialysis, new transplantation, or death with a functioning graft. Agreement between QFT and TT was calculated using *kappa* statistics and interpreted according to Landis and Koch: poor if k<0.20; fair if 0.21-0.40; moderate if 0.41-0.60; substantial if 0.61-0.80 and almost perfect if >0.81[20]. All analyses were performed using SPSS ® version 22 software.

The study was approved by the local Ethics Committee.

**Results**

During the study period, there were 116 adult KT recipients with valid TT and IGRA results (6 patients with indeterminate QFT results were excluded) and 25 living donors with valid IGRA results.

Median follow-up was 36.5 (1-66) months.

*Kidney transplant recipients and LTI screening*

Characteristics of the 116 KT recipients are presented in Table 1. Median age was 47 (18-80) years; 65.5% were male and 76.7% were Caucasian.

There were 35 (30.2%) positive QFT results and 81 (69.8%) negative results. Positive QFT results were associated with past TB history (p = 0.007),

positive TT ($p < 0.0001$), residual lesions on chest radiogram ($p = 0.003$) and preexisting diabetes ($p = 0.035$).

There were 21 (18.1%) positive TT results (≥ 5mm). Agreement between TT and QFT results was fair, with $k = 0.354$.

*Living kidney donors and LTI screening*

Characteristics of the 25 living donors (LD) are presented in Table 2. Median age was 49 (33-66) years; 68% were female and 88% were Caucasian.

No LD had previous history of TB, and one had residual lesions on the chest radiogram. No LD had diabetes. Four living donors did not have TT performed due to temporary tuberculin distribution shortage.

There were 10 (40%) positive QFT results and 6 (24%) positive TT results (≥10 mm). Agreement between TT and QFT results was moderate ($k=0.696$). The only variable associated with a positive QFT result was a positive TT ($p = 0.002$).

*Isoniazid referral and LTI treatment*

There were 21 KT recipients with INH indication for a personal positive TT (14 of them with a positive QFT also), and 6 with INH indication for LD positive TT (all with positive QFT also), totalling 27 patients. There were another 21 KT recipients with a negative TT and a positive QFT, and one additional LD with a positive QFT, totalling 22 patients with only QFT positive LTI screening. In other words, the positive QFT results added 22 INH indications, totalling 49 referrals, an increase of 80%. This is summarized in Figure 1.

Forty-seven (95.9%) patients received INH for a minimum of 6 months. One (2.2%) patient did not receive INH due to infectious complications and at his attending physician discretion, and did not developed tuberculosis during his follow-up (of 61 months). One (2.2%) other patient developed TB symptoms before initiating INH, as is described below.

All patients were monitored for ALT and AST at each clinical consultation. One (2.1%) patient developed hepatotoxicity after 6 months of INH therapy, with ALT elevation over 3x the reference values, while treating CMV infection with intravenous ganciclovir - INH was suspended and abnormalities resolved.

*Post-transplant TB and impact on survival*

There were 3 (2.6%) post-transplant tuberculosis cases during follow-up, in a median of 2 (1-33) months. Cumulative incidence was 3.2% in 5 years (Figure 2).

One patient that had positive QFT and negative TT results and was asymptomatic at admission for transplantation developed pulmonary symptoms within 30 days of the procedure, before initiating INH. He presented cough and fever, and was diagnosed with positive acid-fast bacilli (AFB) and *M. tuberculosis* culture in bronchoalveolar lavage. He was cured, but lost graft function and returned to dialysis after 9 months of the diagnosis.

One patient developed TB two years after completing INH treatment, indicated for living donor's positive TT and QFT results. Her screening tests were negative before transplantation. She developed disseminated disease with hepatosplenomegaly and lymphadenopathy, weight loss and fever. Diagnosis was confirmed with positive AFB and culture in lung biopsy. She is cured with a

functioning graft. There was no evidence of TB in close contacts at the time of active disease.

One patient did not have LTI and developed pulmonary TB within 3 months of transplantation. He presented dyspnea and fever, and was diagnosed with positive *M. tuberculosis* PCR in bronchoalveolar lavage. He received 6 months of treatment and is cured with a functioning graft. The recipient of the deceased donor's contra-lateral kidney developed kidney graft tuberculosis, but is not part of this cohort. The deceased donor did not have past TB history nor chest x-ray abnormalities.

All TB cases received four-drug therapy (rifampicin, isoniazid, ethambutol and pyrazinamide), adjusted for creatinine clearance, for at least 6 months, and none presented relevant toxicity. Calcineurin inhibitors doses were adjusted to maintain adequate through levels. There were no multidrug-resistant TB cases.

No variables were associated with post-transplant TB, as described in Table 3.

None of the TB patients died. TB patients had inferior, although non-significant, five-year graft survival (66.6% *vs.* 76.5%) and mean follow-up (46.3 ± 14.4 *vs*. 57.1 ± 1.8 months) ($p = 0.402$) (Figure 3).

**Discussion**

In our study, there were 30% positive QFT results in KT candidates, and 18% positive TT results. The proportion of positive QFT results in KT candidates was similar to other reports[21-23], and is in accordance to the WHO estimates on global LTI prevalence[10]. Previous studies associated positive QFT results in chronic kidney disease patients with previous TB history and abnormal chest

radiographs[24]. We also found these associations, as well as with diabetes and positive TT. Agreement between TT and QFT was fair (k = 0.354), similar to other studies in KT candidates[21,22,25,26]. One third of our positive TT patients had negative QFT results. The discrepancies between tests are explained by false-negative TT results due to cutaneous anergy, or false-positive TT results due to cross-reactivity with BCG vaccination or contact with non-tuberculosis mycobacteria[14]. It should also be noted that TT has a subjectivity aspect, and the tests were performed by different technicians, which could have impacted in the reliability of their results. IGRAs are reported to be more sensitive and specific than TT[24], without these confounding factors[27], but also have limitations in prognostic value[28].

There were 40% positive QFT results on living donors, and 24% positive TT. Agreement between the tests was moderate. There were no patients with positive TT and negative QFT results. In healthy individuals, cutaneous anergy is not expected, which could explain the difference from KT candidates. There was a high proportion of positive results, which could be expected because we are located in a high TB burden area.

One criticism regarding both tests is that they cannot differentiate latent from active TB. Current understanding is that latent and active TB are not two separate, opposite states, but are the extreme manifestations of a continuum in the battle between pathogen and host, defined and marked by multiple factors, specially by host immune response[11,27,29,30]. In our cohort, one patient with positive QFT result developed active disease even before completing 30 days of the transplant procedure, although asymptomatic at admission. He had a negative TT result at the time of waitlisting, so he would not be referred to INH

with the routine screening. Associating QFT results to our routine screening raised the number of INH indications in 80%. There was a low incidence of hepatotoxicity with LTI treatment (2.1%).

Reports on isoniazid efficacy in preventing TB demonstrate that high risk individuals that received LTI treatment did not develop active disease[31], and up to 22% of those that did not receive it developed TB[7]. Two recent meta-analysis on LTI treatment demonstrated a significant relative risk reduction of 0.3 in developing TB[32], and one recommended treatment for all KT recipients in endemic regions during the first year after transplantation[33]. Over 95% of our patients with INH indication received the medication, and only one (2.1%) developed active TB, two years after treatment. From the two patients that had INH indication but did not receive it, one did not developed TB during follow-up (over 60 months), and one developed respiratory symptoms before initiating the drug, and was confirmed as pulmonary tuberculosis.

Regarding the timing of LTI treatment, international guidelines recommend that KT candidates receive therapy ideally before transplantation, for a minimum of 9 months[2,9,14], but this is not a consensus[6,32]. Our policy is to treat patients after active immunosuppression, for a minimum of 6 and preferably for 9 months. The patient that developed TB 2 years after INH treatment did not have positive personal screening for LTI, but her living donor had positive results for both TT and QFT. We hypothesised that new exposure is possible since we are located in a high burden area, but it could also be argued that the protective effect of isoniazid doesn’t last for longer periods. In this sense, treating LTI before transplantation in patients with expected long waitlist time may have a waning effect and require retreatment. A recent review

also described a large number of centers that prescribe INH after transplantation[34]. Although the potential of more severe drug interactions is greater after transplantation, patients are monitored more closely in the initial months, which could improve the safety of this approach. Also, the risk of reactivation is greater after immunosuppression is commenced[35].

Cumulative post-transplant TB incidence was 3.2% in 5 years, similar to our previous report[5]. It should be noted that this cohort is much smaller than the previous one and that their were not concurrent, so not directly comparable. Also, since proportionally more patients were referred to isoniazid treatment, we cannot measure how many cases could have been prevented. Reported TB incidence is intimately related to local burden[3,6], and in Brazil it ranges from 1.7 to 5.6%[36-40].

We did not find any factors associated with active TB development, probably because of the small number of patients.

There were no TB related deaths, and one third of TB patients lost graft function. Mortality has been reported from 6%[4] to 30%[5,7], and graft losses around 25%[2,5,7].

In conclusion, TB is a major complication after KT, especially in high burden countries like Brazil. Detecting individuals at higher risk of developing post-transplant TB and referring them to receive preventive treatment has been advocated by international guidelines as a mean to reduce its incidence and morbidity, but the best strategy to identify these individuals is not well established. The implementation of IGRAs as a screening tool for latent TB infection is meant to add sensitivity and specificity, but lack capacity to discriminate from active disease. Also, their cost is still impracticable as a large

screening tool in developing countries. In the present study, the association of QFT to our routine LTI screening increased the INH treatment referral in 80%. Either way, there was still a high incidence of post-transplant TB, with two thirds of the cases occurring within the first six months after transplantation.

**Acknowledgements**

The purchase of QuantiFERON-TB® Gold In-Tube kits was funded by FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul), a State Government Institution for research, process number 13/1197-7.

All authors have no conflicts of interest to declare.

**References**

1. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurty KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9(2):97-101.

2. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, 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;48(9):1276-1284.

3. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, 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;48(12):1657-1665.

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; 26(11):3773-3778.

5. Meinerz G, da Silva CK, Goldani JC, Garcia VD, Keitel E. Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country. *Transpl Infect Dis* 2016;18(2):176-182.

6. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant* 2018: e13259.

7. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-1277.

8. Epstein DJ, Subramanian AK. Prevention and Management of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32(3):703-718.

9. Subramanian AK, Theodoropoulos NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of T. *Mycobacterium tuberculosis* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13513.

10. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.

11. Modlin RL, Bloom BR. TB or not TB: that is no longer the question. *Sci Transl Med* 2013;5(213):213sr216.

12. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis prevention, diagnosis, management and service organisation. NICE NG33 Available at: https://wwwniceorguk/guidance/ng33. 2016.

13. CDC. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Core curriculum on Tuberculosis: what the clinician should know. 2013.

14. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 7):89-101.

15. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):88-99.

16. 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;142(1):63-75.

17. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1526-1533.

18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Available at: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2019/06/ manual_recomendacoes_tb_2ed_atualizada_8maio19.pdf. 2019.

19. WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CCBY-NC-SA3.0IGO. 2019.

20. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977;33(1):159-174.

21. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6)1952-1956.

22. Kim JS, Cho JH, Park GY, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detection of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013;45(8):2899-2902.

23. Edathodu J, Varghese B, Alrajhi AA, et al. Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2017;19:e12675.

24. Rogerson TE, Chen S, Kok J, et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2013;61(1):33-43.

25. Ahmadinejad Z, Azmoudeh Ardalan F, 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;15(1):90-95.

26. Jeong JC, Koo TY, Jeon HJ, et al. Utility of QuantiFERON-TB assay for prediction of tuberculosis development in kidney transplant patients in an intermediate-tuberculosis-burden country: lack of evidence for enhanced prediction for short-term tuberculosis development. *Transplant Proc* 2014;46(2): 583-587.

27. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956-973.

28. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(8):1031-1037.

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;204(Suppl 4):S1179-1186.

30. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2013;31:475-527.

31. Lemos AS, Vieira MA, Halpern M, et al. Results of implementation of preventive recommendations for tuberculosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant* 2013;13(12):3230-3235.

32. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation* 2010;90(7):695-704.

33. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(3).

34. 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;00:e13178.

35. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Resp J* 2012;40(4):990-1013.

36. Paula FJ, Azevedo LS, Saldanha LB, Ianhez LE, Sabbaga E. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987; 29(5):268-275.

37. Biz E, Pereira CAP, Moura LAR, 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):225-230.

38. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga MF, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004;36(4):905-906.

39. Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc* 2009; 41(3):883-884.

40. Marques ID, Azevedo LS, Pierrotti LC, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant* 2013;27(2):E169-176.

Table 1. Characteristics of kidney transplant recipients and latent tuberculosis infection screening results

| | **Kidney recipients (n = 116)** | **Positive QFT (n = 35)** | **Negative QFT (n = 81)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Age, years (median, min-max) | 47 (18-80) | 54 (19-72) | 44 (18-80) | 0.057 |
| Male (%) | 76 (65.5) | 26 (74.2) | 50 (61.7) | 0.21 |
| Caucasian (%) | 89 (76.7) | 26 (74.2) | 63 (77.7) | 0.61 |
| Diabetes (%) | 22 (18.9) | 11 (31.4) | 11 (13.5) | **0.035** |
| TB history (%) | 4 (3.4) | 4 (11.4) | 0 | **0.007** |
| TT result<br>positive (%)<br>negative (%) | <br>21 (18.1)<br>95 (81.9) | <br>14 (40)<br>21 (60) | <br>7 (8.6)<br>74 (91.4) | **<0.0001**<br><br>k = 0.354 |
| Abnormal chest radiograph (%) | 7 (6) | 6 (17.1) | 1 (1.2) | **0.003** |

Legend: QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube. TB, tuberculosis. TT, tuberculin test. k = kappa.

Table 2. Characteristics of living kidney donors and latent tuberculosis infection screening results

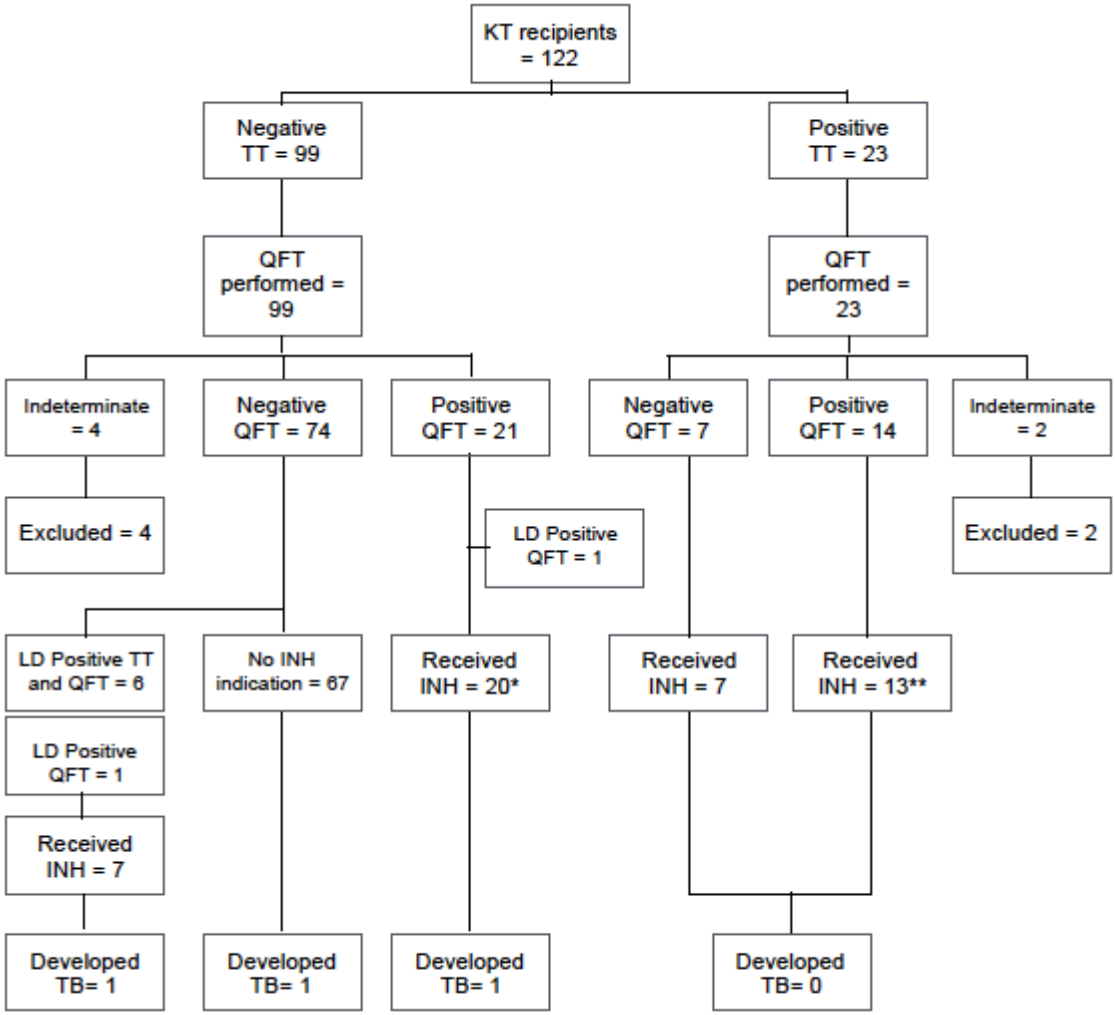
| | **Living Donor (n = 25)** | **Positive QFT (n = 10)** | **Negative QFT (n = 15)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Age, years (median, min-max) | 49 (33-66) | 48 (39-62) | 51 (33-66) | 0.85 |
| Male (%) | 8 (32) | 4 (40) | 4 (26) | 0.66 |
| Caucasian (%) | 22 (88) | 9 (90) | 13 (86) | 0.41 |
| TB history (%) | 0 | 0 | 0 | n/a |
| TT result<br>positive (%)<br>negative (%)<br>not done (%) | <br>6 (24)<br>15 (60)<br>4 (16) | <br>6 (60)<br>3 (30)<br>1 (10) | <br>0<br>12 (80)<br>3 (20) | <br>**0.002**<br><br>* k = 0.696 |
| Abnormal chest radiograph (%) | 1 (4) | 1 (10) | 0 | 0.40 |

Legend: QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube. TB, tuberculosis. TT, tuberculin test. k = kappa.
* performed with valid results from both tests

Table 3. Characteristics of kidney transplant recipients with and without post-transplant tuberculosis

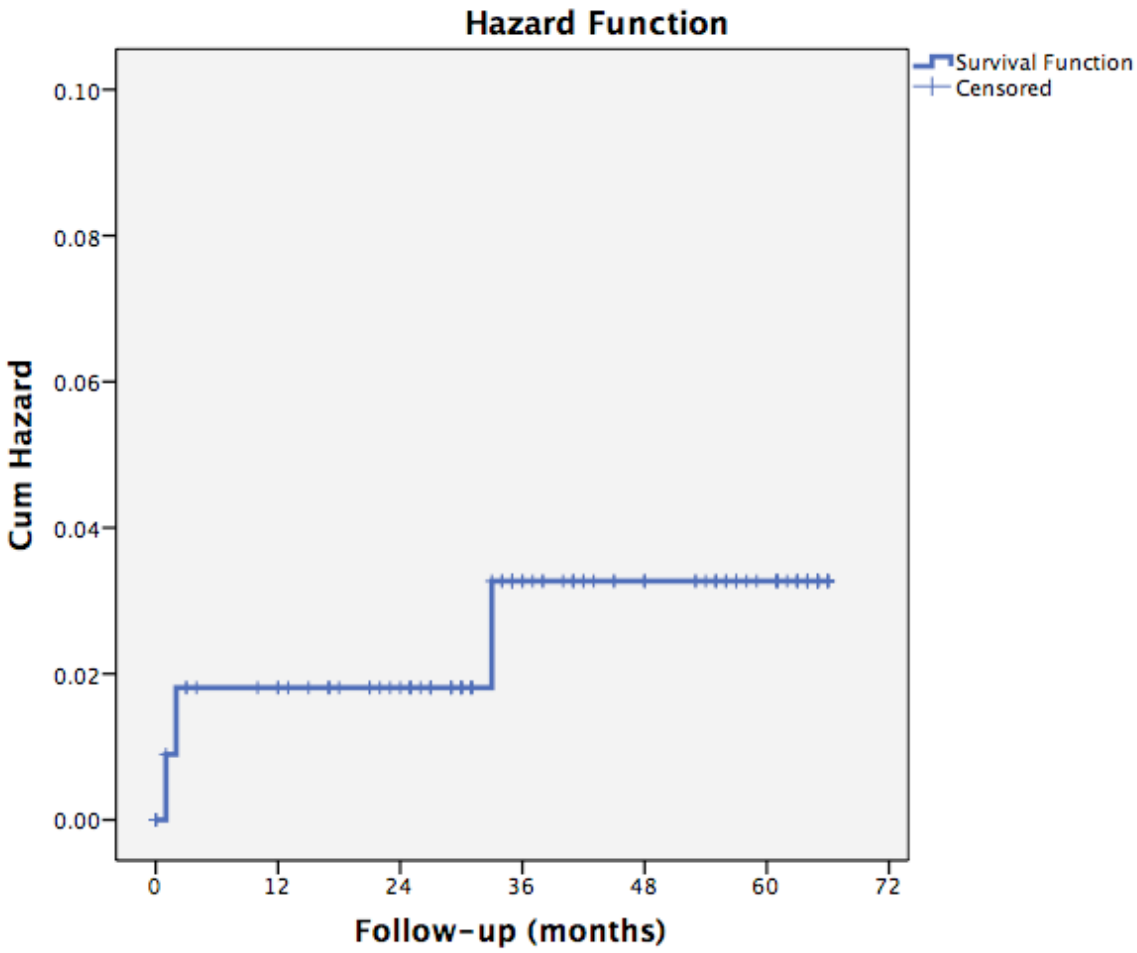
| | **Kidney recipients (n = 116)** | **Non-TB (n = 113)** | **TB (n = 3)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Age, years (median, min-max) | 47 (18-80) | 47 (18-80) | 52 (21-57) | 0.71 |
| Male (%) | 76 (65.5) | 74 (65.4) | 2 (66.6) | 0.96 |
| Caucasian (%) | 89 (76.7) | 86 (76.1) | 3 (100) | 0.62 |
| Diabetes (%) | 22 (18.9) | 22 (19.4) | 0 | 0.39 |
| TB history (%) | 4 (3.4) | 4 (3.5) | 0 | 0.74 |
| TT result<br>positive (%)<br>negative (%) | <br>21 (18.1)<br>95 (81.9) | <br>21 (18.5)<br>92 (81.4) | <br>0<br>3 (100) | 0.40 |
| Abnormal chest radiograph (%) | 7 (6) | 7 (6.2) | 0 | 0.65 |
| QFT result<br>positive (%)<br>negative (%) | <br>35 (30.2)<br>81 (69.8) | <br>34 (30.0)<br>79 (70.0) | <br>1 (33.3)<br>2 (66.6) | 0.90 |
| Living donor (%) | 25 (21.5) | 24 (21.2) | 1 (33.3) | 0.67 |
| Living donor TT result<br>positive (%)<br>negative (%)<br>unknown | <br>6 (24.0)<br>15 (60.0)<br>4 (16.0) | <br>5 (20.8)<br>15 (62.5)<br>4 (16.6) | <br>1 (100)<br>0<br>0 | 0.16 |
| Living donor QFT result<br>positive (%)<br>negative (%) | <br>10 (40.0)<br>15 (60.0) | <br>9 (37.5)<br>15 (62.5) | <br>1 (100)<br>0 | 0.40 |
| Donor TB history | 0 | 0 | 0 | n/a |
| Donor age, years (median, min-max) | 50 (1-74) | 50 (1-74) | 59 (44-65) | 0.39 |
| Donor female gender (%) | 59 (50.9) | 57 (50.4) | 2 (66.6) | 0.57 |
| Induction therapy<br>None (%)<br>Thymoglobulin (%)<br>anti-IL2R (%) | <br>7 (6)<br>46 (39.7)<br>63 (54.3) | <br>7 (6.2)<br>45 (39.8)<br>61 (54.0) | <br>0<br>1 (33.3)<br>2 (66.6) | 0.85 |
| INH indication (%) | 49 (43.3) | 47 (41.6) | 2 (66.6) | 0.57 |
| LTI treatment (%) | 47 (40.5) | 46 (40.7) | 1 (33.3) | 0.77 |

Legend: QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube. TB, tuberculosis. TT, tuberculin test. INH, isoniazid. LTI, latent tuberculosis infection.



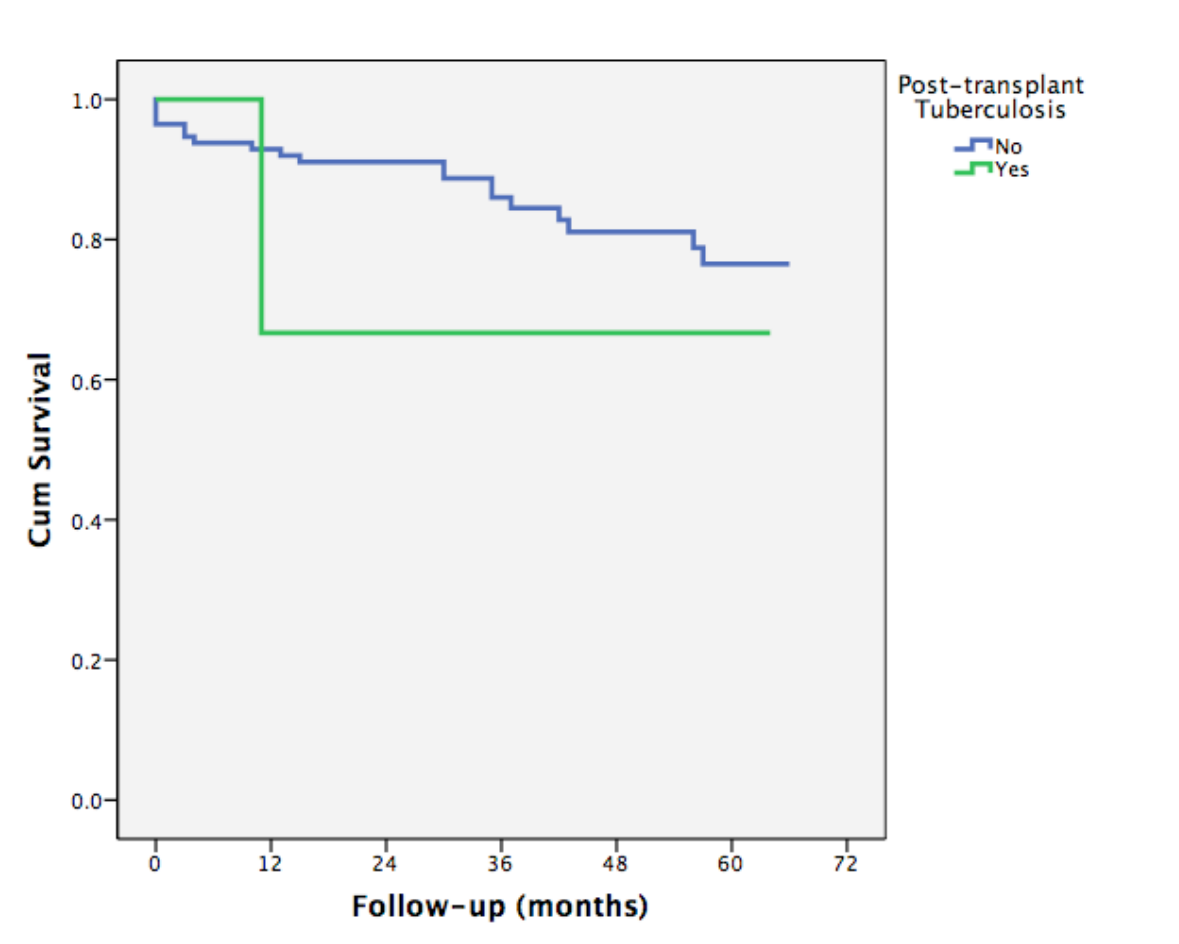

* one patient did not receive INH treatment because developed respiratory symptoms before 30 days of KT and confirmed active tuberculosis
** one patient did not receive INH treatment due to infectious complications and his attending physician discretion, and did not develop tuberculosis during follow-up

Figure 1. Flowchart of latent tuberculosis treatment indications based on tuberculin test and/or QFT results




| | 0 | 12mo | 24mo | 36mo | 48mo | 60mo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| At risk | 116 | 104 | 92 | 58 | 44 | 29 |
| TB | 0 | 2 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| % | 0 | 1.8% | 1.8% | 3.2% | 3.2% | 3.2% |

Figure 2. Cumulative incidence of post-transplant tuberculosis in kidney transplant recipients




| | 0 | 12mo | 24mo | 36mo | 48mo | 60mo |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Patients at risk | | | | | | |
| Non-TB | 112 | 103 | 91 | 58 | 44 | 28 |
| TB | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | | | |
| Kaplan-Meier (%) | | | | | | |
| Non-TB | 100 | 92.9 | 91.1 | 86.0 | 81.1 | 76.5 |
| TB | 100 | 66.6 | 66.6 | 66.6 | 66.6 | 66.6 |

Figure 3. Graft survival after tuberculosis in kidney transplant recipients

## 5. Capítulo de Livro

Capítulo selecionado para a próxima edição do Livro Atualidades em Nefrologia, a ser publicado em outubro de 2020.

**CAPÍTULO 45. Diagnóstico sorológico e manejo da tuberculose latente no pré e pós transplante renal.**

**Gisele Meinerz. Elizete Keitel.**

### 1. Introdução

### 1.1 Tuberculose

#### 1.1.1 - Patogênese

O *Mycobacterium tuberculosis* é o agente etiológico da tuberculose. O pulmão é o órgão mais frequentemente afetado, embora em até um terço dos casos possa ocorrer comprometimento de outros órgãos. A contaminação ocorre através da inalação de gotículas respiratórias de pacientes infectados, e a probabilidade de adquirir o bacilo aumenta com o tempo e a proximidade da pessoa afetada[1,2].

Após a inalação, os bacilos alcançam o trato respiratório inferior, onde são fagocitados e parcialmente digeridos por macrófagos alveolares. Os antígenos liberados são captados por células dendríticas e apresentados aos linfócitos T CD-4 e CD-8 nos linfonodos. A partir de então ocorre a diferenciação em células T *helper* produtoras de interferon-γ e células T citotóxicas, com consequente liberação de citocinas e formação de anticorpos[3].

Os linfócitos T *helper* 1 (Th1) liberam interferon-γ (IFN-γ), levando à diferenciação dos macrófagos em células epitelióides. Estas são por sua vez circundadas por linfócitos, com a formação de granulomas que impedem o crescimento e a proliferação das micobactérias. Dependendo da quantidade de bactérias e da qualidade da resposta imune do hospedeiro pode haver também a destruição dos macrófagos, resultando em necrose central, que será mais intensa se houver uma resposta T *helper* 2 (Th2) contrabalançando a atividade fagocitária[3].

A formação do granuloma é muito dependente da ação linfocitária, não sendo possível a contenção dos bacilos nas imunodeficiências relacionadas às células T. O granuloma é uma estrutura dinâmica, com constante morte e renovação das células inflamatórias. Por isso, quando utilizamos drogas que bloqueiam as citocinas inflamatórias, em particular os anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-a), os granulomas se desestruturam e liberam seu conteúdo, composto por bacilos com potencial para se replicar[3].

Após a infecção inicial, o indivíduo pode desenvolver rapidamente doença ativa, chamada tuberculose primária, ou desenvolver uma resposta imune capaz de conter o bacilo. Nesta situação, existem presumivelmente bacilos viáveis no organismo porém não há infecção clínica aparente, sendo por isso chamada tuberculose latente (TL)[4].

Diversos autores defendem que tuberculose doença e tuberculose latente não são dois estados clínicos distintos, mas sim apresentações extremas dentro de um amplo espectro determinado pela interação entre hospedeiro e micobactéria. É uma doença dinâmica do ponto de vista clínico e imunológico, em que a capacidade de defesa do indivíduo afeta marcadamente

o risco e a velocidade de desenvolvimento de sintomas ou mesmo permite a eliminação completa dos bacilos sem nem envolver a resposta imune adaptativa[4,5]. A apresentação inclui desde infecção com controle efetivo do bacilo (que poderá se desenvolver no futuro ou não) à infecção assintomática com alterações radiológicas/histológicas, granulomas localizados, envolvimento pulmonar e/ou extrapulmonar, ou doença disseminada com sintomas sistêmicos como febre e perda de peso, denotando diferentes contextos imunológicos[6].

Não é possível determinar por quanto tempo a viabilidade bacilar persiste, podendo ser de anos e até décadas, e nem qual a proporção de indivíduos que permanecem infectados[3], mas estima-se que 5 a 10% deles desenvolverão tuberculose pós-primária ao longo de suas vidas[4,5]. O risco é maior nas pessoas recentemente infectadas ou nos extremos de idade, pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), receptores de transplantes e pacientes com diabetes mellitus, gastrectomia, doença renal crônica, desnutrição, etilistas, entre outras[2,4,7].

### 1.1.2 - Impacto global

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publica relatórios anuais sobre o impacto global da tuberculose e os desafios no seu controle. Em 2018, a incidência mundial de tuberculose foi estimada em 10 milhões de novos casos, cerca de 132 casos por 100.000 habitantes, com aproximadamente 1,2 milhão de óbitos relacionados à doença[8].

O Brasil faz parte dos 22 países que concentram cerca de 84% de todos os casos de tuberculose no mundo[8]. Segundo o Ministério da Saúde (MS), em

2018 foram notificados mais de 70 mil novos casos de tuberculose no Brasil, uma taxa de incidência de 34,8 casos por 100.000 habitantes. Há uma grande disparidade entre as unidades da Federação, com registros de 42,4 casos por 100.000 habitantes no Rio Grande do Sul, 72,9 casos por 100.000 habitantes no Estado do Amazonas e 13,7 casos por 100.000 habitantes em Goiás. Porto Alegre está entre as capitais com maiores taxas, com 83,6 casos por 100.000 habitantes[9].

### 1.1.3 - Tuberculose e Transplante Renal

Os avanços na técnica cirúrgica e na imunossupressão permitiram que países em desenvolvimento implementassem programas bem-sucedidos de transplante renal, e a coexistência de imunossupressão com doenças emergentes passou a representar um desafio diagnóstico e terapêutico nesta população[10].

O risco de tuberculose em receptores de transplante é estimado em 20 a 50 vezes o da população geral[7,11,12], mesmo em países desenvolvidos. Uma revisão sistemática demostrou que a prevalência da doença na população transplantada está relacionada à prevalência local na população geral, e chega a ser 83 vezes maior em áreas de baixa a média densidade[13]. A incidência real é difícil de ser estimada, visto que os dados geralmente são retrospectivos, mas é reportada entre 0,35%[13,14] e 15%[15-19] em países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente. No Brasil, os relatos variam entre 1,71% e 5,6%[20-26]. Na Santa Casa de Porto Alegre, um levantamento dos transplantes realizados entre 2000 a 2012 demonstrou incidência de 5% no acompanhamento até 2014[27].

Dentre os fatores de risco identificados para desenvolvimento de tuberculose ativa após o transplante estão infecção prévia por tuberculose, imunossupressão com anticorpos monoclonais ou anti-células T, tratamento de episódios de rejeição, terapia de manutenção com corticóide em doses elevadas, diabetes, hepatopatia crônica, tabagismo, desnutrição, infecções coexistentes (micoses profundas, citomegalovirose, pneumocistose, nocardiose) e, principalmente, viver em área endêmica[7,11,15,28].

A apresentação pode ser clássica, com febre e tosse prolongadas[26,29], mas frequentemente a doença é disseminada ou extrapulmonar: meningite, artrite séptica, pielonefrite, sepse, linfadenopatia, aplasia de medula[30-32].

Essa diversidade de apresentações traz dificuldades e atrasos no diagnóstico e tratamento, muitas vezes ocorrendo apenas em estágios mais avançados[33]. Em alguns casos o tratamento padrão não pode ser implementado ou é dificultado por interações medicamentosas com os imunossupressores e por maior toxicidade, e em outros a imunossupressão precisa ser reduzida para permitir o tratamento adequado, trazendo o risco de rejeição do enxerto[34].

As taxas de mortalidade e perda do enxerto são elevadas nos receptores de transplante que desenvolvem tuberculose. A mortalidade pode atingir 15%[12,16] a 40%[14,15,22,32], ou ser 100 vezes superior à mortalidade na população geral[12]. A perda de função do enxerto pode ser superior a 25%[35,36].

Em um estudo realizado na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, a taxa de mortalidade nos pacientes transplantados renais com tuberculose foi de 25%, e a de perda de enxerto foi de 21,6%. Em um terço dos casos a perda de função e/ou óbito ocorreram dentro de seis meses do diagnóstico de

tuberculose. A sobrevida em cinco anos do paciente e do enxerto foram significativamente inferiores nos indivíduos que desenvolveram tuberculose, 74% *vs*. 90,2% (p = 0,001) e 58,6% *vs*. 80,2% (p = 0,001), respectivamente[27].

A fonte mais provável de infecção após o transplante parece ser a reativação de foco latente[7,28,30], especialmente em pacientes de alto risco vivendo em países de baixa prevalência da doença. Em países em desenvolvimento, tanto reativação de foco latente quanto nova exposição são possíveis[11]. Também existem relatos de transmissão a partir do órgão transplantado (em menos de 5% dos pacientes)[37,38].

### 1.1.4 - Tuberculose Latente

Um componente importante do programa para a eliminação da tuberculose da OMS é a identificação e tratamento de indivíduos com tuberculose latente (TL), um momento em que há a oportunidade de adotar medidas medicamentosas visando impedir o desenvolvimento de tuberculose doença[3]. O tratamento da TL com isoniazida pode reduzir o risco de progressão para infecção ativa em 60 a 90% em diferentes populações[39].

Não existe exame padrão-ouro para o diagnóstico de TL. Não é possível identificar a presença de bacilos viáveis nos indivíduos, e por isso o diagnóstico é baseado na identificação da resposta imune celular Th1 desenvolvida após o contato com o mesmo, na ausência de sinais e sintomas da doença. Existem atualmente dois tipos de testes: o primeiro, mais antigo e usado classicamente, é o teste tuberculínico (TT); o segundo, desenvolvido mais recentemente e representado por duas formas comerciais, mede a liberação de IFN-γ contra antígenos específicos do *M. tuberculosis* (chamadas *interferon-gamma release*

*assays*, ou *IGRAs*)[3].

Para a correta interpretação dos dois tipos de testes é importante lembrar que o paciente com insuficiência renal crônica apresenta alterações do sistema imunológico, tanto na resposta imune inata quanto na adaptativa. Por exemplo, há aumento no número de polimorfonucleares circulantes, mas redução na sua capacidade migratória e bactericida e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio. Há redução da circulação de células dendríticas, com menor apresentação de antígenos. As células T efetoras estão significativamente reduzidas, com aumento da expressão de receptores de IL-2 e TNF, menor resposta a citocinas, maior apoptose, menor diferenciação em células T específicas. Também há redução das células T regulatórias e células B, com menor número de células de memória[5]. Há excesso de citocinas, tanto por redução da eliminação renal quanto por aumento da produção em resposta a toxinas urêmicas, estresse oxidativo, sobrecarga de volume e comorbidades[41]. As consequências destas alterações são observadas com uma maior taxa de infecções, menor resposta a vacinas, maior risco de neoplasias, maior risco cardiovascular[40] e, caracteristicamente, uma redução na capacidade de reação cutânea no teste tuberculínico (TT) na população com doença renal crônica em fase avançada[41].

O TT consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico do *M. tuberculosis* para tentar medir resposta celular através de uma reação de hipersensibilidade tardia, que formará uma enduração cutânea pela infiltração de linfócitos T[3]. O derivado protéico é denominado tuberculina, apesar de ser constituído de antígenos presentes em outras micobactérias, incluindo os antígenos presentes na vacina BCG.  A aplicação e a leitura do TT requerem

profissionais treinados, mas ainda assim podem ocorrer divergências entre leitores experientes. A leitura é realizada 48 a 72 horas após a aplicação, sendo portanto necessárias duas visitas do paciente ao estabelecimento de saúde. O tamanho da enduração cutânea do TT orienta a necessidade de tratamento da tuberculose latente nos diferentes contextos epidemiológicos: nos pacientes imunossuprimidos, como aqueles com insuficiência renal crônica na lista de transplante, considera-se a enduração maior ou igual a 5mm[3,42,43].

Estudos recentes tem questionado a utilização do TT como forma de diagnóstico de tuberculose latente devido ao elevado número de falsos-positivos e falsos-negativos. Reações cruzadas por infecção por outras micobactérias e pela vacinação prévia com BCG podem tornar o teste falsamente positivo[7,44,45]. O teste pode ser falsamente negativo em pacientes com imunidade deprimida, como os doentes renais crônicos, devido à anergia cutânea conforme descrito anteriormente[10,12,44,46].

Os *IGRAs* são testes laboratoriais que medem a produção *in vitro* de IFN-γ pelas células T de indivíduos sensibilizados após novo encontro com antígenos específicos do *M. tuberculosis*, não compartilhados por outras micobactérias. Estão disponíveis em duas formas comerciais: o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube ELISA (Qiagen, Hilden, Germany) (QFT) e T-SPOT®.*TB* (Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, UK) (T-Spot). São realizadas reações em paralelo com um controle positivo e um controle negativo, que permitem avaliar a performance do teste em relação a interferências e à resposta T em geral, e podem ajudar a discriminar uma resposta negativa de anergia[3,45]. Ambos os testes tem maior especificidade comparados ao TT e apresentam elevado valor preditivo positivo e negativo[10,47,48], sendo vantajosos

especialmente quando utilizados em indivíduos de maior risco de desenvolver a doença[48]. Embora já sejam recomendados pelos órgãos reguladores americanos[49] e europeus[2], nenhum dos dois testes é atualmente utilizado rotineiramente na atenção básica no Brasil.

Alguns estudos compararam os resultados do TT e dos *IGRAs* na mesma população e tentaram relacioná-los aos fatores de risco conhecidos para tuberculose (história prévia da doença, contato com indivíduos infectados, alterações radiológicas compatíveis com infecção prévia) e à vacinação com BCG.

Estudos com pacientes em diálise encontraram maior proporção de resultados positivos com *IGRAs* em comparação ao TT, com concordância fraca comparando os dois tipos de teste[50] e concordância moderada a elevada dos *IGRAs* entre si[51]. Resultados positivos do QFT foram associados com fatores de risco para tuberculose latente[50,51]. Nos receptores de transplante renal os resultados foram semelhantes, com melhor correlação dos *IGRAs* com fatores de risco para TL[52,53].

Nenhum dos testes é capaz diferenciar tuberculose latente, doença ativa ou história prévia de tuberculose, sendo o contexto clínico essencial para determinar a conduta a ser adotada.

#### 1.1.4.1 - Tratamento de tuberculose latente no transplante renal

É muito importante que o candidato à transplante renal e o potencial doador sejam submetidos a uma cuidadosa avaliação pré-transplante quanto à tuberculose latente[7,28,54]. O tratamento medicamentoso parece efetivo em prevenir doença ativa no período precoce pós-transplante[22], e deve ser

oferecido aos pacientes que: (1) tenham um resultado positivo no TT ou *IGRA*, (2) tenham história de tuberculose não tratada ou com tratamento incompleto, (3) apresentem alterações radiográficas compatíveis com tuberculose não tratada, (4) tenham história de contato com tuberculose ativa ou (5) quando o doador apresentar alguma destas mesmas condições[17,28,45].

Não há consenso quanto à melhor estratégia terapêutica, tanto em relação à droga de escolha quanto à duração do tratamento. A maior preocupação é hepatotoxicidade, especialmente quando há doença hepática subjacente[12,55,56], e com a adesão ao tratamento prolongado. No Brasil, a recomendação é de tratamento com isoniazida por pelo menos seis meses para pacientes com TT > 5mm em uso de imunossupressão, ou rifampicina por quatro a seis meses em casos específicos[57]. Os pacientes devem receber piridoxina (vitamina B6) associada à isoniazida devido a neurotoxicidade desta droga, agravada pelo uso de imunossupressores[2,54].

Alguns estudos demonstraram uma menor incidência de tuberculose ativa em pacientes que efetivamente receberam isoniazida. A dificuldade maior encontra-se em oferecer tratamento a todos os pacientes com indicação de o receber, visto que nem sempre as informações quanto à exposição, a tratamento prévio e quanto ao resultado do TT estão completas. Um estudo brasileiro demonstrou uma incidência de tuberculose de 0,7% nos pacientes que receberam tratamento e de 3,5% nos que não receberam, $p = 0,03$, sendo que a avaliação estava completa em apenas 65% dos pacientes[25]. Outros estudos encontraram incidência de zero[52,58-60] a 3,4%[22,27] nos pacientes que receberam isoniazida, e de 8,5%[27] a 22%[14,59] nos que não receberam mas tinham indicação.

O melhor período para iniciar o tratamento também é motivo de discussão. Para alguns autores, deve ser iniciado quando firmado o diagnóstico pré-transplante[28,45,54,61], tanto para receptor quanto para doador vivo, de forma a evitar a interação com os imunossupressores. Quando possível, recomenda-se postergar o transplante até o final do tratamento. Por outro lado, o tempo na lista de espera com doador falecido pode ser bastante longo, e o efeito protetor do tratamento pode não persistir até a época do transplante[62], motivo pelo qual se recomendaria iniciar a terapia depois do primeiro mês, quando a função renal e a dose dos imunossupressores estiverem adequadas[19,54].

Um estudo desenvolvido em nosso serviço teve por objetivo avaliar os candidatos a transplante renal e os doadores vivos com *IGRA* além da avaliação usual pré-transplante. Como destacado anteriormente, este tipo de teste não está disponível pelo Sistema Único de Saúde, e seu custo é elevado. Foi obtido financiamento para a compra dos exames junto à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), e o produto escolhido foi o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA*. A coleta dos exames foi realizada no momento da confirmação do transplante na maioria dos casos, mas também em alguns pacientes que permaneceram em lista de espera e alguns potenciais doadores vivos que não efetuaram a doação. O processamento dos testes ocorreu em parceria com o Laboratório de Biologia Molecular da Santa Casa de Porto Alegre. O período de estudo foi de abril de 2014 a outubro de 2018.

O QuantiFERON®-TB Gold In-Tube ELISA (QFT) é um teste para diagnóstico *in vitro* de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* que utiliza um

coquetel de peptídeos simulando as proteínas ESAT-6, CFP-10 e TB7.7(p4), ausentes na vacina BCG e nas outras micobactérias, à exceção de *M. kansasii*, *M. szulgai* e *M. marinum*. Indivíduos infectados normalmente secretam IFN-γ em resposta a estes antígenos, quantificado por ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme-linked immunosorbent assay*, *ELISA*)[38]. O teste utiliza tubos especiais para colheita de sangue total: um tubo de controle nulo ou negativo (com heparina), um tubo com antígenos micobacterianos e um tubo de controle positivo (com heparina, dextrose e fitohemaglutinina). Primeiro, os tubos devem ser incubados a 37°C por 16 a 24 horas. Depois, os tubos são centrifugados, o plasma é separado e a quantidade de IFN-γ (UI/mL) secretada é medida por *ELISA*[38]. A resposta imune é avaliada pela diferença da quantidade de IFN-γ medida no tubo com antígenos micobacterianos menos o valor do controle negativo, sendo considerado positivo o teste quando ocorrer diferença acima de 25%. Caso seja usado, o controle positivo é comparado a cada amostra testada. Uma resposta reduzida no controle positivo (< 0,5 UI/mL) indica um resultado inconclusivo caso outra amostra de sangue também tenha uma resposta negativa ao antígeno da tuberculose. Resultados indeterminados podem ocorrer devido a número insuficiente de linfócitos, manuseio inadequado das amostras, preenchimento incorreto dos tubos ou incapacidade dos linfócitos do paciente em gerar IFN-γ. O controle negativo corrige os efeitos de reações não específicas, de anticorpos heterófilos ou IFN-γ não específico em amostras de sangue[49].

No período do estudo foram realizadas 483 coletas do exame e processadas 439 amostras, uma perda de cerca de 9,1%. Dezenove resultados foram indeterminados inicialmente e 17 foram repetidos na mesma amostra,

com 5 permanecendo indeterminados, 5 negativos e 7 positivos.

No total, foram 314 (71,5%) resultados negativos, 115 (26,1%) positivos e 10 (2,3%) indeterminados. A mediana de idade foi de 47 (18-84) anos, 268 (60,9%) pacientes eram do sexo masculino, e 349 (79,3%) caucasianos.

Foram coletadas 382 amostras de pacientes com doença renal crônica em avaliação para transplante renal, sendo 278 (72,8%) resultados negativos, 95 (24,9%) positivos e 9 (2,4%) indeterminados. A mediana de idade foi de 47 (18-84) anos, 249 (65,2%) pacientes eram do sexo masculino, e 299 (78,3%) caucasianos. Excluindo resultados indeterminados, as variáveis associadas a resultados positivos foram história prévia de tuberculose ($p = 0,002$), TT positivo ($p = 0,002$), diabetes ($p = 0,003$) e idade ($p = 0,001$). Somente 112 (29,3%) pacientes tinham resultado de TT registrado em prontuário, sendo 21 (18,7%) positivos. O índice de concordância entre os testes foi fraco ($k = 0,314$).

Foram avaliados como potenciais doadores renais 57 indivíduos saudáveis, sendo que 53 efetivamente doaram um rim para seus familiares. Foram 36 (63,1%) resultados negativos, 20 (35%) positivos e 1 (1,7%) indeterminado. A mediana de idade foi de 47 (21-72) anos, 38 (66,6%) pacientes eram do sexo feminino, e 49 (85,9%) caucasianos. Nenhum doador tinha história prévia de tuberculose. Somente 24 (42,1%) pacientes tinham resultado de TT registrado em prontuário, sendo 9 (37,5%) deles positivos. QFT positivo foi associado a TT positivo ($p = 0,005$). O índice de concordância entre os testes foi moderado ($k = 0,583$).

Dos 382 pacientes com insuficiência renal crônica, 296 (77,5%) foram submetidos a transplante renal, e o restante permaneceu em lista durante o

acompanhamento. Mais detalhes sobre estes pacientes estão apresentados na Tabela 1. Foi fornecido tratamento para tuberculose latente com isoniazida para 71 dos 84 receptores de transplante renal com QFT positivo (84.5%). Outros 20 pacientes receberam tratamento por indicação do doador (13), tuberculose prévia (1), TT positivo (4) e alterações radiográficas (2). Houve boa tolerância ao tratamento, com apenas um caso de hepatite ao final dos seis meses, em um paciente recebendo tratamento para citomegalovirose concomitantemente. As alterações se resolveram com a suspensão da isoniazida.

É importante salientar que durante o período de estudo houve falta de reagentes para o teste tuberculínico por diversos meses em todo o Brasil, o que tornou a avaliação usual pré-transplante incompleta para muitos pacientes. Com avaliação usual, 38 (12,8%) receptores teriam sido encaminhados para tratamento com isoniazida. Com o resultado do QFT somente, seriam 98 (33,1%) pacientes. Associando ambas as avaliações, 107 (36,1%) receptores tiveram indicação de tratamento.

### 1.1.5. Tuberculose Após Transplante Renal

Sete (2,3%) pacientes desenvolveram tuberculose pós-transplante, em uma mediana de acompanhamento de 1 (0-33) mês.

Dois dos pacientes desenvolveram tuberculose durante o tratamento com isoniazida. O primeiro tinha silicose e iniciou com dispnéia e febre duas semanas após iniciar a medicação. A segunda teve diagnóstico de artrite séptica do joelho e estava em tratamento guiado por cultura para *S. aureus*, porém sem melhora do quadro. O resultado da cultura para micobactérias,

disponível após 6 semanas, confirmou o diagnóstico de tuberculose. Ambos os pacientes estão curados e com enxertos renais funcionantes.

Três pacientes desenvolveram tuberculose antes de iniciar o tratamento com isoniazida, com diagnóstico de doença pulmonar dentro de 30 dias do transplante. Todos tinham QFT positivo, e todos estavam assintomáticos na admissão do transplante e tinham radiografia de tórax sem alterações. Um morreu e os outros dois perderam função do enxerto e retornaram à diálise.

Uma paciente desenvolveu tuberculose disseminada dois anos após completar seis meses de tratamento com isoniazida, indicada por TL do doador vivo (TT e QFT positivos). Ela está curada e com enxerto funcionante.

O sétimo paciente que desenvolveu tuberculose não tinha diagnóstico de TL. Ele estava no terceiro mês após o transplante e teve doença pulmonar. É possível que tenha ocorrido transmissão pelo doador falecido, visto que o receptor do rim contralateral desenvolveu tuberculose renal no mesmo período (mas não faz parte deste estudo).

Todos os casos de tuberculose receberam tratamento quádruplo, com rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida, ajustados para a função renal. Nenhum paciente apresentou toxicidade relevante. Os inibidores de calcineurina foram ajustados para manter nível sérico adequado. Não houve nenhum caso de resistência aos tuberculostáticos.

A sobrevida em 12 meses do enxerto renal foi inferior nos pacientes que desenvolveram tuberculose, 53,6% *vs*. 89,5% ($p = 0,032$). A sobrevida dos pacientes não foi diferente (85,7% *vs*. 95,4% meses, $p = 0,32$).

**Conclusões**

Tuberculose é um problema de saúde pública atual, frequente, e com elevada morbidade e mortalidade. A população com insuficiência renal crônica apresenta maior risco de desenvolver tuberculose ativa ao longo da vida, especialmente após o transplante renal. Nesta população também é mais difícil fazer o diagnóstico de tuberculose latente com o teste tuberculínico devido à anergia cutânea. Os testes de diagnóstico *in vitro* para tuberculose latente baseados na liberação de interferon-gama (IGRAs) são mais sensíveis e específicos, embora tenham maior custo, não sendo viáveis para rastreamento de grandes populações em países com baixo orçamento. Neste estudo, o uso do QFT aumentou o diagnóstico de tuberculose latente em quase três vezes nos receptores de transplante renal. Ainda assim, a incidência de tuberculose foi elevada, de 2,3%, com a maior parte dos casos ocorrendo no período precoce após o transplante, em indivíduos que estavam assintomáticos na admissão. É necessário realizar estudos de custo para avaliar se este tipo de ferramenta será adequada para o uso no Sistema Único de Saúde no Brasil.

Tabela 1. Características dos indivíduos submetidos a transplante renal

| Receptores de transplante renal (n = 296) | QFT Positivo (n = 84) | QFT Negativo (n = 207) | QFT indeterminado (n = 5) | p |
|---|---|---|---|---|
| Idade, anos (mediana, min-max) | 51.5 (19-79) | 45 (18-82) | 43 (35-57) | **0.01** |
| Masculino (%) | 55 (65.4) | 136 (65.7) | 3 (60) | 0.96 |
| Caucasiano (%) | 61 (72.6) | 168 (81.1) | 5 (100) | 0.25 |
| Diabetes (%) | 44 (52.3) | 81(39.1) | 3 (60) | 0.08 |
| História de Tuberculose (%) | 8 (9.5) | 3 (1.4) | 0 | **0.004** |
| Teste Tuberculínico ≥ 5mm (n= 90) (%) | 10/26 (38.5) | 4/63 (6.3) | 0/1 | **0.001** |
| Radiografia de tórax alterada (%) | 6 (7.1) | 4 (1.9) | 0 | **0.037** |
| Hepatite (%)<br>B<br>C | <br>1 (1.2)<br>8 (9.5) | <br>3 (1.4)<br>11 (5.3) | <br>0<br>0 | 0.69 |
| Isoniazida (%) | 71 (84.5) | 19 (9.1) | 1 (20) | < 0.0001 |
| Tuberculose ativa após transplante (%) | 5 (5.9) | 2 (0.9) | 0 | **0.038** |

Legenda: QFT, QuantiFERON-TB® Gold In-Tube.

**Referências Bibliográficas**

1. CDC. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. 6th ed. United States, 2013. Disponível em: http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/default.htm. 2013.

2. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. Prevention, diagnosis, management and service organisation. NICE NG33. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng33. 2016.

3. Mack U, Migliori GB, Sester M, *et al.* LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956-973.

4. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, *et al.* The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2013;31:475-527.

5. Modlin RL, Bloom BR. TB or not TB: that is no longer the question. *Sci Transl Med* 2013;5(213):213sr216.

6. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease states in the context of host immune response. *J Infect Dis* 2011;204 Suppl 4:S1179-1186.

7. Machado CM, Martins TC, Colturato I, *et al.* Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2009;51(6):309-324.

8. OMS. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CCBY-NC-SA3.0IGO. 2019.

9. SVS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Boletim epidemiológico. 2019;50(9):1-18. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/marco/22/2019-009.pdf. 2019.

10. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, *et al.* Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12(9):2288-2300.

11. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, *et al. Mycobacterium tuberculosis* infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006;8:148-156.

12. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12(2):106-112.

13. Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, *et al.* Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol* 2013;35(3):206-213.

14. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-1277.

15. John GT, Shankar V, Abraham AM*, et al.* Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001;60:1148-1153.

16. Garcia-Goez JF, Linares L, Benito N*, et al.* Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc* 2009;41(6):2268-2270.

17. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM*, 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;48(12):1657-1665.

18. Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S*, et al.* Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(2):634-637.

19. Canet E, Dantal J, Blancho G*, et al.* Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3773-3778.

20. de Paula FJ, Azevedo LS, Saldanha LB, et al. Tuberculosis in renal transplante patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1987;29(5):268-275.

21. Biz E, Pereira CAP, Moura LAR*, et al.* The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2000;42(4):225-230.

22. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga MF*, et al.* Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004;36(4):905-906.

23. Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C*, et al.* Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc* 2009;41(3):883-884.

24. Marques ID, Azevedo LS, Pierrotti LC*, et al.* Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant* 2013;27(2):E169-176.

25. de Lemos AS, Vieira MA, Halpern M*, et al.* Results of implementation of preventive recommendations for tuberculosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant* 2013;13(12):3230-3235.

26. Costa SD, Sandes-Freitas TVd, Jacinto CN*, et al.* Tuberculosis after kidney transplantation is associated with significantly impaired allograft function. *Transpl Infect Dis* 2017;19(5):e12750.

27. Meinerz G, da Silva CK, Goldani JC*, et al.* Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country. *Transpl Infect Dis* 2016;18(2):176-182.

28. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J*, 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;48(9):1276-1284.

29. Wu W, Yang M, Xu M*, et al.* Diagnostic delay and mortality of active tuberculosis in patients after kidney transplantation in a tertiary care hospital in China. *PLoS One* 2018;13(4):e0195695.

30. Holty JE, Sista RR. Mycobacterium tuberculosis infection in transplant recipients: early diagnosis and treatment of resistant tuberculosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(6):613-618.

31. Subramanian A, Dorman S and the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Mycobacterium tuberculosis* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 4:S57-62.

32. Bodro M, Sabe N, Santin M*, et al.* Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44(9): 2686-2689.

33. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-587.

34. Munoz L, Santin M. Prevention and Management of Tuberculosis in Transplant Recipients: From Guidelines to Clinical Practice. *Transplantation* 2016;100(9):1840-1852.

35. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J*, et al.* Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997;63(9):1278-1286.

36. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N*, et al.* Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9(2):97-101.

37. Coll E, Torre-Cisneros J, Calvo R*, et al.* Incidence of tuberculosis in deceased-organ donors and transmission risk to recipients in Spain. *Transplantation* 2013;96(2):205-210.

38. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases. *Clin Transplant* 2018: e13259.

39. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 2010;15(4):603-622.

40. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2013;9(5):255-265.

41. Kato S, Chmielewski M, Honda H*, et al.* Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1526-1533.

42. SBPT. III diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):1018-1048.

43. MS. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília, 2011. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf. 2011.

44. Herrera V, Perry S, Parsonnet J*, et al.* Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(8):1031-1037.

45. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J*, et al.*, on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH). Mycobacterial

infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(Suppl7):89-101.

46. Jazrawi A, Jones M, Kfoury AG*, et al.* Tuberculosis in a solid-organ transplant recipient: modern-day implications. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(191-193).

47. Diel R, Goletti D, Ferrara G*, et al.* Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37(1):88-99.

48. 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;142(1):63-75.

49. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States, 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-5):1-25. 2010.

50. Seyhan EC, Sokucu S, Altin S*, 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;12(2): 98-105.

51. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P*, et al.* Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(6): 1952-1956.

52. Kim JS, Cho JH, Park GY*, et al.* Comparison of QuantiFERON-TB Gold with tuberculin skin test for detection of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013;45(8):2899-2902.

53. Kim SY, Jung GS, Kim SK*, et al.* Comparison of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection before kidney transplantation. *Infection* 2013;41(1):103-110.

54. Subramanian A, Dorman S, Practice ASTIDCo. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 (Suppl4):S57-62.

55. Adamu B, Abdu A, Abba AA*, et al.* Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(3):Art.No.: CD008597. DOI: 008510.001002/14651858. CD14008597.pub14651852.

56. Ai JW, Ruan QL, Liu QH*, et al.* Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect* 2016;5:e10.

57. SVS. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/setembro/28/Protocolo-de-vigilancia-da-ILTB-2018.pdf. *Ministério da Saúde* 2018;32.

58. Spence RK, Dafoe DC, Rabin G*, et al.* Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg* 1983;118(3):356-369.

59. Higgins RM, Cahn AP, Porter D*, et al.* Mycobacterial infections after renal transplantation. Quart. J. Med., 286: 145-153, 1991. *Quart J Med* 1991;78(286): 145-153.

60. Yildiz A, Sever MS, Turkmen A*, et al.* Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(7):1872-1875.

61. Soave R. Prophylaxis strategies for solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):S26-31.

62. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation* 2010;90(7):695-704.

## 6. Conclusões

A prevalência de tuberculose latente em pacientes submetidos a transplante renal na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) no período do estudo utilizando o teste QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA* foi 30%. A prevalência de tuberculose latente nos doadores vivos foi de 40%.

A utilização do QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA* no rastreamento de tuberculose latente aumentou em 80% a indicação de tratamento com isoniazida.

A incidência de tuberculose ativa após transplante renal foi 2,6%, e a incidência cumulativa foi 3,2% em 5 anos.

A incidência de tuberculose ativa entre os receptores de transplante renal que receberam tratamento para tuberculose latente foi 2,1%.

As formas de apresentação da tuberculose nos receptores de transplante renal foi pulmonar em 66% dos casos e disseminada em 33%.

Nenhum dos fatores de risco estudados foram associados ao desenvolvimento de tuberculose após transplante renal, tais como resultado do teste tuberculínico, resultado do QuantiFERON®-TB Gold In-Tube, alterações na radiografia de tórax, protocolo imunossupressor utilizado, história prévia de tuberculose, dados referentes ao doador.

## 7. Apêndice

O objetivo inicial do trabalho era coletar *IGRA* de todos os pacientes submetidos a transplante renal na Santa Casa de Misericórdia no período de Janeiro de 1014 a Dezembro de 2015. A verba para a compra dos tubos de coleta e placas de *ELISA* veio da contemplação do projeto em Edital da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), aprovada em final de 2013 (Edital PPSUS 02/2013, Processo número 13/1197-7). A previsão era incluir 500 pacientes, aproximadamente 400 receptores de transplante renal e 100 doadores vivos.

A liberação da primeira parcela do dinheiro ocorreu no início de Janeiro de 2014, e a efetivação da compra e a entrega dos primeiros kits do QuantiFERON®-TB Gold In-Tube *ELISA* (QFT) permitiu que as coletas iniciassem apenas em Abril de 2014. Não foi possível incluir todos os pacientes que transplantaram no período, por logística entre os tempos entre coleta, colocação da estufa, tempo de incubação e centrifugação para posterior processamento das amostras, e os horários de funcionamento do Laboratório de Biologia Molecular. Além de a verba ter sido liberada em parcelas, a validade dos tubos de coleta também era curta, o que impossibilitou a compra de todo o material num mesmo momento, e por um período não houve insumos para incluir pacientes no estudo.

Também houve redução no número de transplantes com doadores vivos, por motivos de política institucional frente um número elevado de infecções por bactérias multiresistentes no Hospital, até a organização de um novo fluxograma para garantir a segurança dos pacientes.

Os motivos explanados acima provocaram um pedido de extensão nos prazos para a conclusão do estudo, devidamente notificado à FAPERGS e aos Comitês de Ética que aprovaram o projeto, sendo a última inclusão realizada em Outubro de 2018.

No período de estudo ainda houve falta de distribuição do reagente para a realização do teste tuberculínico em dois momentos distintos, portanto muitos pacientes foram incluídos em lista de espera para transplante e/ou realizaram transplante com doador vivo sem a avaliação completa de tuberculose latente.

A primeira versão do artigo enviado à revista *Transplant Infectious Disease* descrevia todos os pacientes que coletaram QFT no período (296 receptores e 53 doadores vivos), mas os revisores entenderam que seria de maior interesse incluir apenas os pacientes que tinham também resultados de teste tuberculínico disponíveis. Esta segunda versão do artigo é a que está incluída nesta dissertação, com 116 receptores e 25 doadores vivos, e atualmente está em consideração para publicação, aguardando a revisão após respondermos alguns questionamentos.

Alguns pacientes coletaram as amostras de sangue mas, por diversos motivos, seus transplantes não se concretizaram, e eles permaneceram em programa de diálise e em lista de espera. Eles estão descritos no capítulo selecionado para publicação na nova versão do livro Atualidades em Nefrologia, também incluído nesta dissertação. Desta forma, o número total de indivíduos que coletaram o exame de forma adequada no período do estudo foi 439.

## 8. Considerações Finais

Reconhecer a relevância da tuberculose no nosso meio e seu impacto negativo na sobrevida dos receptores de transplante renal, identificar as dificuldades na avaliação dos pacientes de maior risco para desenvolvimento de doença ativa, e reavaliar a implementação efetiva de medidas preventivas capazes de reduzir este risco é de interesse de toda a sociedade. Esses resultados serão apresentados para a Comissão de Infecção Hospitalar de nosso Hospital para avaliar a possibilidade de implementação de testes de diagnóstico *in vitro* para tuberculose na rotina. A apresentação dos resultados também faz parte da prestação de contas para a FAPERGS pelo Edital PPSUS, e pode fundamentar a necessidade de mais estudos que visem avaliar o custo da implementação dos testes nas populações de risco no Sistema Único de Saúde.

# 9. Anexos

## 9.1 Parecer do Comitê de Ética

O projeto foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) e da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Número CAAE: 19137913.4.0000.5335

# PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE LATENTE PRÉ-TRANSPLANTE RENAL - NOVAS POSSIBILIDADES COM TESTES SOROLÓGICOS

**Pesquisador:** ELIZETE KEITEL
**Área Temática:**
**Versão:** 1
**CAAE:** 19137913.4.0000.5335
**Instituição Proponente:** Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre - ISCMPA
**Patrocinador Principal:** Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 461.468
**Data da Relatoria:** 05/11/2013

**Apresentação do Projeto:**
Estudo clínico longitudinal prospectivo, com estimativa prevista de 400 a 500 pacientes, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015, em pacientes que serão submetidos a transplante de rim ou conjugado de rim e pâncreas e pacientes doadores de rim para transplante intervivos, para realizar teste sorológico para diagnóstico de tuberculose latente e com o resultado deste exame definir a necessidade de tratamento de tuberculose latente após o transplante.

**Objetivo da Pesquisa:**
Objetivo Primário: Avaliar a prevalência de tuberculose latente em uma amostra de pacientes submetidos a transplante renal na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) e nos doadores vivos, quando aplicável, através de teste sorológico QuantiFERON®-TB Gold In-Tube ELISA.
Objetivo Secundário: Avaliar a incidência de tuberculose ativa após transplante renal; Avaliar a incidência de tuberculose ativa entre os receptores de transplante renal que receberam tratamento para tuberculose latente; Identificar as formas de apresentação da tuberculose nos receptores de transplante renal; Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de tuberculose após transplante renal, como resultado de exames antes do transplante (teste tuberculínico, teste sorológico para tuberculose, radiografia de tórax), protocolo imunossupressor utilizado, história

prévia de tuberculose, dados referentes ao doador.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O pesquisador refere:

- Benefícios: ter uma ferramenta auxiliar no diagnóstico de tuberculose latente e a possibilidade de receber tratamento para reduzir o risco de desenvolver tuberculose ativa após o transplante.
- Riscos: relacionado à coleta de amostra de sangue - dor local ou hematoma.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador refere sobre:

- Critérios de inclusão: pacientes submetidos a transplante renal na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2015; Pacientes doadores de rim para transplante intervivos no mesmo período; Idade menor de 18 anos no momento do transplante renal.
- Critério de Exclusão: Transplante concomitante de outro órgão que não pâncreas; Pacientes que não assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Tempo de acompanhamento após o transplante renal inferior a um mês.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram anexados e estão adequados os seguintes documentos: Folha de rosto, Formulário de inscrição de projetos de pesquisa- Comitê de Ética da ISCMPA, Declaração da chefia responsável pelo serviço, Orçamento, Declaração de uso de dados e materiais, Declaração de uso e publicação de dados, Declaração de isenção de ônus à ISCMPA, Declaração de confidencialidade do sujeito no estudo, Termo de compromisso para utilização de dados e prontuários, Cronograma, Declaração de riscos e benefícios, TCLE.

**Recomendações:**

Não aplicável.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não aplicável.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 20 de Novembro de 2013

**Assinador por:**
**Claudio Teloken**
**(Coordenador)**

**Endereço:** R. Profº Annes Dias,285 Hosp.Dom Vicente Scherer
**Bairro:** 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
**UF:** RS **Município:** PORTO ALEGRE
**Telefone:** (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br