



INFECÇÃO TUBERCULOSA LATENTE(ILTB) EM PACIENTES TRANSPLANTADOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE.

Palavras-Chave: TUBERCULOSE, INFECÇÃO TUBERCULOSA LATENTE, DIAGNÓSTICO

Autores(as):

Laís Nicoletti Neves-PUCCAMP

Natália Antônio de Oliveira Velasco-UNICAMP

Thaís Cristina Faria Pacheco-UNICAMP

Márcia Teixeira Garcia-UNICAMP

Plínio Trabasso-UNICAMP

Raquel Silveira Bello Stucchi-UNICAMP

Amanda Tereza Ferreira-UNICAMP

Michele de Freitas Neves Silva-UNICAMP

Prof^a. Dr^a. Mariangela Ribeiro Resende, infectologia FCM - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) acomete cerca de 25% da população mundial. Os indivíduos infectados apresentarão maior risco de tuberculose ativa nos primeiros dois anos após a primo-infecção e em situações de imunossupressão. As infecções têm impacto significativo na morbimortalidade de candidatos à transplante de órgãos sólidos(TOS) ou de células tronco hematopoiéticas(TCTH), nessa população o risco de desenvolver tuberculose é de 20 a 70 vezes superior à população em geral, variando com os aspectos epidemiológicos locais. Há risco tanto da reativação da ILTB do próprio receptor como do tecido do doador. A expansão do tratamento preventivo da tuberculose (TPT) é estratégica na meta de eliminação da doença como problema de saúde pública até 2035. Este estudo avaliou a detecção, método diagnóstico e manejo da infecção tuberculosa latente (ILTB) em pacientes transplantados de órgãos sólidos e transplante de células pluripotentes hematopoiéticas (TCPH) em um hospital de referência.

METODOLOGIA: O estudo é descritivo, transversal de série de casos de pacientes, incluindo pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, pré ou pós TOS ou TCTH; e excluídos do estudo pacientes com infecção por HIV e suspeita de TB ativa. Os casos foram selecionados e identificados por meio do banco de dados de ILTB do Núcleo de Vigilância Epidemiológica do HC-Unicamp, foram avaliados 194 prontuários de pacientes no período entre o segundo semestre de 2009 até o primeiro semestre de 2022 e elaboradas planilhas em Excel™ com as variáveis de interesse. As análises estatísticas foram realizadas através do programa Epi Info 7.

A revisão bibliográfica foi realizada no PUBMED, entre setembro de 2022 e fevereiro de 2023 através dos descritores: infecção latente tuberculosa (ILTB) E pacientes transplantados OU transplantados de células tronco hematopoiéticas OU transplantados de órgãos sólidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: No período de estudo foram realizados 3072 transplantes no HC-Unicamp (tabela 1). Destes 194 transplantados/candidatos foram triados e tratados para ILTB. Nesta população 58,76% foram submetidos a transplante renal, 38,14% a transplante hepático e 3,1% a transplante de medula óssea (tabela 2). O rastreamento para ILTB deu-se por meio da realização de radiografia de tórax e do teste tuberculínico (TT). O teste tuberculínico foi realizado em 85,05% pacientes. O valor médio do teste foi de 11 mm, com desvio padrão de 6mm (máximo -26mm; mínimo 0mm). Os candidatos que não realizaram a prova tuberculínica foram considerados como ILTB pelos seguintes critérios: antecedente prévio de tratamento de TB, ou contato de TB, ou exame de imagem compatível com contato prévio de TB ou receptor de órgão de doador com histórico de TB (tabela 3). O tratamento foi indicado em todos os casos notificados o regime com a monoterapia com isoniazida foi a escolha em 96,91% dos pacientes, sendo trocada por rifampicina em apenas dois pacientes devido a intolerância gastrointestinal e neuropatia. A rifampicina foi a escolha em 1,55% e o esquema duplo de rifapentina e isoniazida para um paciente (tabela 4); 79,38% completaram o tratamento, em 10,31% o tratamento foi incompleto devido a óbito por complicações do transplante, 3,61% por óbito devido a complicações da doença de base, e 3,64% não completaram o tratamento devido à toxicidade. Dentre os 194 prontuários analisados, 159 pacientes realizaram transplante. Neste grupo 57,86% iniciaram o tratamento de ILTB antes do procedimento, 20,75% iniciaram o tratamento no mesmo dia do transplante e 21,38% trataram após a cirurgia. Dentre 194 pacientes tratados apenas um paciente renal transplantado desenvolveu TB ativa em um período após 2 anos do procedimento.

Tabela 1. Casos de ILTB notificados dentre os pacientes transplantados

Tipo de transplante	Notificados como ILTB (N)	95% LCL	95% UCL
Transplante hepático (N = 669)	47 (7,03%)	5,32%	9,22%
Transplante renal (N = 1683)	106 (6,30%)	5,23%	7,56%
Transplante hematológico (N = 632)	6 (0,95%)	0,44%	2,06%
Transplante cardíaco (N = 88)	0	0,00%	0,00%
Total (N = 3072)	159 (5,18%)	4,45%	6,02%

Tabela 2. Distribuição dos casos notificados de ILTB em candidatos/transplantados por tipo de transplante

Transplante	Frequência	%
Renal	114	58,76
Hepático	74	38,14
TMO	6	3,1
TOTAL	200	100

Tabela 2. Distribuição dos casos notificados de ILTB em candidatos/transplantados segundo o critério diagnóstico.

Indicação do Tratamento	Frequência	%
Pré transplante		
TT reator	145	74,74
Antecedente de TB	20	10,32
Contato TB	19	9,8
Imagem compatível ILTB	7	3,61
Doador com AP de TB	2	1,03
TT reator pós transplante	1	0,52
TOTAL	194	100

Tabela 3. Distribuição dos casos notificados de ILTB em transplantados por esquema terapêutico.

Medicação	Frequência	%
H	188	96,91
H, trocada por R*	1	0,52
H, trocada por R#	1	0,52
R	3	1,55

Rft + H	1	0,52
TOTAL	194	100

H: isoniazida; R: rifampicina; Rft: rifapentina. *troca por neuropatia; #intolerância TGI.

É necessário destacar que durante o período de estudo houve uma evolução em relação às diretrizes para o rastreio e tratamento da ILTB em pacientes candidatos/transplantados a partir dos resultados de estudos clínicos. De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde todas as pessoas que farão uso de medicamentos imunobiológicos e/ou imunossupressores ou em situação de pré-transplante de órgãos devem fazer o rastreio da ILTB, entretanto questões relativas à produção e disponibilização do derivado protéico purificado para o teste tuberculínico, bem como o acesso ao IGRA tem limitado o estabelecimento efetivo desta diretriz.

CONCLUSÕES: Considerando que a população do estudo é de alto risco para reativação da ILTB, principalmente em um país de alta endemicidade, nota-se que o tratamento pra ILTB foi efetivo para evitar a evolução TB ativa. Entretanto, devemos considerar que o tempo entre o diagnóstico e o tratamento pode ser otimizado, uma vez que o presente estudo evidenciou que uma parcela considerável de pacientes transplantados iniciou o tratamento para ILTB no período crítico pós transplante imediato quando a severa imunossupressão potencializa o risco de desenvolvimento de TB ativa, além da possibilidade das interações medicamentosas com as rifamicinas.

Estas lacunas detectadas na cascata de cuidado associadas ao diagnóstico da ILTB, podem estar associadas ao suprimento irregular do PPD, ausência de disponibilidade de método alternativo durante o período de estudo e pactuação das diretrizes para a garantia da TPT de forma precoce em grupos com alto risco de adoecimento. O regime com 6-9H foi efetivo e seguro, poucos pacientes utilizaram os regimes 4R e 3HP.

Referências Bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil, 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2019.2ª ed. Atualizada.

Brasil. Ministério da Saúde. Investigação e tratamento da Infecção latente pelo *M. tuberculosis* em pessoas com indicação/uso de medicamentos imunobiológicos, imunossupressores ou em situação de pré-transplante de órgãos. NOTA INFORMATIVA No 4/2023-CGDR/.DCCI/SVS/MS

Cheng MP, Kuzstos AE, Bold TD, Ho VT, Glotzbecker BE, Hsieh C, Baker MA, Baden LR, Hammond SP, Marty FM. Risk of Latent Tuberculosis Reactivation After Hematopoietic cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2019 Aug 16;69(5):869-872.doi: 10.1093/cid/ciz048. PMID: 30689792; PMCID: PMC6938207

GUIRAO-ARRABAL, E. et al. Efficacy and safety of short-term treatment with isoniazid and rifampicin for latent tuberculosis infection in lung transplant candidates. **Clinical Transplantation**, v. 31, n. 3, p. 1–3, 2017.

KATRAK, S. et al. Solid organ transplant recipients with tuberculosis disease in California, 2010 to 2020. **American Journal of Transplantation**, v. 23, n. 3, p. 401–407, 2023.

KOWADA, A. Interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of solid-organ transplant recipients is cost-effective. **Journal of Infection**, v. 78, n. 1, p. 58–65, 2019.

MALINIS, M.; KOFF, A. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant donors and recipients. **Current Opinion in Organ Transplantation**, v. 26, n. 4, p. 432–439, 2021.

RASHID, H. U.; BEGUM, N. A. S.; TASNUVASARAHKASHE, T. S. K. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. **Korean Journal of Transplantation**, v. 35, n. 4, p. 208–217, 2021.

SANTORO-LOPES, G. et al. Tuberculosis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. **Transplantation**, v. 102, n. 2S, p. S60–S65, 2018.