



UnB | HUB



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – HUB
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA

HENRIQUE VALLE LACERDA

TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE COM
RIFAMPICINA EM PACIENTES PRÉ-TRANSPLANTE RENAL NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Brasília
2022

HENRIQUE VALLE LACERDA

TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE COM
RIFAMPICINA EM PACIENTES PRÉ-TRANSPLANTE RENAL NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito à obtenção do título de pós-graduação, *Latu Senso*, do Programa de Residência Médica em Infectologia do Hospital Universitário de Brasília.

Orientador: André Bon Fernandes da Costa

Brasília

2022

HENRIQUE VALLE LACERDA

TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE COM
RIFAMPICINA EM PACIENTES PRÉ-TRANSPLANTE RENAL NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito à obtenção do título de pós-graduação, *Latu Senso*, do Programa de Residência Médica em Infectologia do Hospital Universitário de Brasília.

Brasília, 01 de julho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Geraldo Rubens Ramos de Freitas
Hospital Universitário de Brasília

Dra. Luciana Oliveira de Medeiros Marques
Hospital Universitário de Brasília

Dr. Ricardo Luiz de Melo Martins
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho à minha família, professores e amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar o meu caminho durante esta jornada na Medicina. Nos momentos de dificuldade, Ele me mostrou que quando uma porta é fechada, outras são abertas.

Agradeço à minha família, fizemos muitos sacrifícios e sem vocês o sonho de ser médico não seria possível. Obrigado por sempre me apoiarem.

Agradeço também a todos os professores pelos ensinamentos, convívio, apoio e compreensão. Em especial, obrigado Luciana Medeiros, Valéria Paes, André Bon, André Coelho pela amizade, cumplicidade e confiança. Sou grato por terem me acolhido por esses três anos, vocês se tornaram meus amigos, mentores, mestres e espero sempre honrar às suas lições. Graças a vocês descobri como amar ainda mais a Medicina.

Aos amigos e colegas, obrigado pelo carinho, incentivo e confiança constantes.

"Não importa o que aconteça, continue a nadar."
(WALTERS, GRAHAM. PROCURANDO NEMO,
2003)

RESUMO

Pacientes assintomáticos expostos ao *Mycobacterium tuberculosis* que não apresentam doença ativa são identificados como portadores da Infecção Latente pela Tuberculose (ILTB). A OMS indica testes sistemáticos e tratamento para ILTB em pacientes submetidos a terapia substitutiva renal em preparação para transplante de órgão sólido. O tratamento deve acontecer com a maior brevidade possível para que os pacientes estejam aptos ao transplante renal. Com isso, realizamos uma análise epidemiológica e conduzimos um estudo caso-controle que teve como objetivo avaliar os principais fatores de risco para ILTB nos pacientes portadores de doença renal crônica no ambulatório de Infectologia pré-transplante renal do Hospital Universitário de Brasília. Neste estudo, o contato com TB ativa (OR 13,48; IC 95% 5,59-32,51; $p < 0.001$) e tabagismo (OR 2,83; IC 95% 1,16-6,90; $p = 0,021$) foram estatisticamente significantes para o diagnóstico de ILTB. O uso da Rifampicina por 4 meses como opção para reduzir o tempo de tratamento para ILTB garantiu uma boa adesão e poucos efeitos colaterais clínico-laboratoriais. Portanto, a Rifampicina deve ser considerada uma estratégia terapêutica viável e segura nessa população.

Palavras-chave: ILTB; Transplante renal; Rifampicina.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Fluxograma do estudo.....	14
Figura 2 — Proporção de diagnósticos confirmados de ILTB no período do estudo (janeiro/2019 até dezembro/2021).	17
Tabela 1 — Características demográficas e clínicas dos pacientes diagnosticados com ILTB e tratados com Rifampicina no ambulatório de Infectologia pré-transplante do HUB.....	18
Tabela 2 — Efeitos adversos relacionados ao uso da Rifampicina no tratamento de ILTB nos pacientes do estudo.	20
Tabela 3 — Evolução dos exames laboratoriais realizados mensalmente nos pacientes em tratamento com Rifampicina do estudo.....	20
Tabela 4 — Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos casos e controles do estudo.....	21
Tabela 5 — Fatores de risco para ILTB avaliados no estudo.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4R	Tratamento com 4 meses de Rifampicina
AGHU	Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
anti-HBs	Anticorpo contra Hepatite B
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BCG	Bacilo de Calmette & Guérin
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
DPRAD	Doença Policística Renal Autossômica Dominante
E	Etambutol
EA	Efeitos adversos
H	Isoniazida
HBC	High Burden Country
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IC	Intervalo de Confiança
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
IIQ	Intervalo Interquartil
ILTB	Infecção Latente pela Tuberculose
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PT	Prova tuberculínica
PVHIV	Pessoas que vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana
R	Rifampicina
Rpt	Rifapentina
TB	Tuberculose
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TOS	Transplante de órgãos sólidos
TSR	Terapia substitutiva renal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	METODOLOGIA	14
2.1	FONTE DE DADOS E POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	14
2.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E DEFINIÇÃO DOS CASOS/CONTROLES	15
2.3	OBJETIVOS DO ESTUDO	16
2.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
3	RESULTADOS	17
4	DISCUSSÃO	23
5	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A Tísica Pulmonar, do grego *phthisikos* (que traz consumpção), é uma das doenças infecciosas mais antigas e foi denominada como Tuberculose (TB) por Johann Lukas Schoenlein, em 1839. A TB conduzia à degeneração clínica dos indivíduos, sobretudo, nas classes sociais mais pobres, subnutridas e com más condições de moradia. Em 1882, Heinrich Hermann Robert Koch descreveu o *Mycobacterium tuberculosis* como o bacilo causador da doença, que se tornou uma grande preocupação de saúde pública. Sua terapêutica propunha o isolamento dos pacientes em sanatórios e a cura espontânea com medidas higienodietéticas, traduzidas por uma boa alimentação, repouso e incorporação do clima das montanhas (GONÇALVES, 2000).

A TB pode ser causada por qualquer uma das sete espécies que integram o complexo *Mycobacterium tuberculosis*. O *M. tuberculosis* é um bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), aeróbio, com parede celular rica em lipídios, o que lhe confere baixa permeabilidade e reduz a efetividade da maioria dos antibióticos (ROSSMAN, 1995).

Os pacientes bacilíferos, ou seja, portadores de TB pulmonar ou laríngea com baciloscopia positiva no escarro, são os principais transmissores da doença. Ao espirrar ou tossir, produzem aerossol (gotículas de Pflüger) que no ambiente constituem os núcleos de Wells, contendo um a dois bacilos que podem permanecer em suspensão no ar por horas. Após inalação, os bacilos são capazes de alcançar os alvéolos de uma pessoa saudável viabilizando a chamada primo-infecção (RIEDER, 1999).

Em 1890, Koch produziu um extrato de glicerina a partir do bacilo para tratamento da doença, denominado Tuberculina, que por sua vez não obteve eficácia clínica. Posteriormente, essa substância passou a ser utilizada como teste para pesquisa de pacientes pré-sintomáticos (GONÇALVES, 2000).

Em 1943, a produção de Estreptomicina pelo fungo *Streptomyces griseus* marcou a descoberta do primeiro antimicrobiano com ação efetiva contra o bacilo. Ao longo dos anos, surgiram cepas resistentes à Estreptomicina e a resistência bacilar foi temporariamente vencida com a criação da Isoniazida (H), da Rifampicina (R) e do Etambutol (E) (GONÇALVES, 2000).

Atualmente, a TB é uma das dez principais causas de morte em todo mundo, acometendo aproximadamente 10 milhões de pessoas por ano e persiste como um importante problema de saúde pública mundial (GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT, 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o Brasil como *High Burden Country* (HBC), ou seja, país com elevada carga de Tuberculose, nos subgrupos HIV/TB e TB. Em 2020, foram registrados 66.819 casos novos de TB no Brasil, resultando em um coeficiente de incidência de 31,6 casos por 100 mil habitantes. Em 2019, cerca de 4,5 mil óbitos pela doença resultaram em um coeficiente de mortalidade de 2,2 óbitos por 100 mil habitantes (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Os pacientes vulneráveis que compõem os grupos de risco para adoecimento pela TB são aqueles que utilizam medicamentos imunossupressores, que vivem em situação de rua, pessoas que vivem com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV), pessoas privadas de liberdade ou indígenas (RIEDER, 1999).

As pessoas infectadas pelo *M. tuberculosis* que não apresentam TB ativa podem ser identificadas como portadores da Infecção Latente pela Tuberculose (ILTB). Ou seja, são pacientes sem sintomas compatíveis com a doença embora apresentem evidências epidemiológicas, radiológicas ou imunológicas de contato prévio com o patógeno (MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL, 2019).

É sabido que alguns pacientes não respondem à prova tuberculínica (PT) devido ao seu grau de imunossupressão ou anergia e como alternativa diagnóstica pode-se utilizar o IGRA (*Interferon Gamma Release Assay* ou teste de liberação de interferon-gama). Este exame tem maior especificidade em comparação com a PT (92% a 97% vs. 56% a 95%, respectivamente) e tem como vantagens não apresentar reatividade cruzada com a vacinação BCG ou com micobactérias não tuberculosas. Contudo, sua disponibilidade na prática clínica ainda é limitada (EWER, 2003).

O Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDD) da OMS indica testes sistemáticos e tratamento para ILTB em PVHIV, lactentes e crianças menores que 5 anos contactantes domiciliares de pacientes com TB pulmonar ativa, pacientes que iniciam tratamento com medicamentos imunobiológicos, pacientes em terapia

substitutiva renal ou pacientes que serão submetidos a transplante de órgão sólido/hematológico (Organização Mundial da Saúde, 2018).

Por sua elevada mortalidade (até 30%) e moderada prevalência nos pacientes receptores de transplantes de órgãos sólidos (até 15% em áreas endêmicas), a TB é uma importante complicação no TOS no período pós-transplante. Embora a infecção primária ou transmissão via aloenxerto possam ocorrer após o transplante, a forma mais comum de TB neste cenário é a reativação da doença em pacientes com exposição prévia ao *M. tuberculosis* (GRIM, 2015).

Estudos apontam que os resultados indeterminados do IGRA ou PT negativa foram associados ao baixo nível de contagem de linfócitos e elevada pontuação nos critérios de doença terminal em candidatos ao transplante renal. Desta forma, o diagnóstico de ILTB torna-se bastante desafiador devido à sensibilidade/especificidade incerta dos testes diagnósticos nessa população (GRIM, 2015). Dada a dificuldade no diagnóstico de ILTB, a reativação de TB aumenta o risco de mortalidade e perda da função do enxerto nos pacientes transplantados renais (HASAN, 2018).

As diretrizes recomendam o tratamento para ILTB em candidatos ao transplante de órgãos sólidos utilizando a Isoniazida (H) de 6 a 9 meses como esquema de primeira linha. Rifapentina (Rpt) com Isoniazida (H) por 12 semanas ou Rifampicina (R) isoladamente por 4 meses (4R) podem ser utilizadas como alternativas terapêuticas (GRIM, 2015). As opções de terapia devem ser guiadas pela disponibilidade e pelos padrões de resistência local (BLUMBERG, 2003).

No Brasil, a H é o esquema preferencial para o tratamento de ILTB. Porém, em pacientes portadores de hepatopatia, em crianças menores de 10 anos, em adultos acima de 50 anos ou em pacientes intolerantes a Isoniazida, deve-se priorizar outros regimes como 4R, por exemplo (MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL, 2019).

Pacientes com doença renal crônica em fase terminal que não preenchem critérios para o uso da Rifampicina necessitam realizar o tratamento para ILTB com Isoniazida. Os candidatos ao transplante renal em uso dessa droga estão sujeitos a realizarem o procedimento cirúrgico durante período preconizado de 6 a 9 meses sem que o tratamento esteja finalizado, aumentando a possibilidade de desenvolvimento de TB por reativação. Além disso, a adesão e a hepatotoxicidade

da H também são fatores determinantes na morbimortalidade dessa população (SAMANDARI, 2011).

Portanto, faz-se necessário que o tratamento de ILTB aconteça com a maior brevidade possível para que os pacientes estejam aptos ao transplante renal. Assim, realizamos uma análise epidemiológica e conduzimos um estudo caso-controle com o objetivo avaliar os principais fatores de risco para o diagnóstico de ILTB nos pacientes com doença renal crônica no ambulatório de Infectologia pré-transplante renal.

2 METODOLOGIA

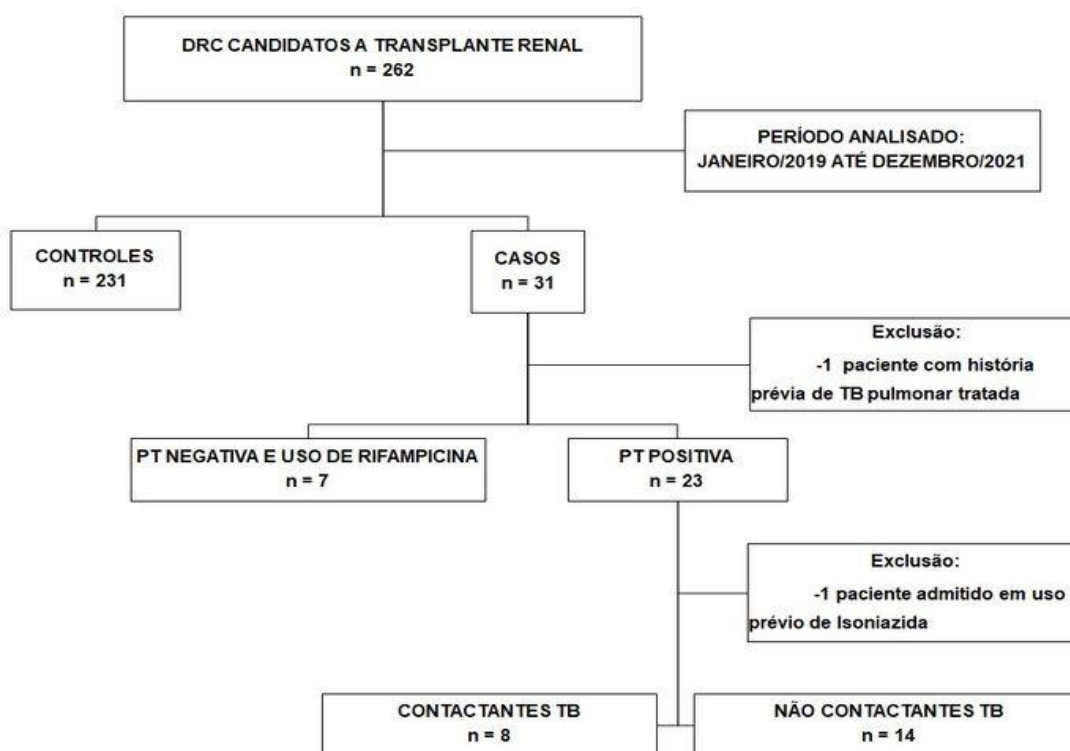
Trata-se de um estudo epidemiológico, retrospectivo dos pacientes portadores de doença renal crônica em regime de terapia substitutiva renal com diagnóstico de ILTB em tratamento com Rifampicina e de um estudo caso-controle para avaliação de fatores de risco da doença nessa população.

Foram revisados duzentos e sessenta e dois (262) prontuários e coletados dados para análise. Este estudo atendeu a declaração de Helsinki, foi submetido à avaliação da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) local e recebeu parecer favorável no dia 04/03/2022 (código 2249).

2.1 FONTE DE DADOS E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Realizou-se uma revisão dos prontuários eletrônicos dos pacientes candidatos a transplante renal no período de janeiro de 2019 até dezembro de 2021, utilizando o Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU), conforme o Fluxograma representado na Figura 1.

Figura 1 — Fluxograma do estudo.



Fonte: O autor (2022)

A Prova Tuberculínica foi realizada por profissionais da Enfermagem treinados e certificados, utilizando tuberculina PPD RT23 na dose equivalente a 2UT (unidades de tuberculina) ou 0,1ml pela técnica de Mantoux no antebraço esquerdo. A leitura do maior diâmetro transverso da endureção foi medida com régua milimetrada padronizada e sempre pelo mesmo profissional que aplicou o antígeno. O teste foi considerado positivo quando o diâmetro foi ≥ 5 mm.

A confirmação do diagnóstico de Tuberculose pulmonar ativa foi feita mediante a presença de sintomas (perda ponderal, febre vespertina e tosse produtiva há mais de 3 semanas) e com exames complementares: alteração de exame de imagem, baciloscopia, teste rápido molecular para TB (GeneXpert TB) ou cultura positiva de material biológico (escarro/lavado broncoalveolar).

As alterações nos exames de imagem sugestivas de ILTB (radiografia ou tomografia computadorizada de tórax) consideradas neste estudo foram: granulomas (localizados no lobo superior, seguimento superior do lobo inferior ou do lobo médio), espessamento pleural ou cicatrizes fibróticas em ápice.

Foi definido como ILTB, todos os pacientes assintomáticos com uma das alterações abaixo:

1. Prova Tuberculínica positiva; com ou sem alterações nos exames de imagem descritos anteriormente;
2. PT negativa; com alterações de imagem sugestivas de ILTB.

O tratamento padrão de ILTB no ambulatório de Infectologia pré-transplante renal do HUB consiste no uso da Rifampicina 600mg (dose única diária) durante 4 meses. Este esquema faz parte de protocolo institucional acordado com o serviço de Farmácia Clínica e o Programa de Tuberculose do Hospital Universitário de Brasília, visando liberação dos pacientes para o transplante com maior rapidez em comparação com o tratamento utilizando a Isoniazida.

2.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E DEFINIÇÃO DOS CASOS/CONTROLES

Os critérios de elegibilidade definidos foram: idade acima de 18 anos, doença renal crônica em regime de terapia substitutiva renal, candidato ao transplante renal, prova tuberculínica realizada nos 12 meses que antecederam a consulta de diagnóstico. Os critérios de exclusão adotados foram: idade menor que 18 anos,

confirmação de Tuberculose ativa e uso de outros esquemas para tratamento de ILTB.

Portanto, definiu-se que os Casos foram pacientes com as seguintes características:

- PT positiva;
- PT negativa e uso de Rifampicina.

E os Controles foram:

- Todos os pacientes atendidos no ambulatório de Infectologia pré-transplante renal no período de estudo com PT negativa, ausência de alterações sugestivas de ILTB no exame de imagem e não submetidos ao tratamento com rifampicina.

2.3 OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo principal deste estudo foi descrever as características epidemiológicas, demográficas e clínicas da população diagnosticada com ILTB em uso de Rifampicina. As principais variáveis de interesse avaliadas foram: idade, raça, tabagismo, etilismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tempo de terapia substitutiva renal (TSR), contactantes de TB pulmonar ativa e uso de imunossupressores prévios ao transplante renal.

Dentre os objetivos secundários, foram avaliados os principais fatores de risco para o diagnóstico de ILTB e as características epidemiológicas dos pacientes em tratamento com Rifampicina: adesão e eventos adversos (EA) clínico-laboratoriais.

2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

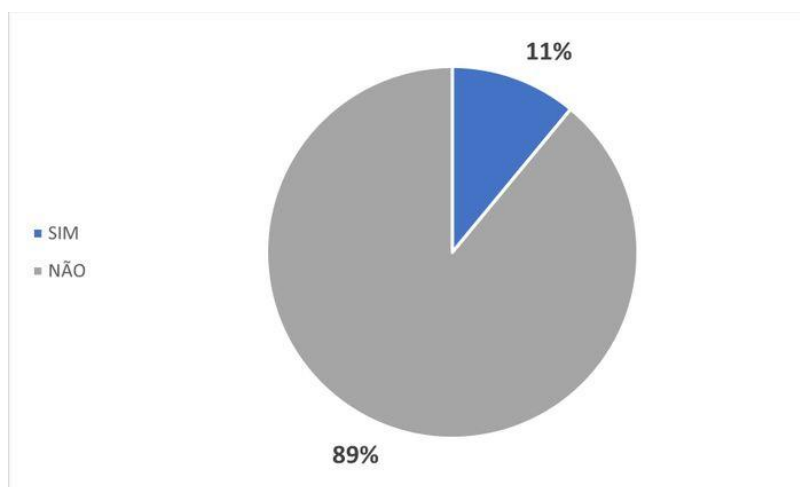
Os testes de correlação de Spearman para as variáveis quantitativas (variáveis não paramétricas), de associação Qui-quadrado para variáveis qualitativas (variáveis paramétricas) e de comparação de médias Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas e qualitativas foram realizados com o software R (versão 4.0.5) e um $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo para análise univariada dos fatores de risco para ILTB.

3 RESULTADOS

Dentre os 31 casos incluídos no estudo, um paciente com PT positiva e história de TB pulmonar tratada foi excluído da análise. Portanto, trinta (30) casos de ILTB foram diagnosticados de janeiro de 2019 até dezembro de 2021, o que representa uma proporção de 11% no período do estudo (Figura 2) e resulta em uma média de 10 pacientes por ano.

Um paciente admitido já em uso de Isoniazida prescrita em outro serviço foi retirado do estudo (Figura 1). Portanto, da população avaliada com diagnóstico de ILTB submetida a análise estatística, vinte e dois (76%) pacientes apresentaram Prova Tuberculínica positiva; desses, oito (36%) pacientes foram contactantes de TB pulmonar ativa. Dos pacientes com PT negativa, sete (24%) foram contactantes de TB ativa com alteração no exame de imagem.

Figura 2 — Proporção de diagnósticos confirmados de ILTB no período do estudo (janeiro/2019 até dezembro/2021).



Fonte: O autor (2022)

Entre os vinte e nove casos diagnosticados com ILTB demonstrados na Tabela 1, a mediana de idade foi de 52 anos (IIQ 42-60), com predomínio de pacientes do sexo masculino (55%) e pardos (86%). Do total dos pacientes tratados, 41% eram tabagistas e 35%, etilistas.

Todos os pacientes estavam em regime de terapia substitutiva renal (TSR), sendo que 28% deles realizavam diálise peritoneal e os demais (72%) eram

submetidos a hemodiálise. A mediana do tempo de terapia substitutiva renal foi de 4 anos (IIQ 2-6,5).

As principais causas de doença renal crônica foram: Indeterminada (41%), Glomerulopatias/Diabetes Mellitus (17%), Hipertensiva (15%) e outras comorbidades (3%) como abuso de anti-inflamatórios não-esteroidais, Nefrite lúpica, Nefrolitíase e Doença Policística Renal Autossômica Dominante (DPRAD).

Além disso, 76% dos diagnósticos de ILTB apresentaram PT positiva e 52% dos pacientes relataram contato de alto risco com TB pulmonar ativa. A mediana da PT foi de 10mm (IIQ 9-15). O tempo entre a PT positiva e o início do tratamento de ILTB com Rifampicina foi de 2 meses (IIQ 1-3).

Durante o período do estudo, 28% dos pacientes foram submetidos ao transplante renal e todos que completaram o tratamento com 4R finalizaram antes do procedimento ser realizado. Não houve casos de reativação de TB após transplante renal até o momento da coleta de dados.

Tabela 1 — Características demográficas e clínicas dos pacientes diagnosticados com ILTB e tratados com Rifampicina no ambulatório de Infectologia pré-transplante do HUB.

Variáveis	n = 29 (%)
Idade (anos) - Mediana (IIQ)	52 (42; 60)
Sexo	
Feminino	13 (45%)
Masculino	16 (55%)
Raça	
Parda	25 (86%)
Branca	2 (7%)
Preta	2 (7%)
Tabagismo	12 (41%)
Etilismo	10 (35%)
Tempo de TSR (anos) – Mediana (IIQ)	4 (2; 6,5)
Tipo de terapia substitutiva renal	
Hemodiálise	21 (72%)

Diálise peritoneal	8 (28%)
Causa de TSR	
Nefropatia Hipertensiva	4 (15%)
Nefropatia diabética	5 (17%)
Glomerulopatia	5 (17%)
Indeterminada	12 (41%)
Outras	3 (10%)
Contactantes TB ativa	15 (52%)
Diagnóstico de ILTB por PT positiva	22 (76%)
PT (milímetros) - Mediana (IIQ)	10 (9; 15)
Tempo de PT positiva e início do tratamento com Rifampicina- Meses (IIQ)	2 (1; 3)
Adesão ao tratamento com Rifampicina	
Completa	28 (97%)
Incompleta	1 (3%)
TB ativa após transplante renal	0%
Transplantados durante o estudo	8 (28%)

Fonte: O autor (2022)

Conforme apresentado na Tabela 2, dezenove pacientes (66%) não apresentaram EA relacionados à administração da medicação. Quatro pacientes (14%) apresentaram náuseas e vômitos somente no primeiro mês do uso da Rifampicina. Dos vinte e nove pacientes elegíveis e tratados, 97% aderiram completamente ao tratamento (4R); apenas um paciente (3%) não completou a terapia devido elevação das transaminases e náuseas.

Tabela 2 — Efeitos adversos relacionados ao uso da Rifampicina no tratamento de ILTB nos pacientes do estudo.

Efeitos adversos (EA)	n = 29
Nenhum efeito adverso	19 (66%)
Náuseas e vômitos	4 (14%)
Prurido	2 (7%)
Cefaléia	1 (3%)
Diarréia	1 (3%)
Elevação de transaminases	2 (7%)

Fonte: O autor (2022)

Exames laboratoriais (Tabela 3) para avaliação da função hepática foram seriados mensalmente, durante 4 meses, como parâmetro para suspensão da medicação por efeito adverso grave. Não houve elevação (medianas) de transaminases ou de bilirrubina total e frações nos pacientes em uso de 4R.

Tabela 3 — Evolução dos exames laboratoriais realizados mensalmente nos pacientes em tratamento com Rifampicina do estudo.

Exames	Mês 1 Mediana (IIQ)	Mês 2 Mediana (IIQ)	Mês 3 Mediana (IIQ)	Mês 4 Mediana (IIQ)
TGO	17 (14; 21)	18 (13; 21)	16 (12; 19)	15,5 (14; 17)
TGP	15 (11; 19)	14 (10; 21)	13 (10; 24)	10,5 (8; 22)
Bilirrubina total	0,28 (0,18; 0,44)	0,38 (0,26; 0,50)	0,36 (0,31; 0,56)	0,48 (0,6; 0,55)
Bilirrubina direta	0,13 (0,10; 0,22)	0,17 (0,10; 0,23)	0,15 (0,12; 0,26)	0,19 (0,16; 0,30)
Bilirrubina indireta	0,14 (0,10; 0,22)	0,17 (0,13; 0,26)	0,20 (0,17; 0,29)	0,22 (0,14; 0,28)

Fonte: O autor (2022)

As características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos Casos e Controles foram demonstradas na Tabela 4. A média da idade foi semelhante em ambos os grupos. Os pacientes que se intitulavam pardos (86% vs 84%) e do sexo masculino (55% vs 53%) predominaram nos Casos e Controles.

O tempo de terapia substitutiva renal foi maior nos Casos do que nos Controles (4 vs 2 anos, respectivamente). Hemodiálise foi o tipo de terapia substitutiva renal predominante tanto nos Casos quanto nos Controles. Além disso, os Casos tiveram maior número de pacientes submetidos ao transplante renal no período analisado do estudo (36%).

Tabela 4 — Características demográficas, clínicas e epidemiológicas dos casos e controles do estudo.

	Casos n = 29	Controles n = 231
Idade (anos) – mediana (IIQ)	52 (42; 60)	52 (39; 59)
Sexo		
Feminino	13 (45%)	107 (47%)
Masculino	16 (55%)	124 (53%)
Raça		
Parda	25 (86%)	193 (84%)
Branca	2 (7%)	28 (12%)
Preta	2 (7%)	10 (4%)
Imunossupressão prévia ao TOS	5 (17%)	36 (16%)
Tempo TSR (anos) – mediana (IIQ)	4 (2; 6.5)	2 (1; 5)
Tipo de terapia substitutiva renal		
Diálise peritoneal	8 (28%)	55 (24%)
Hemodiálise	21 (72%)	176 (76%)
Transplantados durante o estudo	8 (36%)	17 (7%)
Variáveis de risco para ILTB analisadas neste estudo		
Hipertensão arterial sistêmica	27 (93%)	199 (86%)
Diabetes Mellitus	12 (41%)	65 (28%)
Contactantes TB ativa	15 (52%)	17 (7%)
Tabagismo	14 (48%)	63 (27%)
Etilismo	10 (35%)	72 (31%)

Fonte: O autor (2022)

Das comorbidades analisadas, etilismo (35% vs 31%) apresentou porcentagens semelhantes nos Casos e Controles, respectivamente. No entanto, hipertensão arterial sistêmica (93% vs 86%), diabetes mellitus (41% vs 28%), tabagismo (48% vs 27%) e contactantes de Tuberculose pulmonar ativa (52% vs 7%) foram características com maior porcentagem nos pacientes com ILTB.

De acordo com a Tabela 5, tabagismo (OR 2,83; IC 95% 1,16-6,90; $p = 0,021$) e relato de contato com TB ativa (OR 13,48; IC 95% 5,59-32,51; $p < 0.001$) foram estatisticamente significantes para o diagnóstico e tratamento de ILTB.

Tabela 5 — Fatores de risco para ILTB avaliados no estudo.

Variáveis	OR (IC 95%)	P-valor
Contato TB ativa	13,48 (5,59; 32,51)	<0,001
Diabetes Mellitus	1,50 (0,60; 3,70)	0,380
Etilismo	1,10 (0,44; 2,75)	0,830
Hipertensão arterial sistêmica	1,60 (0,35; 7,17)	0,530
Imunossupressão prévia ao TOS	0,54 (0,12; 2,43)	0,420
Tabagismo	2,83 (1,16; 6,90)	0,021
Terapia substitutiva renal		
HD	1,43 (0,46; 4,4)	0,530

Fonte: O autor (2022)

Entre os 41 pacientes com imunossupressão prévia ao transplante renal (doenças ou terapias imunossupressoras), identificamos cinco (12%) com ILTB. Destes, 60% (3 pacientes) possuíam PT negativa e foram diagnosticados com história epidemiológica de contato com TB ativa e achados tomográficos.

4 DISCUSSÃO

O transplante renal é um fator de risco isolado para o desenvolvimento de TB ativa e pacientes transplantados de órgãos sólidos têm densidade de incidência de TB aproximada de 506 a 521 casos por 100.000 pessoas-ano na China e Espanha, respectivamente. A manifestação de TB ativa em pacientes pós-transplante renal eleva a possibilidade de perda do enxerto e tem mortalidade entre 6,1% e 8,9% (Shu et al, 2020).

A opção pelo tratamento de ILTB para evitar reativação da doença deve priorizar menor toxicidade e duração a fim de favorecer os pacientes candidatos a transplante estarem aptos para o procedimento com a maior brevidade possível (VILLA, 2019).

Como os tratamentos disponíveis para ILTB são baseados em regimes contendo Isoniazida ou Rifampicina, um estudo italiano observou que a ocorrência de eventos adversos e o tempo de abandono entre aqueles que receberam esquemas contendo R foram menores que H. A maioria das desistências ocorreu entre o início do tratamento e a primeira consulta de acompanhamento, com maior porcentagem no grupo da Isoniazida (VILLA, 2019). Identificamos 10 pacientes que apresentaram efeitos adversos no primeiro mês do uso da Rifampicina, mas não houve interferência na adesão completa do tratamento.

Samandari e colaboradores (2011) compararam 4R com 9H e envolveram mais de 6.000 participantes em seu estudo. O regime 4R foi não inferior ao 9H para o resultado de eficácia primária. As taxas de conclusão do tratamento foram significativamente maiores e os eventos adversos foram menores no braço 4R do que no 9H (78,8% vs. 63,2%; $p < 0,001$ e 1,5% vs. 2,6%; $p = 0,003$, respectivamente). Nosso estudo constatou que o uso da Rifampicina como opção para reduzir o tempo de tratamento para ILTB garantiu uma boa adesão e poucos efeitos adversos clínico-laboratoriais.

A exposição ao *M. tuberculosis* sem evidência de Tuberculose ativa caracteriza a Infecção Latente pela Tuberculose (MANUAL DE RECOMENDAÇÕES PARA O CONTROLE DA TUBERCULOSE NO BRASIL, 2019). Tal fato aumenta o risco de reativação da TB de acordo com o tipo de imunossupressão do paciente. Por isso, considerando a falta de evidência científica robusta no assunto, este

estudo objetivou avaliar as características dos pacientes imunossuprimidos por DRC pré-transplante renal diagnosticados com ILTB utilizando Rifampicina como tratamento.

Não há um exame padrão-ouro para diagnóstico de ILTB, mas a PT ou o IGRAs têm forte recomendação na investigação de populações de risco, com o objetivo de evitar a progressão para a forma ativa da doença (OMS, 2018)

Liu e colaboradores (2014) avaliaram os fatores de risco para Tuberculose em receptores de transplante renal ou hepático observando 45 casos de TB entre 1.914 receptores. Realizado em um hospital universitário chinês, o estudo demonstrou que a densidade de incidência foi de 506 casos por 100 pacientes-ano em receptores de rim ou fígado, que por sua vez foi 7 vezes maior do que a população geral. O tempo médio para desenvolver TB foi de 20 meses (IIQ 5,0-70,0). Dentre os fatores de risco, idade avançada, contactantes de TB ativa, tabagismo e ausência de cicatriz vacinal (BCG) tiveram associação estatística significativa com IGRAs positivo.

Tendo em vista que os receptores de transplante de órgãos sólidos têm cerca de 15 a 30 vezes maior chance de reativação de TB em comparação com a população geral (HASAN, 2018), analisamos retrospectivamente 262 pacientes atendidos no ambulatório de Infectologia durante 3 anos com 11% de diagnósticos de ILTB confirmados.

Dos 41 pacientes com doenças ou terapias imunossupressoras, cinco (12%) foram diagnosticados com ILTB, dado semelhante ao da proporção de ILTB geral do estudo. Além disso, dentre os 29 casos de ILTB, cinco pacientes eram imunossuprimidos prévios, dos quais 60% com ILTB apresentaram PT negativa. Esse valor demonstra a necessidade de utilização outras ferramentas além da PT para investigação de Tuberculose Latente na população que aguarda o transplante renal.

Villa e colaboradores (2019), demonstraram que um dos principais fatores de risco para ILTB foi o contato prévio com TB ativa ($p < 0,0001$). Analisamos pacientes com doença renal crônica dialítica e foi evidenciado que 52% dos casos de ILTB possuíam relato de contato com TB ativa. Este foi o principal fator de risco para o diagnóstico de ILTB (OR 13,48; IC 95% 5,59-32,51; $p < 0,001$), seguido de tabagismo (OR 2,83; IC 95% 1,16-6,90; $p = 0,021$).

5 CONCLUSÃO

Na população de pacientes renais crônicos pré-transplante renal avaliada, o relato de contato com Tuberculose pulmonar ativa foi o principal fator de risco epidemiológico para o diagnóstico de ILTB. Paralelamente, 24% dos pacientes diagnosticados com ILTB apresentaram PT negativa, especialmente no subgrupo de pacientes com imunossupressão prévia ao transplante renal (60%). Tais resultados sugerem que os exames complementares de imagem e a investigação epidemiológica são imprescindíveis para a diagnóstico e tratamento desta doença.

Pacientes com doença renal crônica dialítica em preparação para o transplante renal com diagnóstico de Infecção Latente pela Tuberculose em uso de Rifampicina apresentaram poucos efeitos adversos e boa adesão durante o tratamento. Portanto, a Rifampicina por 4 meses deve ser considerada uma estratégia terapêutica viável e segura nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Gonçalves, HelenA tuberculose ao longo dos tempos. História, Ciências, Saúde-Manguinhos [online]. 2000, v. 7, n. 2 [Acessado 29 Dezembro 2021], pp. 305-327. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-59702000000300004>>. Epub 19 Maio 2006. ISSN 1678-4758. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702000000300004>.
2. ROSSMAN, M. D.; MACGREGOR, R. Introduction and brief history. 1. ed. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995. SAAVACOOOL, J. Philadelphia and the white plague. Trans Stud Coll Physicians Phila, v. 8, p. 147-182, 1986.
3. RIEDER, H. L.; OTHERS. Epidemiologic basis of tuberculosis control. [s.l.] International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 1999.
4. MacNeil A, Glaziou P, Sismanidis C, Maloney S, Floyd K. Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets - 2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019 Mar 22;68(11):263-266. doi: 10.15585/mmwr.mm6811a3. PMID: 30897077; PMCID: PMC6478060.
5. World Health Organization. A global action framework for TB research in support of the third pillar of WHO's End TB Strategy. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/tb/publications/global-frameworkresearch/en/>, accessed 8 August 2017).
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim epidemiológico Tuberculose: 2021. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-tuberculose-2021>. Acesso em: 2 fev. 2022.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. Acesso em 2 fev. 2022. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil>.
8. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, Monk P, Lalvani A. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet. 2003 Apr 5;361(9364):1168-73. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12950-9. PMID: 12686038.
9. Grim SA, Layden JE, Roth P, Gallitano S, Adams W, Clark NM. Latent tuberculosis in kidney and liver transplant patients: a review of treatment practices and outcomes.

- Transpl Infect Dis. 2015 Oct;17(5):768-77. doi: 10.1111/tid.12436. Epub 2015 Oct 3. PMID: 26263530.
10. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603.
 11. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, Tedla Z, Sibanda T, Shang N, Mosimaneotsile B, Motsamai OI, Bozeman L, Davis MK, Talbot EA, Moeti TL, Moffat HJ, Kilmarx PH, Castro KG, Wells CD. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011 May 7;377(9777):1588-98. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60204-3. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21492926.
 12. Shu CC, Tsai MK, Lin SW, Wang JY, Yu CJ, Lee CY. Latent Tuberculosis Infection Increases in Kidney Transplantation Recipients Compared With Transplantation Candidates: A Neglected Perspective in Tuberculosis Control. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):914-923. doi:10.1093/cid/ciz851.
 13. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med*. 1997;337(5):315-320. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9233868>.
 14. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília, 2018:32p. [acesso em 15 jan 2019] Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/setembro/28/Protocolo-de-vigilancia-da-ILTB-2018.pdf>.
 15. Villa S, Ferrarese M, Sotgiu G, Castellotti PF, Saderi L, Grecchi C, Saporiti M, Raviglione M, Codecasa LR. Latent Tuberculosis Infection Treatment Completion while Shifting Prescription from Isoniazid-Only to Rifampicin-Containing Regimens: A Two-Decade Experience in Milan, Italy. *J Clin Med*. 2019 Dec 31;9(1):101. doi: 10.3390/jcm9010101. PMID: 31906078; PMCID: PMC7019895.
 16. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect*. 2016 Feb 3;5(2):e10. doi: 10.1038/emi.2016.10. PMID: 26839146; PMCID: PMC4777925.