

Tuberculose em pacientes transplantados renais: Desafios em países em desenvolvimento

Tuberculosis in renal transplant recipients: Challenges in developing countries

Autores

João Egidio Romão Junior¹

¹ Hospital da Beneficência Portuguesa.

O número de pacientes transplantados de rim tem crescido de maneira importante em países em desenvolvimento, impulsionado principalmente por uma verdadeira epidemia de doença renal crônica existente.¹ Somente no Brasil, mais de 100.000 pacientes são mantidos em programa crônico de diálise, prevalência esta em constante crescimento.^{2,3}

Os pacientes receptores de transplante renal constituem grupo de risco para infecções primárias e reativação de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, havendo desafios diagnósticos e terapêuticos específicos a este grupo de doentes: dificuldade de diagnóstico de tuberculose (TB), quadro clínico nem sempre típico, risco elevado de disseminação, mortalidade elevada e a sensibilidade baixa das técnicas diagnósticas disponíveis em locais distantes dos grandes centros transplantadores, além da alta toxicidade e interações de medicamentos anti-TB com os imunossuppressores antirrejeição.⁴⁻⁷

A maioria dos casos de tuberculose em pacientes transplantados renais (TBTxR) ocorre por reativação de uma infecção latente, nos primeiros meses após a cirurgia e no período de imunossupressão mais intensa. Entretanto, foram relatadas infecções primárias e casos excepcionais de tuberculose transmitida pelo próprio enxerto renal.⁵

A incidência desta grave complicação pós-transplante renal tem relação com áreas geográficas mundiais, variando de 0,35% a 15%, sendo mais frequente em países em desenvolvimento e com alta prevalência de TB na população geral.^{6,7} Em recente meta-análise, a prevalência

agrupada de TB em transplantados de rim foi de 2,51%, considerando publicações nos últimos 15 anos, ou seja, prevalência cerca de 14 vezes maior do que a descrita na população geral; para os países com alta prevalência de TB, na análise de meta-regressão, a prevalência de TBTxR foi 43 vezes maior do que a da população geral.⁶ Assim, a prevalência de TBTxR é muito elevada em pacientes da Ásia (até 14,7%), caindo para valores médios próximos a 2,5-3,0% na Europa Central, Norte da África e América Latina, e ficando em 0,5% em países da Europa Ocidental e América do Norte (Tabela 1).

Diante destas taxas elevadas de prevalência de TBTxR em países em desenvolvimento, torna-se mandatório que todo receptor e doador de rim tenha uma rotina bem estabelecida para diagnóstico de TB (e de TB infecção latente). Deve-se realizar uma história clínica exaustiva (profissão, viagens, exposição e passado de TB, uso de medicamento anti-TB), além de exames de imagem (radiografia de tórax). Em casos específicos, o uso de teste da tuberculina (PPD) e testes de liberação de interferon-gama - IGRA (o QuantiFERON-TB Gold e o T-SPOT.TB) podem auxiliar no diagnóstico de TB latente. Entretanto, estudo analisando a acurácia destes testes mostrou uma baixa sensibilidade (31%, 53% e 50%, respectivamente) e especificidade (63%, 69% e 67%, respectivamente), tendo o PPD mostrado menor sensibilidade e nível comparável de especificidade.⁸

Além do risco epidemiológico de cada região, são fatores de risco para TBTxR as características do receptor (idade avançada, diabetes, hepatopatia

Data de submissão: 05/10/2014.

Data de aprovação: 08/10/2014.

Correspondência para:

João Egidio Romão Junior.
Clínica de Nefrologia e
Transplantes, Hospital da
Beneficência Portuguesa.
Rua Maestro Cardim, nº 560, cj
172, SP, Brasil. CEP: 01323-001.
E-mail: joao.egidio@uol.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20140060

TABELA 1 PREVALÊNCIA DE TUBERCULOSE EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI, SEGUNDO REGIÕES GEOGRÁFICAS [REF 6,9^{MODIF}]

Regiões	Países	Prevalência de TBtXR (var.)
Ásia	China, Tailândia, Índia, Paquistão, Sri Lanka	4,4 (1,3-14,7)
Norte da África	Egito, Tunísia	3,2 (1,4-3,8)
Europa Central	Eslovênia, Sérvia, Polônia, Turquia	2,6 (1,2-5,8)
América Latina	Brasil, México, Colômbia	2,4 (1,7-4,5)
Europa Ocidental	Bélgica, Espanha, França	0,5 (0,4-1,6)
América do Norte	Estados Unidos	0,4 (0,3-0,4)

crônica, transplante prévio), história clínica (imagens pulmonares compatíveis com TB, PPD positivo, exposição à TB), complicações pós-transplante (CMV, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e *Nocardia*) e uso de imunossupressão mais intensa.⁹

A quimioprofilaxia para TB é considerada para todos os pacientes de alto risco para esta infecção, tendo-se em conta que a maioria dos casos de TBtXR está relacionada à reativação de infecções latentes com a imunossupressão e que existem dificuldades no diagnóstico correto da doença. A profilaxia global não é recomendada devido à incidência elevada de complicações medicamentosas.¹⁰ O medicamento de escolha para esta profilaxia é a isoniazida, utilizado nos primeiros meses após o transplante.

O diagnóstico de TB em pacientes transplantados de rim geralmente é difícil, desafiador e quase sempre tardio.^{4,7} Não são incomuns as manifestações extrapulmonares e disseminadas, com sintomas não específicos e diferente daqueles observados na população geral. Neste contexto, a TB deve fazer parte do diagnóstico diferencial dos quadros febris em pacientes transplantados renais. O diagnóstico é confirmado com a demonstração de bacilo ácido-resistente (BAAR) em material coletado do paciente, seu crescimento em meios de cultura específicos, ou diagnóstico histológico característico de TB e com o uso do PCR (*polymerase chain reaction*).

As recomendações para tratamento de TB em transplantados renais seguem os esquemas tradicionais propostos,^{4,5,7,9} e o tratamento precoce é fundamental para uma boa evolução do paciente. Outra preocupação é a interação entre os

medicamentos anti-TB com os imunossupressores. A rifampicina é indutor de enzimas do citocromo P450, reduzindo os níveis séricos de inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), inibidores da mTOR (sirolimo e everolimo) e corticosteroides, podendo resultar rejeição e perda do aloenxerto renal.⁷ A mortalidade de pacientes com TBtXR também é elevada em relação à TB na população em geral, sendo descritas taxas de até 34,9%.^{7,9,10}

Neste número do Jornal Brasileiro de Nefrologia, Higueta *et al.* mostram dados de tuberculose em pacientes transplantados renais da Colômbia.¹¹ Analisaram 641 pacientes transplantados, tendo 12 casos de TB confirmados (incidência bruta de 1,87%) em oito anos de acompanhamento. Como descrito, observaram apresentação extrapulmonar em um terço dos casos, uma elevada incidência de hepatotoxicidade associada a medicamentos anti-TB, a TBtXR relacionada a história de rejeição aguda e à disfunção do aloenxerto renal, e uma elevada mortalidade (16,7%).

No Brasil, centros transplantadores de excelência descreveram nos últimos anos suas experiências com TBtXR. Guida *et al.* relataram 23 casos de TBtXR dentre 1.342 transplantes realizados (1984-2007), uma incidência de 1,71%, havendo 3 óbitos devido à TB.¹² Em outra análise retrospectiva, Matuck *et al.* analisaram 982 transplantados (1981-2002); destes, 44 desenvolveram TB após o transplante e a mortalidade global foi 34,9%.¹³ Já com dados da última década (2000-2010), Marques *et al.* relataram 43 (2,8%) casos de TBtXR dentre 1.549 receptores de transplante, com incidência de 803 casos/100000 pacientes.¹⁴ Apenas 7% dos casos tinham história pregressa de TB e profilaxia para TB não era empregada de rotina. A incidência de rejeição foi elevada e a mortalidade foi de 12%, todas atribuídas à TB.

Mais recentemente, de Lemos *et al.* descreveram 535 pacientes transplantados renais, sendo 274 pacientes considerados de alto risco para TB.¹⁵ A incidência cumulativa total foi de 2,1%. Dentre os pacientes de baixo risco para TB, a incidência de TBtXR foi 1%, enquanto dentre os de alto risco, a incidência de TBtXR foi de apenas 0,7% para os tratados profilaticamente e de 7% dentre 75 pacientes de risco elevado que não receberam a profilaxia com isoniazida, concluindo os autores pela importância de quimioprofilaxia em pacientes de alto risco para TB.

Em conclusão, diversos estudos mostram risco elevado de TBtRx em países em desenvolvimento, não havendo evidências concretas da efetividade das estratégias para prevenção, diagnóstico precoce e redução das taxas de morbimortalidade nestes doentes.⁶ O acompanhamento clínico de transplantados renais em países em desenvolvimento deve ter em conta uma vigilância constante, mantendo um elevado índice de suspeita diagnóstica para TB, e observando-se as peculiaridades desta população de pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Medina-Pestana JO, Duro-Garcia V. Strategies for establishing organ transplant programs in developing countries: the Latin America and Caribbean experience. *Artif Organs* 2006;30:498-500. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1594.2006.00250.x>
2. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, dos Santos DR. Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012. *J Bras Nefrol* 2014;36:48-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140009>
3. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, dos Santos DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - Trend analysis between 2011 and 2013. *J Bras Nefrol* 2014;36:476-84
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee; Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniowski F, Khoo S, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010;65:557-70. PMID: 20522863
5. 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;12:2288-300. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04205.x>
6. Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel EL. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol* 2013;35:206-13. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20130033>
7. Hsu MS, Wang JL, Ko WJ, Lee PH, Chou NK, Wang SS, et al. Clinical features and outcome of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Med Sci* 2007;334:106-10. PMID: 17700199 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31812f5a4e>
8. 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* 2014 Oct 3. [Epub ahead of print] DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000451>
9. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-7. PMID: 15712081 DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/427692>
10. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation* 2010;90:695-704. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31811ecea8d>
11. Higueta LMS, Nieto-Ríos JF, Daguer-Gonzalez S, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Velez-Echeverri C, et al. Tuberculosis in renal transplant patients: The experience of a single center in Medellín-Colombia, 2005-2013. *J Bras Nefrol* 2014;36:512-8.
12. 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;41:883-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.01.075>
13. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga Mde F, Morgado L, Rels MD, da Costa AC, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004;36:905-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.03.093>
14. 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:E169-76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12077>
15. 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;13:3230-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12470>