


Infecção latente por tuberculose

Latent tuberculosis infection and kidney transplantation

Autor

Felipe Francisco Tuon¹ 

¹Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Faculdade de Medicina, Laboratório de Doenças Infecciosas Emergentes, Curitiba, PR, Brasil.

A taxa de incidência de tuberculose (TB) em receptores de transplante renal (TR) é maior do que a da população normal, e está associada a desfechos desfavoráveis, incluindo perda de enxerto e mortalidade¹. A triagem para TB latente (ILTB) em candidatos a TR pode ser realizada por meio de um histórico clínico e exame físico completos, radiografia de tórax e testes específicos, incluindo teste tuberculínico (TT) e/ou ensaios de liberação de interferon-gama (IGRA, do inglês *interferon gamma release assay*). As diretrizes da Organização Mundial da Saúde não defendem um teste em detrimento de outros, especialmente em pacientes imunocomprometidos². IGRAs têm um poder preditivo melhor do que TTs para ILTB, independentemente do perfil do paciente. No entanto, a discordância entre TTs e IGRAs pode ser alta, sendo recomendado teste duplo em certas populações, incluindo pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e aqueles que foram submetidos a transplante de órgão sólido, como discutido abaixo³.

Os bacilos dormentes associados a ILTB são comumente encontrados em granulomas pulmonares, um fator de risco para o desenvolvimento de TB após terapia imunossupressora. Entretanto, há evidências de que pacientes abrigam bacilos de tuberculose em locais extrapulmonares, incluindo os rins, o que representa um risco para os receptores de TR. Isto é importante para o diagnóstico de ILTB em doadores vivos (DVs) potenciais.

Em uma publicação recente de Meinerz et al. (2021)⁴ no *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 116 receptores de TR e 25 DVs

foram avaliados para ILTB por meio de TTs e IGRAs. Os resultados do IGRA foram positivos em 30,2% dos receptores de TR, mas apenas 18,1% apresentaram resultados positivos de TT. Primeiramente, esta taxa de positividade é significativa e compatível com a epidemiologia regional, como mostrado em um estudo brasileiro mais antigo⁵. Em segundo lugar, o estudo mostra que a positividade do IGRA é maior que a positividade do TT. Curiosamente, vários fatores de risco foram associados à ILTB, incluindo um histórico passado de TB, lesões residuais na radiografia do tórax e diabetes preexistente. É importante notar que vários estudos falharam em identificar fatores de risco que contribuam para um teste positivo em candidatos a transplante de órgãos sólidos, indicando que o teste para ILTB precisa ser universal, independentemente da incidência regional de TB⁶. Isto se deve ao fato de não haver acordo sobre qual teste usar, pois a sensibilidade de TTs e IGRAs pode variar dependendo da incidência de TB na população.

No Japão, a incidência de TB é baixa, e a prevalência estimada de ILTB com base em IGRAs é de 3,7% em receptores de TR. Estes resultados são consistentes com a taxa de positividade do IGRA na população japonesa em geral, mesmo sob terapia imunossupressora⁷. A prevalência no Brasil é aproximadamente 10 vezes mais alta. No entanto, é importante esclarecer que, mesmo em regiões com alta prevalência, tal como demonstrado por Meinerz et al. (2021)⁴, o tratamento universal de ILTB não é recomendado.

Todos os DVs e receptores de TR em potencial devem ser testados para TB ativa antes do tratamento de ILTB

Data de submissão: 22/07/2021.

Data de aprovação: 28/07/2021.

Correspondência para:

Felipe Francisco Tuon.

E-mail: felipe.tuon@pucpr.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-E008>



seguido de um IGRA ou TT positivo. O tratamento de ILTB é administrado como monoterapia com isoniazida. Tratar a TB com apenas um medicamento pode levar à resistência, atrasar o diagnóstico da TB e aumentar o risco de perda do enxerto e mortalidade devido à disseminação da doença. Em um estudo com 1150 receptores de TR, 3,2% dos pacientes com IGRAs positivos sem tratamento com isoniazida desenvolveram TB, enquanto nenhum dos pacientes com IGRAs positivos com tratamento com isoniazida desenvolveu a doença⁸. Este estudo é baseado em uma amostra maior de pacientes, mas mostra uma tendência semelhante à do estudo de Meinerz et al (2021)⁴.

A publicação atual é importante porque há dados limitados sobre a sensibilidade e especificidade de IGRAs e TTs para triagem de ILTB em receptores de transplante renal, especialmente em países de renda baixa a média. Espera-se que dados de estudos de pacientes em hemodiálise produzam mais resultados de IGRA falso-positivos, falso-negativos e indeterminados⁹. No entanto, os IGRAs são superiores aos TTs em pacientes em hemodiálise e são considerados mais sensíveis que TTs no diagnóstico de ILTB em pacientes que requerem transplante renal¹⁰.

A concordância entre os resultados dos IGRAs e dos TTs é baixa, o que pode dificultar a interpretação e o manejo para transplantadores. Uma vantagem interessante dos IGRAs é sua avaliação seriada, pois no acompanhamento, tanto os valores quanto os resultados podem variar, e não tratar a ILTB quando os resultados do TT e do IGRA são discrepantes é uma abordagem conservadora¹¹. Isto ocorre porque em vários estudos, inclusive com pré receptores de TR, os TTs mostraram uma sensibilidade maior do que os IGRAs¹². Outra discussão importante é sobre a prevalência de ILTB em receptores de TR como sendo duas vezes maior do que em candidatos a TR, reforçando a importância da vigilância contínua com IGRAs semestrais por pelo menos dois anos após o TR¹³.

Como os autores informam, infelizmente, o custo de IGRAs é consideravelmente alto para implementação em larga escala, mas são economicamente viáveis em receptores de TR e devem ser financiados pelo Sistema Público de Saúde, uma vez que testes moleculares rápidos já contam com financiamento¹⁴.

Em resumo, os IGRAs são superiores aos TTs, mas a discordância entre os resultados dos testes é alta, e a taxa de falsos negativos dos IGRAs não deve ser negligenciada. Portanto, o teste duplo é uma estratégia interessante. No entanto, em cenários

de poucos recursos, o TT é o único teste disponível para diagnóstico de ILTB, mas os IGRAs devem ser escolhidos se disponíveis, e se for dada a opção de apenas um teste.

CONFLITO DE INTERESSE

Felipe Francisco Tuon é um pesquisador do CNPQ.

REFERÊNCIAS

1. Thitisuriyarax S, Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Townamchai N, Jutivorakoll K. Risk factors and clinical outcomes of tuberculosis among kidney transplant recipients in high endemic country. *Transpl Infect Dis.* 2021 Jun;23(3):e13566.
2. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015 Dec;46(6):1563-76.
3. Edathodu J, Varghese B, Alrajhi AA, Shoukri M, Nazmi A, Elgamel H, et al. Diagnostic potential of interferon-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2017 Apr;19(2):e12675.
4. Meinerz G, Silva CK, Dorsdt DMB, Adames JB, Andrade JP, Ventura PE, et al. Rastreamento de tuberculose latente antes do transplante renal no Sul do Brasil. *Braz J Nephrol.* 2021 Jun 10; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0189>
5. Maciel M, Ceccato MDG, Carvalho WDS, Navarro PD, Farh KP, Miranda SS. Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *J Bras Pneumol.* 2018 Nov/Dec;44(6):461-8.
6. Myint TM, Rogerson TE, Noble K, Craig J, Webster AC. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2019 Aug;33(8):e13643.
7. Igari H, Akutsu N, Ishikawa S, Aoyama H, Otsuki K, Hasegawa M, et al. Positivity rate of interferon-gamma release assays for estimating the prevalence of latent tuberculosis infection in renal transplant recipients in Japan. *J Infect Chemother.* 2019 Jul;25(7):537-42.
8. Kim H, Kim SH, Jung JH, Kim MJ, Kim H, Shin S, et al. The usefulness of quantitative interferon-gamma releasing assay response for predicting active tuberculosis in kidney transplant recipients: a quasi-experimental study. *J Infect.* 2020 Sep;81(3):403-10.
9. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest.* 2010 Dec;138(6):1456-63.
10. 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 Nov;190(10):1168-76.
11. 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 Feb;18(1):14-21.
12. Savaj S, Savoj J, Ranjbar M, Sabzghabaei F. Interferon-gamma release assay agreement with tuberculin skin test in pretransplant screening for latent tuberculosis in a high-prevalence country. *Iran J Kidney Dis.* 2014 Jul;8(4):329-32.
13. 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 Aug;71(4):914-23.
14. Kowada A. Interferon-gamma release assay for tuberculosis screening of solid-organ transplant recipients is cost-effective. *J Infect.* 2019 Jan;78(1):58-65.