Marina de Oliveira e Souza

Comparação entre a prova tuberculínica e a detecção dos níveis de interferon-gama no diagnóstico da tuberculose latente em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas

Tese apresentada ao Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional.

Orientadora: Clarisse Martins Machado.

São Paulo
2017

Ficha catalográfica

Preparada pela Biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da
Universidade de São Paulo

© Reprodução autorizada pelo autor

Souza, Marina de Oliveira e

Comparação entre a prova tuberculínica e a detecção dos níveis de interferon-gama no diagnóstico da tuberculose latente em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas / Marina de Oliveira e Souza. – São Paulo, 2017.

Tese (Doutorado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional

Orientadora: Clarisse Martins Machado

Descritores: 1. TUBERCULOSE. 2. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA. 3. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO E PROCEDIMENTOS. 4. DOENÇAS HEMATOLÓGICAS. 5. DOENÇA ENXERTO-HOSPEDEIRO. 6. IMUNOSSUPRESSÃO.

USP/IMTSP/BIB-08/2017.

Dedico este trabalho ao meu amado filho, *Caio*, que chegou durante a turbulência da conclusão do estudo e que, por isso, não me teve constantemente presente durante seus primeiros meses de vida, mas certamente, todas as minhas decisões levaram em consideração, primeiramente, seu bem-estar. E assim, se comportou brilhantemente aos cuidados do pai e hoje, orgulho-me de vê-lo saudável e feliz. Amo-te infinitamente.

AGRADECIMENTOS

À minha querida mãe, *Maria de Lurdes*, por ser a maior incentivadora dos meus estudos. Agradeço pelo amor, dedicação e presença constante durante as etapas da minha vida. Serei eternamente grata pelos cuidados dispensados ao Caio para que eu pudesse chegar até aqui.

Ao meu marido, *Thiago*, por ser o grande apoiador dessa conquista. Você me ajudou muito com sua pertinente cobrança para a conclusão desta tese. Minha eterna gratidão pelos cuidados com nosso filho, pois sozinho “segurou as pontas” por meses enquanto eu trabalhava e estudava. Eu te amo, meu amor.

Neste cenário familiar, não poderia me esquecer de agradecer à minha sogra, *Luíza*, principalmente pelos cuidados com o Caio.

Agradecimentos especiais às minhas eternas colegas de trabalho do Laboratório de Citoquímica do Hospital Amaral Carvalho (HAC) de Jahu. Cada uma com qualidades que fizeram nossa jornada diária ser mais leve, apesar da rotina pesada. Nosso convívio harmonioso fez a diferença. *Lilian Perilio*, obrigada por ser modelo de delicadeza, calma e competência. *Leila Serra*, obrigada pela amizade, pelos desabafos e por desempenhar as atividades por mim para que eu pudesse me concentrar nos estudos. Sempre me lembrarei das inúmeras vezes em que me disse: “Marina, vai escrever sua tese que faço a rotina pra você”. À doce *Juliana Prado*, que me impressiona com tão pouca experiência profissional, mas que a executa com eficácia e organização. Vendo-te trabalhar, lembro-me muito do meu começo... Juntas, minhas queridas, formamos uma equipe insuperável e, se hoje não estamos mais fisicamente próximas, o carinho nos mantém unidas através de nossos corações.

À amiga e colega de trabalho, *Juliana Capannacci*, presença carinhosa em mais essa conquista. Obrigada pela amizade e companheirismo de mais de 15 anos.

Às bolsistas deste projeto, *Giovana Rocha* e *Ana Paula Ribeiro* e à enfermeira *Lucia Testa* pela grande ajuda na organização do estudo.

Às equipes médica e de enfermagem do Serviço de Transplante de Medula Óssea do HAC de Jahu, especialmente ao *Dr. Mair de Souza*, à *Dra. Maura Valério* e ao *Dr. Vergílio Colturato*. À enfermeira chefe da Unidade de Internação do TMO, *Ana Claudia Ferrari*, pelo exemplo de liderança e competência, além da amizade e ajuda que nunca serão esquecidas. Às enfermeiras do ambulatório, *Élen Monteiro* e *Paula Moreira*, pelo carinho e amizade.

Aos queridos: *Aléxia Bolini*, *César Martins da Costa*, *Clara Botari*, *Érica Abigail*, *Francine Bandeira*, *Marcia Romero*, *Marcimara Penitente* e *Marina Grana*, por ter tido o prazer em conhecê-los e de ter trabalhado com todos no HAC.

Ao *Dr. Adauto José Ferreira Nunes*, pelas palavras de incentivo, pelo carinho e ajuda que sempre me prestou e por ser modelo de simplicidade e competência.

Aos colegas do Hemonúcleo Regional de Jahu, especialmente ao querido *Francisco Martins da Costa*, o Chico, pelo padrão de caráter e profissionalismo. Obrigada pelo carinho que sempre demonstrou por mim. Agradeço ainda por ter colocado em meu caminho a *Dra. Clarisse M. Machado*.

Por falar em *Dra. Clarisse*... Eu poderia escrever outra tese somente para relatar o quanto foi prazeroso conviver e trabalhar com a senhora durante estes últimos dez anos. Sou incapaz de encontrar palavras para expressar minha satisfação e honra em fazer parte da sua equipe e de ter sido sua aluna, pois assim

recebi suas orientações pedagógica e profissional, as quais levarei para o resto de minha vida. Sou propagadora de sua competência e será eternamente meu exemplo de ser humano inteligente, generoso, íntegro e justo. Gostaria que soubesse que desde o meu desligamento do HAC, em todos os passos acadêmicos que dou, penso se seria desta forma que a senhora agiria. “Obrigada” é pouco diante do gigantesco aprendizado que me proporcionou desde que nos conhecemos. Tem minha eterna admiração e gratidão.

Agradeço à *Diretoria de Desenvolvimento em Saúde* do HAC de Jahu por me conceder os abonos dos dias de trabalho para que eu pudesse cumprir a carga horária teórica do programa de pós-graduação. No entanto, lamento por ter sido uma das únicas beneficiadas.

Agradeço aos *colaboradores do Instituto Adolfo Lutz de Bauru*, pela execução dos testes de baciloscopia e cultura.

Ao *Instituto de Medicina Tropical (IMT) de São Paulo* e à *Universidade de São Paulo (USP)*, por terem me concedido a honra de fazer parte do quadro discente dessas renomadas instituições de ensino e pesquisa.

Ao *Serviço de Pós-Graduação do IMT*, especialmente à *Eliane Araújo*, que prestativa e pacienciosa me auxiliou quando surgiram as dúvidas.

Agradeço aos *pacientes e doadores* do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho de Jahu, por aceitarem fazer parte deste projeto. O principal objetivo foi beneficiá-los.

Agradeço à *Lizandra Miazaki* pelo brilhante trabalho de formatação.

À *FAPESP*, pelo apoio financeiro.

À *Deus*, por tudo.

Você nunca sabe que resultados virão de sua ação.

Mas se você não fizer nada, não existirão resultados.

(Mahatma Gandhi)

RESUMO

Souza MO. Comparação entre a prova tuberculínica e a detecção dos níveis de interferon gama na detecção da tuberculose latente em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (tese). São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2017.

O principal fator de risco para tuberculose (TB) em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é viver em regiões de alta endemicidade da doença, uma vez que a imunossupressão favorece a reativação da tuberculose latente (TBL). O diagnóstico da TBL pela prova tuberculínica (PT) tem limitações nos imunocomprometidos e testes de detecção de interferon gama podem ser vantajosos. Os objetivos do presente estudo foram comparar a PT com o QuantiFERON® TB-Gold In-Tube (QFT-GIT) no diagnóstico da TBL e determinar a incidência de TB em duas coortes de pacientes submetidos ao TCTH. Duas coortes foram analisadas prospectivamente. Coorte 1: receptores de TCTH incluídos desde o período pré-transplante. Coorte 2: receptores de TCTH com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica em atividade. A PT e o QFT-GIT foram realizados imediatamente após a inclusão em ambas as coortes. Pacientes na coorte 1 com diagnóstico de TBL receberam profilaxia com isoniazida (INH) por nove meses. Na coorte 2, os pacientes foram acompanhados clinicamente, sem receber profilaxia. TB ativa foi investigada prospectivamente de acordo com definição de caso e por coletas periódicas de escarro. Entre os candidatos ao TCTH, a prevalência de TBL detectada pela PT foi de 4,7% e de 7,1% pelo QFT-GIT. Entre os receptores com DECH crônica a prevalência de TBL detectada pela PT foi de 5,3% e de 12,5% pelo QFT-GIT. A comparação entre as técnicas revelou boa concordância ($\kappa=0.60$). Não houve casos de TB na coorte 1. A incidência cumulativa de TB na coorte 2 foi de 3%. Em comparação com alguns estudos, nossos resultados apresentaram menor prevalência de TB, com menos resultados indeterminados pelo QFT-GIT e melhor concordância entre ambos os testes. É provável que a introdução de profilaxia com INH seja benéfica também para os pacientes com DECH crônica.

Descritores: Tuberculose. Transplante de medula óssea. Técnicas de diagnósticos e procedimentos. Doenças hematológicas. Doença enxerto-hospedeiro. Imunossupressão.

ABSTRACT

Souza MO. Comparison between tuberculin test and detection of interferon gamma levels in the detection of latent tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients (thesis). São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2017.

The main risk factor for tuberculosis (TB) in hematopoietic stem cell transplant recipients (HSCT) is to live in regions of high endemicity of the disease, since immunosuppression favors the reactivation of latent tuberculosis infection (LTBI). The diagnosis of LTBI by the tuberculin test (TT) has limitations in the immunocompromised hosts and the interferon gamma release assays (IGRAs) may be advantageous. The objectives of the present study were to compare the TT with QuantiFERON® TB-Gold In-Tube (QFT-GIT) in the diagnosis of LTBI and to determine the incidence of TB in two cohorts of patients undergoing HSCT. Two cohorts were analyzed prospectively. Cohort 1: HSCT recipients included since the pre-transplant period. Cohort 2: TCTH recipients with active chronic graft versus host disease (GVHD). TT and QFT-GIT were performed immediately after inclusion in both cohorts. Patients in cohort 1 with diagnosis of LTBI received prophylaxis with isoniazid (INH) for 9 months. In cohort 2, the patients were followed up clinically, without receiving prophylaxis. Active TB was investigated prospectively according to a case definition criteria and periodic sputum sampling. Among the HSCT candidates, the prevalence of LTBI detected by TT was 4.7% and 7.1% by QFT-GIT. Among the recipients with chronic GVHD, the prevalence of LTBI detected by TT was 5.3% and 12.5% by QFT-GIT. The comparison between the techniques showed good agreement ($\kappa = 0.60$). There were no cases of TB in cohort 1. The cumulative incidence of TB in cohort 2 was 3%. Compared with some studies, our results showed a lower prevalence of LTBI, with less indeterminate results by QFT-GIT and better agreement between both tests. It is likely that prophylaxis with INH is also beneficial for patients with chronic GVHD.

Descriptors: Tuberculosis. Bone marrow transplant. Diagnostic techniques and procedures. Hematological diseases. Graft versus host disease. Immunosuppression.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Epidemiologia da infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	12
1.2 Avanços no controle da tuberculose no Brasil.....	15
1.3 Patogenia da infecção primária.....	16
1.4 Tuberculose em receptores de TCTH	17
1.5 Limitações atuais e perspectivas no diagnóstico da TBL	23
1.5.1 Prova Tuberculínica	23
1.5.2 Dosagem dos níveis de interferon-gama.....	24
1.6 Justificativa do estudo.....	28
2 OBJETIVOS	30
3 MÉTODOS	32
3.1 População estudada	33
3.2 Desenho do estudo.....	33
3.3 Investigação diagnóstica de TB pré-inclusão	34
3.4 Investigação diagnóstica de TB pós-inclusão	34
3.4.1 Definição de caso de TB (busca ativa).....	35
3.4.2 Coletas periódicas de escarro	35
3.5 Diagnóstico de tuberculose latente (TBL)	36
3.6 Diagnóstico de tuberculose ativa	36
3.7 Análise estatística.....	37
4 RESULTADOS	38
4.1 Determinar na entrevista pré-TCTH, a frequência de receptores e doadores com antecedentes epidemiológicos de TB e caracterizar o tipo de exposição.....	39
4.2 Determinar a prevalência de TBL em candidatos a TCTH e seus respectivos doadores, e em pacientes com DECH crônica.....	41
4.3 Comparação da prova tuberculínica com o teste de detecção de interferon-gama no diagnóstico da TBL no período pré-transplante.....	43
4.4 Incidência de tuberculose ativa em duas coortes de receptores de TCTH alogênicos durante seguimento por 18 meses.....	46
5 DISCUSSÃO	48
5.1 Prevalência de TBL de acordo com a PT.....	49
5.2 Comparação entre a PT e o QFT-GIT no presente estudo.....	50
6 CONCLUSÃO	57
7 FINANCIAMENTO	59
REFERÊNCIAS	61
APÊNDICES.....	71
ANEXOS	84

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

A tuberculose (TB) é, certamente, uma das mais antigas doenças que afligem a humanidade. Mantém-se como importante problema de saúde pública, acometendo indivíduos em todas as faixas etárias e camadas socioeconômicas. Permanece ainda neste milênio, a doença infecciosa que mais mata no mundo^{1,2} e segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para o ano de 2016, a perspectiva era registrar 9,6 milhões de casos novos no mundo com 1,5 milhões de óbitos.³

Um terço da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e grande proporção dela poderá desenvolver e transmitir a doença para a comunidade.^{4,5,6,7} As pessoas poderão desenvolver a doença nos primeiros cinco anos após a infecção inicial.⁵

A pandemia pelo HIV contribuiu para esta alta incidência. A taxa de cura de casos novos de TB identificados em pacientes com AIDS é de cerca de 40% menor que a observada em pacientes HIV-negativos (60%). Assim, a transmissão da TB é facilitada em países onde a infecção pelo HIV tem alta prevalência. O Brasil ocupa a 19ª posição na lista de países quanto à coinfeção TB/HIV.⁸ Vale destacar que os países que compõem essa lista representam 87% do número de casos da doença no mundo.⁹ Outros imunocomprometidos, incluindo receptores de transplantes de órgãos sólidos (TOS) e de células tronco-hematopoiéticas (TCTH), estão também sob maior risco de reativação da infecção pelo MTB.⁸

Em 2011, o Ministério da Saúde divulgou que 70% dos casos de TB estavam concentrados em 315 dos 5.565 municípios brasileiros. As maiores incidências eram nos estados do Rio de Janeiro (69,8 casos/100 mil habitantes),

Amazonas (65,8 casos/100 mil habitantes), Pernambuco (46,0 casos/100 mil habitantes), Pará (46,0/100 mil habitantes) e Rio Grande do Sul (44,8 casos/100 mil habitantes). O Centro-Oeste era a região que apresentava a menor taxa (em Goiás 14,6, Tocantins 13,2 e Distrito Federal 11,2, por 100 mil habitantes), como mostra o gráfico 1.¹⁰

Gráfico 1 – Taxa de incidência de tuberculose/100 mil habitantes, até 31/5/2011, distribuída entre os estados brasileiros e Distrito Federal (Adaptado de: Ministério da Saúde, 2011).

Em 2014, o Ministério da Saúde divulga, através da Secretaria de Vigilância em Saúde, o panorama da TB no Brasil através de indicadores epidemiológicos e operacionais. Para o cálculo das taxas foram utilizados dados do Censo e das estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referentes ao período de 2003 a 2011, quando havia no país a população de 193.976.530 habitantes¹¹.

A figura 1 corrobora os dados anteriores quando mostra as maiores taxas populacionais de infecção pela tuberculose nos estados do Rio de Janeiro e Amazonas.¹¹

Figura 1 – Coeficiente de incidência de tuberculose no Brasil, no período de 2003 a 2011. Intervalo do número de casos da doença por 100 mil habitantes, distribuídos pelos estados brasileiros mais o Distrito Federal (Panorama da Tuberculose no Brasil, 2014 apud Sinan/SUS-MS).

A incidência entre os homens (cerca de 50 por 100 mil habitantes) é o dobro do que entre as mulheres. Já as populações mais vulneráveis são as indígenas (quatro vezes maior que a média nacional), portadores de AIDS (30 vezes maior), presidiários (40 vezes maior) e moradores de rua (60 vezes maior).¹² Dentre as pessoas com diagnóstico confirmado de TB, 9,7% apresentaram coinfeção por HIV em 2015 no Brasil.¹¹

No entanto, em uma década, a incidência de casos da doença no Brasil diminuiu 20,2%, passando de 38,7 casos para cada 100 mil habitantes em 2006 para 33,6 para cada 100 mil habitantes em 2015. Já a taxa de mortalidade passou de 2,2 óbitos em cada 100 mil habitantes em 2014, contra 2,6 registrados em 2004 (redução de 4,8%) (Gráfico 2).^{9,14}

Gráfico 2 – Taxas de incidência de tuberculose, de mortalidade pela doença e de tuberculose bacilífera para cada 100 mil habitantes entre os anos de 2001 e 2015 no Brasil, Ministério da Saúde – SAGE, 2016).

1.2 Avanços no controle da tuberculose no Brasil

O II Inquérito Nacional de resistência aos fármacos anti-TB conduzido em 2007-2008, constatou aumento da resistência primária à isoniazida (de 4,4 para 6,0%) e da isoniazida associada à rifampicina (de 1,1 para 1,4%), em comparação com os resultados do I Inquérito Nacional, realizado de 1995 a 1997. Frente a esses dados, recentemente foram propostas mudanças no tratamento da TB para adolescentes e adultos. Os menores de 10 anos de idade continuarão a receber o tratamento convencional existente.¹⁴

A primeira mudança consiste na introdução do etambutol como quarto fármaco na fase intensiva de tratamento (dois primeiros meses) do esquema básico. Outra mudança foi a introdução da apresentação em comprimidos com dose fixa combinada (DFC) dos quatro fármacos (4 em 1) para a fase intensiva do tratamento. Além dessas mudanças, foram alterados o acompanhamento dos casos no sistema de informações, o retratamento de casos e o tratamento da tuberculose resistente.¹⁴

Frente ao aumento da resistência primária à isoniazida, o Ministério da Saúde implantou no país a partir de 2014 uma rede de diagnóstico da doença, denominada Rede de Teste Rápido para Tuberculose (RTR-TB), através a técnica de PCR em tempo real, utilizando a plataforma *GeneXpert*[®] (Cepheid Inc) para detectar simultaneamente a presença do bacilo e a resistência à rifampicina.¹⁵

Foram distribuídos 160 equipamentos para laboratórios de 92 municípios, em todas as unidades da federação. Os municípios escolhidos notificam, anualmente, cerca de 60% dos novos casos de TB diagnosticados no país.¹⁵

1.3 Patogenia da infecção primária

A transmissão da tuberculose se dá pela inalação de partículas infectantes que foram aerosolizadas pela tosse, espirro ou fala de um indivíduo com tuberculose ativa. Estas partículas são pequenas o suficiente para se ressecarem rapidamente, permanecerem em suspensão no ar por tempo prolongado e alcançarem as passagens aéreas terminais dos pulmões.¹⁶

Chegando aos alvéolos, os bacilos são fagocitados por macrófagos dentro dos quais se multiplicam levando a morte celular com liberação de novos bacilos que vão infectar outros macrófagos, e de citocinas que atraem linfócitos e

monócitos ao local da infecção.¹⁶ De acordo com a resposta do hospedeiro pode ocorrer:

a) falha da imunidade do hospedeiro com consequente progressão da doença nos pulmões e/ou em focos extrapulmonares,

b) controle da multiplicação e/ou morte dos bacilos com involução da lesão pulmonar primária e de focos extrapulmonares, o que ocorre entre três a oito semanas após a infecção. Entretanto, esta imunidade protetora não elimina os bacilos, que permanecem viáveis no interior das lesões caracterizando a TBL.

Um dos componentes do programa da OMS para eliminação da tuberculose é a identificação e tratamento da tuberculose latente (TBL).

Estão sob maior risco para desenvolver tuberculose as pessoas recentemente infectadas ou que tenham condições clínicas que favoreçam a progressão da TBL para a TB ativa. Nesse último grupo, incluem-se os pacientes imunocomprometidos por AIDS ou transplantes de órgãos sólidos ou de células tronco-hematopoiéticas, diabéticos, gastrectomizados, renais crônicos, entre outros.^{17,18}

1.4 Tuberculose em receptores de TCTH

As complicações infecciosas mais frequentes e graves que acometem o indivíduo submetido ao TCTH são atribuídas a diversos fatores, incluindo neutropenia, reconstituição incompleta do sistema imunológico pós-transplante ou à imunossupressão associada à prevenção ou tratamento da Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro (DECH),^{19,20,21,22,23,24,25} e constituem importante causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes.²⁶

Apesar da epidemia mundial, a tuberculose tem sido raramente descrita em indivíduos submetidos ao TCTH, embora a incidência da doença seja até 40 vezes maior nesses pacientes do que na população em geral.^{23,27,28,29,30,31}

Embora a incidência da TB aparentemente não seja alta nesta população, as complicações podem ser frequentes, em decorrência da complexa e grave imunodeficiência destes pacientes. A defesa do organismo contra a TB é essencialmente realizada pelo sistema monocítico macrofágico, o qual será restabelecido após cerca de dois meses após o TCTH, fator agravante que amplia a probabilidade de condições infecciosas.³²

Os fatores de risco não estão totalmente identificados, mas o principal deles é o receptor de transplante viver ou ser proveniente de país com alta endemicidade de TB. Maior frequência é observada em receptores de transplante alogênico aparentado e não-aparentado em comparação com TCTH autólogos, sugerindo que a reativação da TBL decorrente da imunossupressão pós-TCTH é o principal mecanismo para ocorrência da doença. Outros fatores de risco supostamente associados à TB são leucemia como doença de base e uso de irradiação corporal total.³³

Estudos apontam que a incidência de TB em receptores autólogos de TCTH varia de 0,05% até 0,26% se comparados àqueles não submetidos ao procedimento, enquanto que para os casos de TCTH alogênicos, a taxa pode oscilar entre 0,1% a 5,5%, sendo que 95% deles são moradores de países em desenvolvimento.^{31,34}

A tabela 1 mostra a incidência da doença em receptores de TCTH nos diversos países, como resultado de uma revisão da literatura científica especializada.³⁰

Tabela 1 – Incidência de TB em receptores de TCTH. Revisão de literatura realizada por Ip, et al.³² (Adaptado de Yuen e Woo³⁰).

Países	Nº estudado	Nº com TB	Frequência de TB (%)
EUA	682	2	0,3
França	550	2	0,4
Reino Unido	1007	3	0,3
Espanha	355	2	0,6
Hong Kong	183	10	5,5
Turquia	185	2	1,1
Arábia Saudita	641	4	0,6
Taiwan	113	1	0,8

Cerca de 80% das infecções pelo MTB em receptores de TCTH é pulmonar, com manifestações clínicas e radiológicas similares às encontradas na população em geral. Portanto, um aspecto importante para o diagnóstico de TB é o índice elevado de suspeita, principalmente nos primeiros quatro meses após TCTH.^{20,30,35,36}

O manejo da reativação da infecção pelo MTB pode ser tormentoso pela possibilidade de hepatotoxicidade dos tuberculostáticos e outras interações medicamentosas. Nos casos de infecção tardia (após 100 dias), onde a presença de DECH crônica favorece a reativação da infecção pela ineficiência do sistema monocítico macrófago, o tratamento da TB pode favorecer o agravamento da DECH, já que as drogas utilizadas podem diminuir os níveis séricos da ciclosporina.^{19,22,27,35,37,38}

Nos Estados Unidos, Roy e Weisdorf²⁹ revisaram os casos de tuberculose que ocorreram em 2241 TCTH realizados entre janeiro de 1974 a dezembro de 1994 na Universidade de Minnesota. A média de tempo de seguimento destes pacientes foi de 4,1 anos (variando de 1-19,8 anos). A presença de infecção por algum tipo de micobactéria esteve presente em 11 receptores de TCTH (0,49%).

Nove casos ocorreram até o D+100 pós-transplante. Dois dos 755 autólogos (0,26%) e sete dos 1486 alogênicos (0,47%) tiveram infecção por micobactéria. Através do diagnóstico por cultura celular, concluiu-se que em dois casos da infecção nos receptores alogênicos aparentados foram por MTB (18,2%), um deles com infecção pulmonar diagnosticada no D+68 e que foi a óbito antes do resultado do diagnóstico e, portanto, não recebeu tratamento. O outro caso teve diagnóstico de tuberculose pleural no pré TCTH, tendo sido tratado e curado. Os demais casos tiveram diagnósticos de outras micobactérias confirmados por cultura. Os pesquisadores observaram aumento na incidência das infecções por micobactérias nos últimos anos naquele país, principalmente em certos centros urbanos, que foi relacionado à epidemia de HIV.²⁹

Os dois casos de TB representaram estimativa aproximada de incidência de 0,1%, que, no entanto, foi dez vezes maior do que a incidência na população em geral (0,01%) na época do estudo. Na década de 1990 a prevalência da TB na população caucasiana americana foi de 0,04%. Concluindo, os autores levantaram a hipótese de que a evolução da doença poderia ser beneficiada com o uso de isoniazida (INH) no período pré-transplante e mantida após o transplante, nos casos que apresentem PT positiva pré-TCTH.²⁹

Na Espanha, onde a TB é endêmica, a incidência em receptores de TCTH foi estimada em torno de 2%, valor consideravelmente alto se comparado a outros países europeus e aos Estados Unidos. A Espanha tem o maior índice da infecção depois de Portugal, com prevalência variando de 25% a 29%, chegando a 56% em adultos com idade igual ou superior a 49 anos. Inquérito realizado em 21 centros de TCTH evidenciou que a tuberculose é uma doença tardia (mediana de 324 dias) pós-transplante, o pulmão é o órgão mais frequentemente acometido, e com alta mortalidade em receptores de transplante alogênico, embora aparentemente tenham tido uma boa resposta ao tratamento.²⁷

Em outras regiões do mundo, tem se observado maior incidência de TB nesses pacientes. Em estudo realizado pela Universidade de Hong Kong, dez de 183 (5,4%) receptores de TCTH alogênico apresentaram diagnóstico de infecção ativa por *Mycobacterium tuberculosis* após o transplante. A média do tempo do início dos sintomas foi de 150 pós TMO (variando de 23 a 550 dias) e o tempo entre os sintomas e a definição do diagnóstico foi entre seis e sete semanas. Todos os diagnósticos foram realizados através de cultura celular. Os fatores de risco significativamente associados ao desenvolvimento de TB foram: uso de irradiação corporal total (RR=4,9; $p<0,05$), transplantes alogênicos, incluindo os não-aparentados (RR=23,7; $p<0,05$) e a presença de DECH crônica (RR=3,6; $p<0,05$).³²

Na Arábia Saudita, onde a incidência anual de tuberculose é de cerca de 16 casos por 100.000 habitantes, Aljurf e cols.²⁰, em estudo conduzido em 1999, evidenciou incidência de 0,6% de tuberculose em receptores de TCTH. Nesse país a incidência de TB é maior em receptores de transplante de órgãos sólidos (3,5%) e em portadores do HIV (4,1%). No referido estudo, o relato de três casos de infecções por *Mycobacterium tuberculosis* evidenciou a dificuldade do diagnóstico precoce, consequência da imunossupressão e da frequente neutropenia, características clínicas que mascaram a resposta febril dificultando o diagnóstico da TB. Em todos os casos o TCTH foi do tipo alogênico aparentado, sem diagnóstico de TB prévia e todos apresentavam GVHD crônica.²⁰

Em estudo retrospectivo realizado em quatro centros de TCTH da Turquia, o diagnóstico de TB foi confirmado em cinco (1,42%) dos 351 transplantes alogênicos aparentados realizados em adultos no período de janeiro a agosto de 1998. Os resultados evidenciaram que a incidência está aumentada se comparada com a da população em geral que é de 35,4 por 100 mil habitantes. Todos os pacientes apresentavam imagens radiológicas normais antes do transplante, o que evidencia a necessidade de exames mais sensíveis para a detecção de TBL. Foi realizado a

PT pré-TCTH em 116 pacientes, sendo que 80 casos (69%) apresentaram nódulo palpável e menor do que 10 mm; 29 casos (25%) apresentaram nódulo entre 11 mm e 15 mm e maior que 15 mm foi notado em sete casos (6%). Entre os cinco infectados por TB, dois não realizaram a PT pré TCTH e nos três restantes, o teste tuberculínico evidenciou nódulo menor que 10 mm (4,6 e 9 mm, respectivamente). Embora sem significância estatística, não houve casos de TB em um dos centros que adotou profilaxia generalizada com INH, com baixo índice de hepatotoxicidade.³⁷ Este estudo evidenciou a necessidade de uma interpretação diferenciada do tamanho do nódulo da PT para imunocomprometidos, sendo considerado positivo o nódulo ≥ 5 mm após 72h.³³

De julho de 2001 a setembro de 2006, em estudo realizado no Paquistão, quatro de 154 receptores de TCTH alogênico tiveram infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (2,6%). As infecções foram diagnosticadas 21, 30, 92 e 241 dias pós-transplante. Um deles foi a óbito cerca de 30 dias após o diagnóstico.²⁸

Recente estudo publicado por pesquisadores de um serviço de hematologia da Alemanha revelou que as complicações infecciosas que acometem o indivíduo pós-TCTH alogênico estão entre as principais causas de óbito, sendo que a possibilidade de reativação da TB é uma das que mais merecem atenção. Para esta população, é necessário o diagnóstico da TBL pré-transplante (recomendação AIII).³⁹

No Brasil, apesar da alta incidência de TB, há poucos relatos de casos ou estudos referentes ao tema em receptores de TCTH. A maioria das publicações locais é referente a transplante de órgãos sólidos.

No Serviço de TMO do Hospital Amaral Carvalho de Jahu, estudo retrospectivo realizado por Machado e cols.⁴⁰, evidenciou três pacientes com história prévia de TB (4 a 20 anos pré-TCTH) que, mesmo sem terem feito uso de profilaxia com INH, não apresentaram reativação da infecção pós-transplante.

Nesse estudo, a revisão de 953 prontuários identificou quatro casos (0,42%) de tuberculose (miliar, pleural, ganglionar e pulmonar) diagnosticados entre o d+45 e o d+1095. Óbito possivelmente relacionado à tuberculose foi observado em um desses casos.⁴⁰

Mais recentemente, Russo e cols.⁴¹ descreveram um caso de pericardite tuberculosa diagnosticada no oitavo dia do transplante, em receptor de TCTH com antecedente epidemiológico de contato recente com familiar com tuberculose pulmonar.

1.5 Limitações atuais e perspectivas no diagnóstico da TBL

1.5.1 Prova Tuberculínica

A prova tuberculínica (PT) trata-se de injeção intradérmica de uma fração de proteína purificada derivada (PPD RT-23) preparada a partir de filtrado de cultura de sete cepas selecionadas do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. A resposta é avaliada após 48 horas a 72 horas, através da medição do diâmetro da induração do local da aplicação. A positividade indica prévia exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* ou a outras micobactérias não tuberculosas. A PT é um dos métodos utilizados para identificação da infecção pregressa pelo MTB em pessoas que não apresentam a doença ativa. De acordo com alguns autores, sua sensibilidade é estimada em 95% e a especificidade em aproximadamente 99%.^{42,43,44}

Entretanto, a PT tem algumas limitações, seus resultados dependem da reatividade imunológica do indivíduo e da interpretação subjetiva do resultado final pelo profissional aplicador do teste. Somam-se a isso outras limitações tais como: necessidade de retorno do paciente para leitura do resultado e resultados falso-

positivos ou falso-negativos, como no caso de indivíduos vacinados como Bacilo Calmette-Guérin (BCG) e os imunocomprometidos, respectivamente.^{18,31,34,39,41,43,45,46,47}

A partir do ano 2000, tem sido investigado o papel de novos métodos de diagnóstico da TBL, principalmente em decorrência de resultados falso-negativos da PT em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou de órgão sólidos. Nesses grupos, a falha na identificação de pacientes sob risco de reativação de TB pode acarretar o adoecimento e, em alguns casos, a morte do paciente por complicações decorrentes da introdução tardia do tratamento.^{39,48,49,50}

1.5.2 Dosagem dos níveis de interferon-gama

Novos ensaios têm sido desenvolvidos para o diagnóstico mais sensível e específico da TBL. Em geral, tais ensaios são baseados na dosagem de níveis de interferon-gama (IFN- γ) liberados no sangue periférico em resposta a estimulação das células T pelos antígenos específicos ESAT-6, CFP-10 e TB 7.7 do *Mycobacterium tuberculosis*.^{17,45,47,49,51,52,53,54,55} Genericamente são conhecidos como “IGRA”, sigla em inglês para “interferon gamma release assay”.

Os testes disponíveis comercialmente utilizam estes antígenos como estímulo para a produção de IFN- γ . O primeiro a ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) era baseado na própria PT (QuantiFERON® – TB test). As dosagens de IFN- γ eram realizadas após a estimulação *in vitro* de amostra de sangue total como PPD e antígenos de controle e utilizava a técnica de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). No entanto, este método também podia resultar em falso-positivo em indivíduos vacinados com o BCG, além de não

distinguir a tuberculose das demais infecções ocasionadas por outras micobactérias. Sendo assim, esta técnica foi logo abandonada.^{51,54,56,57}

Avanços nos estudos do genoma das micobactérias, iniciados ainda na década de 90, resultaram na descoberta de duas proteínas exclusivas da membrana do MTB, propiciando assim, uma segunda geração destes testes. Uma delas é o antígeno target-6 (ESAT-6) e a outra a proteína 10 do filtrado de cultura (CFP-10). Projetou-se então a possibilidade desses antígenos servirem como marcadores específicos para a resposta das células T na infecção por TB⁵⁸. Dada a sua especificidade, observou-se que o teste não é afetado pela vacinação pelo BCG, o qual não possui em sua estrutura genômica tais proteínas.

Comercialmente está disponível o teste QuantiFERON® TB-Gold In-Tube (QFT-GIT, QIAGEN) baseado na técnica de ELISA, o segundo a ser liberado pelo FDA para a utilização *in vitro* no diagnóstico da TBL.^{52,55,57}

Desde seu lançamento, vem aumentando o número de estudos que utilizam os ensaios de detecção de interferon (IGRAs) no diagnóstico da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.⁵³

Em estudo cooperativo entre o Instituto de Pesquisa da Tuberculose e o Hospital Nacional de Tóquio, no Japão, através de pacientes com suspeita de infecção por TB mas não tratados, foi determinada a sensibilidade de testes que dosam níveis de IFN- γ no sangue total, enquanto que a especificidade foi estimada entre indivíduos vacinados por BCG e sem risco de exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*. O estudo demonstrou alta acurácia na detecção da TB ativa usando teste de dosagem de IFN- γ com as proteínas específicas ESAT-6 e CFP-10. Os resultados evidenciaram especificidade de 98% em vacinados por BCG, enquanto que, no mesmo grupo de indivíduos, a PT mostrou especificidade de 35,4%.⁵⁹ Uma conclusão importante obtida por estes autores e sustentada por outros foi que a

utilização da combinação das duas proteínas específicas ao invés de usá-las separadamente aumenta a sensibilidade do teste.^{59,60,61,62,63}

Em receptores de transplante de fígado, Manuel e cols.⁶⁴ compararam a PT com a detecção de interferon-gama no diagnóstico da TBL. Excluindo 11 casos onde o teste de detecção de interferon-gama foi indeterminado, 37 dos 141 pacientes (24,2%) foram positivos pela PT e 34 (22,2%) pela detecção de interferon. A concordância entre os testes foi de 85,1%. Nesse estudo, a vacinação prévia com o BCG, que foi realizada em 82% dos pacientes incluídos, não se associou com resultados discordantes.⁶⁴

Em 2008, Matulis e cols.⁵³, pesquisadores do Departamento de Reumatologia e Imunologia Clínica da Universidade de Bern, na Suíça, com o objetivo de analisar os resultados obtidos com o novo método de dosagem de IFN- γ para identificação de TBL em pacientes imunocomprometidos, portadores de doenças autoimunes, avaliaram prospectivamente 142 indivíduos com doenças reumáticas. Estes resultados foram comparados com a PT. Concluiu-se que os ensaios com IFN- γ tiveram maior relevância na associação com fatores de risco para a ativação da TB do que a metodologia clássica da PT e que por isso a concordância entre as duas metodologias foi baixa.

Em 2007, Burgos e cols.⁵⁵ conduziram a implantação de um programa de *screening* para detecção de TBL e TB em 11 indivíduos adultos, infectados pelo HIV da cidade de Tijuana, no México. O objetivo era a padronização do IGRA, combinando-o com evidências de radiografias e resultados de testes de baciloscopia realizados em três amostras de escarros de cada paciente. A análise dos dados mostrou que, em países com risco médio de infecção por TB, o uso do IGRA com o método de *screening* apresentou custo-benefício satisfatório.⁵⁵

Richeldi e cols.⁴⁶ mostraram o desempenho de testes para detecção da TBL em diferentes grupos de pacientes imunocomprometidos, candidatos a transplante

renal, além de infectados pelo HIV e portadores de doenças hematológicas. Estes pacientes foram submetidos simultaneamente à PT e ao QFT-GIT e os resultados foram comparados. A porcentagem de resultados positivos obtidos pela PT foi menor dos que aqueles obtidos pelo outro método (10,9% vs. 15,1%, respectivamente) e com diferença de positividade significativa entre os grupos, sendo 9,5% entre os infectados por HIV, 29,5% nos portadores de tumores hematológicos e 35,8% nos candidatos ao transplante renal. Diante de tais evidências, concluíram que os testes de detecção de interferon-gama identificaram maior número de pacientes infectados pela TB e por isso, recomendam a substituição do teste clássico da tuberculina pelo QFT-GIT em diferentes grupos de risco, especialmente em indivíduos imunocomprometidos.

No Canadá e Estados Unidos existe também a recomendação de diagnóstico de TBL em imunocomprometidos através de testes de detecção de interferon-gama ao invés da PT, de acordo com manual internacional de prevenção de doenças infecciosas em receptores de transplantes.³³

Os resultados dos estudos sugeriram que a especificidade dos testes sanguíneos baseados na dosagem dos níveis de IFN- γ foi superior a PT, principalmente naqueles casos onde se avaliou a infecção por TB em indivíduos vacinados por BCG, cujos resultados falso-positivos, podem ocasionar o tratamento desnecessário dos mesmos. Já nos imunocomprometidos, recente meta-análise confirmou a excelente especificidade dos testes de detecção de interferon-gama e destacou a escassez de dados na literatura sobre o desempenho dos mesmos nesse grupo de pacientes, assim como em crianças e idosos.⁶⁵

Do exposto acima, conclui-se que os antecedentes epidemiológicos do paciente devem ser investigados pré-TCTH e quando sugestivos de exposição prévia à TB, deve-se considerar o emprego da dosagem de níveis de interferon-gama (recomendação BIII), mesmo existindo evidências da redução da

sensibilidade ao teste por parte desta população específica de imunocomprometidos.^{39,66}

As orientações internacionais de prevenção das complicações infecciosas pós-TCTH, recentemente atualizadas, recomendam:

a) Investigação do receptor e doador sobre TB prévia ou contato com pessoas com TB nos últimos anos,

b) uso de profilaxia para pacientes com exposição recente a pessoas com TB pulmonar ou laríngea, ou com teste de PT ou QFT-GIT positivo independentemente de vacinação prévia com BCG e sem evidência de doença ativa.

1.6 Justificativa do estudo

Em muitos estudos de tuberculose em receptores de TCTH, observam-se definições equivocadas de incidência e frequência, ou prevalência, levando a conclusões errôneas sobre a real incidência de TB nesse grupo de pacientes.^{17,18,27,31,34}

Estudo retrospectivo realizado no Serviço de TCTH do Hospital Amaral Carvalho de Jahu, evidenciou que a TB foi a mais frequente das doenças tropicais negligenciadas, superando os casos de dengue nesses pacientes.⁴⁰ É provável que o número de casos tenha sido subestimado, já que não foi feita ativamente a investigação epidemiológica da TBL pré-TCTH e nem a vigilância de sintomas sugestivos de TB.

É importante citar que o Serviço de TCTH do HAC de Jahu-SP, recebe pacientes de todos os estados brasileiros, incluindo aqueles onde a incidência anual de TB atinge taxas superiores a 65 por 100 mil habitantes, como ocorre nos

estados do RJ e AM, superando a média nacional de 33,6 por 100 mil habitantes. Uma vez que os pacientes permanecem em Jahu nos primeiros três meses do transplante, o acompanhamento clínico é feito amiúde, o que permite a busca clínica de sintomas sugestivos de reativação da TBL e consequentemente o diagnóstico precoce da doença ativa.

Frente a isso, propusemos o presente estudo para determinar a frequência de TBL pré-TCTH e prospectivamente determinar de forma mais acurada a incidência da TB, bem como a morbidade e a mortalidade da doença em receptores de TCTH.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

- a) Determinar na entrevista pré-transplante, a frequência de receptores e doadores com antecedentes epidemiológicos de TB e caracterizar o tipo de exposição;
- b) determinar a prevalência de TBL em candidatos a TCTH e seus respectivos doadores, e em pacientes com DECH crônica;
- c) comparar a PT com o teste de detecção de interferon-gama no diagnóstico da TBL no período pré-transplante;
- d) Determinar a incidência de tuberculose ativa em duas coortes de receptores de TCTH alogênicos durante seguimento por 18 meses.

3 Métodos

3 MÉTODOS

3.1 População estudada

Foram acompanhadas duas coortes de pacientes, a saber:

a) Coorte 1 - receptores de TCTH alogênicos incluídos desde o período pré-TCTH, para determinar a prevalência de TBL em candidatos a TCTH e a incidência de TB ativa;

b) Coorte 2 – receptores de TCTH alogênicos com DECH crônica em qualquer período pós-transplante, já em seguimento ambulatorial no Hospital Amaral Carvalho, para avaliar a ocorrência de TB ativa em pacientes com DECH crônica, uma vez que a DECH crônica é um dos fatores de risco para TB tardia nesses pacientes.

Foram excluídas as crianças abaixo de três anos de idade (onde é esperada uma maior interferência da vacinação do BCG na avaliação da PT), e os pacientes com diagnóstico de TB ativa na avaliação pré-transplante.

3.2 Desenho do estudo

Estudo prospectivo, tipo coorte. Após assinatura do TCLE, os candidatos a TCTH da coorte 1 e respectivos doadores foram submetidos a entrevista para caracterização do risco epidemiológico de TB (Apêndice C). A seguir foi feita a prova tuberculínica em candidatos e doadores, e a coleta de sangue para a detecção de interferon-gama (só em candidatos a TCTH). À medida que retornavam para suas consultas pré-agendadas no ambulatório do Serviço de TCTH, os receptores de TCTH com DECH crônica (coorte 2) foram convidados a

participar do estudo e incluídos após assinatura do TCLE. A seguir foi feita a prova tuberculínica e a coleta de sangue para a detecção de interferon-gama.

3.3 Investigação diagnóstica de TB pré-inclusão

Nos pacientes identificados como de alto risco de TBL foi feita avaliação clínica dirigida, tomografia de tórax, coleta de escarros e história de tosse persistente, urina tipo I e outros, se necessário, de acordo com achados do exame físico. Foram considerados de alto risco para TBL os pacientes com qualquer um dos critérios descritos abaixo:

- a) contato prévio com portadores de TB;
- b) história prévia de tuberculose latente ou ativa;
- c) achados radiológicos consistentes com TB prévia (RX);
- d) exposição ocupacional, ou institucional;
- e) PT e/ou QFT-GIT positivos ou discordantes;
- f) QFT-GIT indeterminado;
- g) estadia prolongada em regiões com maior incidência da doença (RJ, AM, PE, PA, CE, RS, BA, MA, AC, AP, AL, SP, MS, ES, MT, PI).

3.4 Investigação diagnóstica de TB pós-inclusão

Duas estratégias foram utilizadas para detecção de casos de TB durante o seguimento clínico de 18 meses: busca ativa de TB de acordo com definição de caso e coletas periódicas de escarro (TB pulmonar).

3.4.1 Definição de caso de TB (busca ativa)

A investigação diagnóstica da tuberculose foi feita de acordo com a seguinte definição de caso, independentemente da presença de febre:

- a) quadro respiratório com tosse persistente (duas ou mais semanas), com pesquisa negativa de vírus respiratórios e não responsivo a antibióticos, ou
- b) imagem radiológica mostrando infiltrado pulmonar em região apical do lobo superior ou parte superior do lobo inferior, ou com aspecto de disseminação hematogênica (TB miliar), ou
- c) aparecimento de derrames pleurais e/ou pericárdicos, ascite ou
- d) aumento de linfonodos, excluída possibilidade de outras infecções ou doença oncohematológica, ou
- e) hematúria persistente, sem causa determinada
- f) lesões cutâneas (eritema nodoso, lesões nodulares).

Após o quarto mês do transplante, caso o paciente tivesse retornado à sua cidade de origem, a busca de sintomas possivelmente associados ao diagnóstico de TB foi feita quinzenalmente por telefone, por profissional de enfermagem, de acordo com ficha clínica específica (Apêndice D).

3.4.2 Coletas periódicas de escarro

As coletas foram programadas a cada dois meses para todos os pacientes incluídos nas duas coortes. Tal estratégia foi adotada na tentativa de identificar precocemente casos de TB pulmonar em pacientes assintomáticos.

3.5 Diagnóstico de tuberculose latente (TBL)

O diagnóstico da TBL foi feito no período pré-transplante pela positividade da PT e/ou detecção de interferon-gama em amostras de sangue de candidatos a TCTH. A PT foi realizada com PT RT 23 e a leitura após 72 horas. Para os pacientes (candidatos e receptores da coorte 2) foram consideradas positivas as provas tuberculínicas com induração ≥ 5 mm. Para os doadores, o PT foi considerado positivo quando ≥ 10 mm.⁶⁷

A detecção de interferon-gama foi feita com o kit QuantiFERON® TB-Gold In-Tube (QFT-GIT, QIAGEN), de acordo com as instruções do fabricante. Tanto a PT quanto o QFT-GIT foram realizados no Laboratório de Citoquímica da Fundação Dr. Amaral Carvalho de Jahu/SP.

Na coorte 1, os pacientes identificados com o TBL (PT e/ou QFT-GIT positivos) receberam isoniazida profilática por nove meses, na dose de 5 a 10mg/Kg/peso/dia (máximo de 300mg/dia). Pacientes da coorte 2 com diagnóstico de TBL não receberam profilaxia e foram apenas acompanhados clinicamente segundo algoritmo de vigilância do estudo. Atualmente, não há recomendação oficial de profilaxia para pacientes com DECH crônica.

3.6 Diagnóstico de tuberculose ativa

As amostras de escarro, secreções respiratórias, urina e líquidos pleurais e pericárdicos foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz de Bauru-SP, para pesquisa de BAAR e cultivo, de acordo com metodologia clássica. Uma alíquota de cada uma destas amostras foi estocada a -80°C para posterior processamento por PCR. A extração de DNA foi feita com o kit EliGene® MTB Isolation Kit e a detecção

de MTB por PCR em tempo real foi feita através do kit para detecção de *Mycobacterium tuberculosis* (Nanogen, Inc, San Diego, CA). O diagnóstico molecular da TB foi feito no Laboratório de Biologia Molecular da Fundação Amaral Carvalho.

3.7 Análise estatística

A concordância entre os resultados da PT e o QFT-GIT foi avaliada pelo índice kappa, onde valores de $> 0,80$ foram considerados como concordância quase perfeita, de 0,6 a 0,79 como concordância substancial, de 0,4 a 0,59 como concordância moderada, de 0,2 a 0,39 como concordância fraca, e $< 0,2$ como concordância pobre.⁶⁸

A incidência cumulativa de TB foi calculada utilizando-se o pacote estatístico S-Plus versão 8.1. Modelo de regressão logística foi utilizado para avaliação das variáveis independentes associadas como diagnóstico de TBL na entrevista de antecedentes epidemiológicos. As análises foram feitas utilizando-se o programa estatístico SPSS (SPSS versão 15.0, Chicago, IL) e o valor de $p \leq 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

4 Resultados

4 RESULTADOS

De 28 de fevereiro de 2011 a 19 de março de 2012, 145 candidatos a TCTH foram atendidos pelo Serviço de TCTH da Fundação Hospital Amaral Carvalho de Jahu. Doze não assinaram o TCLE, portanto 133 foram incluídos na coorte 1. Cinquenta pacientes (37,6%) eram do sexo feminino e 83 (62,4%) do sexo masculino. A mediana de idade no momento do TCTH foi de 32,5 anos, variando de seis a 64 anos de idade.

No mesmo período, 62 pacientes com DECH crônica estavam em seguimento no ambulatório do TMO. Quatro não aceitaram participar do estudo, portanto, foram incluídos 58 pacientes na coorte 2. A mediana de tempo de seguimento pós-transplante destes pacientes era de 558 dias, variando de 162 a 3.113 dias. Vinte e quatro pacientes (41,4%) eram do sexo feminino e 34 (58,6%) do sexo masculino. A mediana de idade no momento da inclusão foi de 40 anos, variando de seis a 65 anos de idade.

Os demais resultados estão descritos abaixo, de acordo com os objetivos do estudo.

4.1 Determinar na entrevista pré-TCTH, a frequência de receptores e doadores com antecedentes epidemiológicos de TB e caracterizar o tipo de exposição.

Coorte1: Dos 133 candidatos a TCTH que assinaram o TCLE e responderam ao questionário epidemiológico para avaliação da TBL, 110 (90,2%) informaram ter recebido BCG, quatro (3%) negaram ter sido vacinados e nove (6,8%) não souberam informar. Foi examinada a cicatriz do BCG em 132 dos entrevistados. Em 114 (86,4%) a cicatriz era bem visível e em 18 (13,6%) não

estava presente. Nenhum candidato a TCTH relatou TB no passado, mas 15 (11,3%) relataram caso de TB na família, sendo que cinco (3,8%) relataram ter cuidado destas pessoas com TB. Trinta e três candidatos ao TCTH (24,8%) relataram conhecer pessoas com tuberculose. Nenhuma destas variáveis se associou à presença de TB latente (PT positiva).

Doadores: No mesmo período, foram entrevistados 93 doadores da coorte 1. Oitenta e um (87,1%) informaram ter recebido BCG, quatro (4,3%) negaram ter sido vacinados e oito (8,6%) não souberam informar. A cicatriz foi examinada em 92 deles, sendo que em 15 (16,3%) ela não estava presente e em 77 (83,7%) era bem visível. Nestes 92 doadores, três (3,3%) relataram TB no passado, todos tratados e curados; nove (9,8%) relataram caso de TB na família; 19 doadores (20,7%) relataram conhecer pessoas com TB. Nenhuma destas variáveis se associou à presença de TBL (PT positiva).

Coorte 2: Foram entrevistados 58 receptores de TCTH com DECH crônica. Na entrevista epidemiológica, 53 (91,4%) informaram ter recebido BCG, 2 (3,4%) negaram ter sido vacinados e três (5,2%) não souberam informar. Foi examinada a cicatriz do BCG nos 58 entrevistados. Em 47 (81%) a cicatriz era bem visível e em 11 (19%) não estava presente. Dois pacientes (3,4%) relataram TB antes do TCTH, e 15 (25,9%) relataram caso de TB na família. Quatro pacientes (6,9%) relataram ter cuidado de pessoas com TB e 26 (44,8%) relataram conhecer pessoas com tuberculose. Vacinação pelo BCG ($p < 0,0001$; RR = 0,020; IC = 0,001-0,591) e presença de cicatriz no braço ($p = 0,033$; RR = 0,25; IC = 0,092-0,68) se associaram de forma inversa à positividade da PT. TB prévia foi o melhor marcador de TB latente (PT positiva). PT positiva foi observado em 50% dos pacientes com TB prévia e em apenas 3,6% dos pacientes sem passado de tuberculose ($p = 0,004$).

4.2 Determinar a prevalência de TBL em candidatos a TCTH e seus respectivos doadores, e em pacientes com DECH crônica

Doadores: Dos 133 transplantes incluídos no estudo, 37 foram não aparentados (27,8%), portanto sem doadores participando do estudo. Em cinco doadores (3,8%) a PT não foi realizada; portanto foram analisados 91 doadores. Dez dos 91 doadores (11%) apresentaram PT ≥ 10 mm; 66 apresentaram PT sem induração (72,5%) e os 15 restantes apresentaram PT entre 2 e 8 mm (16,5%). Portanto, a prevalência de TBL latente avaliada pela PT foi de 11% entre os doadores de TCTH. A tabela 2 mostra o resultado da PT nos doadores de TCTH incluídos no estudo.

Tabela 2 – Distribuição da positividade da PT em doadores de TCTH (n=91).

PT em mm	Frequência	%	Resultado
0,0	66	72,5	Negativo
2,0	3	3,3	Negativo
3,0	2	2,2	Negativo
4,0	1	1,1	Negativo
5,0	5	5,5	Negativo
6,0	1	1,1	Negativo
6,5	1	1,1	Negativo
8,0	2	2,2	Negativo
10,0	2	2,2	Positivo
11,0	2	2,2	Positivo
11,0	2	2,2	Positivo
17,0	1	1,1	Positivo
18,0	1	1,1	Positivo
20,0	2	2,2	Positivo

Coorte 1: Dos 133 pacientes da coorte 1, quatro (3%) não fizeram a PT. Dos 119 restantes, 110 apresentaram PT sem induração (93%), 3 (2,3%) apresentaram PT entre 2 e 4 mm e seis (4,7%) apresentaram PT $\geq$ 5 mm. Portanto, a prevalência de TBL avaliada pela PT em candidatos a TCTH foi de 4,7% na presente série. A distribuição das frequências de positividade da PT na coorte 1 está descrita na tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição da positividade da PT na coorte 1 (n=129).

PT em mm	Frequência	%	Resultado
0	110	93,0	Negativo
2	2	1,6	Negativo
4	1	0,8	Negativo
5	3	2,3	Positivo
8	1	0,8	Positivo
10	1	0,8	Positivo
17	1	0,8	Positivo

Coorte 2: Dos 58 incluídos, 57 realizaram a PT, que foi de zero mm em 53 pacientes (93%). Nos demais, a induração variou de 2 a 20 mm. Três pacientes apresentaram PT $\geq$ 5 mm; desta forma a prevalência de TB latente avaliada pela PT foi de 5,3%. A tabela 4 mostra a distribuição das frequências de positividade da PT na coorte 2.

Tabela 4 - Distribuição da positividade da PT na coorte 2 (n=57)

PT em mm	Frequência	%	Resultado
0	53	93	Negativo
2	1	1,8	Negativo
11	1	1,8	Positivo
13	1	1,8	Positivo
20	1	1,8	Positivo

4.3 Comparação da prova tuberculínica com o teste de detecção de interferon-gama no diagnóstico da TBL no período pré-transplante

A comparação entre as duas técnicas no diagnóstico da TBL foi realizada nas duas coortes de receptores de TCTH. Não foi feito QFT-GIT nos doadores de TCTH. Para determinar a concordância entre as técnicas foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Kappa, cujo resultado foi analisado conforme quadro 1.

Valores de Kappa	Interpretação
< 0	Sem concordância
0 – 0.19	Concordância pobre
0.20 – 0.39	Concordância fraca
0.40 – 0.59	Concordância moderada
0.60 – 0.79	Concordância substancial
0.80 – 1.00	Concordância quase perfeita

Quadro 1 – Índice Kappa e as respectivas interpretações de concordância.

Coorte 1: Na coorte de inclusão pré-transplante, 119 pacientes realizaram o QFT-GIT. Destes, 117 apresentaram resultado negativo, nove apresentaram resultado positivo e em três pacientes o resultado foi indeterminado de acordo com os parâmetros do teste. Os resultados indeterminados em geral são decorrentes de baixa contagem de linfócitos ou de função deficiente dos mesmos.

Para a comparação entre as técnicas, os casos indeterminados foram excluídos da análise, bem como os casos onde uma das técnicas não foi realizada. Assim, foram comparados os resultados de 126 pacientes que realizaram as duas técnicas. A tabela 5 mostra a concordância entre as duas técnicas e o coeficiente de correlação de Kappa na coorte 1.

Tabela 5 – Comparação dos resultados da PT *versus* QFT-GIT na coorte 1 (n=126).

PT	QTF-GIT (%)		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	04(44,4)	02(1,7)	06(4,8)
Negativo	05(55,6)	115(98,3)	120(95,2)
Total(%)	09(100)	117(100)	126(100)

(p < 0,0001; Kappa = 0,50)

A concordância entre as técnicas foi moderada. Considerando a PT como padrão ouro no diagnóstico da TB latente, a sensibilidade do QTF-GIT foi de 66,6%, a especificidade foi de 95,8% e os valores preditivos positivos e negativo foram 44,4% e 98,3%, respectivamente. Considerando o QTF-GIT como padrão-ouro, a sensibilidade da PT foi de 44,4%, a especificidade foi de 95,8% e os valores preditivo positivo e negativo foram 66,6% e 95,8%, respectivamente.

Coorte 2: Dos 58 pacientes incluídos na coorte de pacientes com DECH crônica, 49 realizaram o QTF-GIT. Destes, 43 apresentaram resultado negativo (87,8%) e seis foram positivos (11,2%). Não houve resultados indeterminados neste grupo. A tabela 6 mostra a concordância entre as duas técnicas e o coeficiente de correlação de Kappa na coorte 2.

Tabela 6 – Comparação dos resultados da PT *versus* QTF-GIT na coorte 2 (n=49).

PT	QTF-GIT		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	03(50)	0(0)	03(6,1)
Negativo	03(50)	43(100)	46(93,9)
Total(%)	06(100)	43(100)	49(100)
(p < 0,0001; Kappa = 0,64)			

Nesta coorte, a concordância entre as técnicas foi substancial. Considerando a PT como padrão ouro no diagnóstico da TBL, a sensibilidade do QTF-GIT foi de 100%, a especificidade foi de 93,5% e os valores preditivos positivo e negativo foram 50% e 100%, respectivamente. Considerando o QTF-GIT como padrão-ouro, a sensibilidade da PT foi de 50%, a especificidade foi de 100% e os valores preditivos positivo e negativo foram 100% e 93,5%, respectivamente.

4.4 Incidência de tuberculose ativa em duas coortes de receptores de TCTH alogênicos durante seguimento por 18 meses

Duas estratégias foram propostas para o diagnóstico da TB ativa: vigilância de sintomas e coleta de acordo com definição de caso suspeito, e coletas bimensais em receptores assintomáticos. No total foram coletadas 303 amostras (300 de escarro, uma de aspirado endotraqueal, uma de derrame pleural e uma de aspirado brônquico), referentes a 108 pacientes.

De acordo com o desenho do estudo, os pacientes que apresentaram resultados positivos na PT e/ou no QTF-GIT foram considerados como portadores de TBL. Isoniazida profilática por nove meses foi introduzida em todos os pacientes identificados com o TBL no período pré-transplante, conforme recomendação atual.⁶⁷ Portanto, apenas os pacientes da coorte 1 com TBL receberam profilaxia. De modo geral, a droga foi bem tolerada e não houve alterações de provas de função hepática. Nenhum caso de TB foi identificado durante o seguimento dos pacientes da coorte 1.

Na coorte 2, como não existe recomendação específica de profilaxia para portadores de DECH crônica com TBL, estes pacientes foram acompanhados com o mesmo algoritmo de vigilância de sintomas da coorte 1, mas não receberam profilaxia com isoniazida. Na coorte de DECH crônica, dois casos de tuberculose foram diagnosticados durante o estudo. A incidência cumulativa de tuberculose na coorte 2 foi de 3% (S-Plus versão 8.1), ou seja, 89,3 vezes maior do que a média nacional (33,6/100.000 habitantes).

Em uma paciente com DECH de pulmão e piora progressiva do quadro, o diagnóstico de TB foi feito dias após a inclusão no estudo. No outro paciente, também com DECH crônica de pulmão, e que vinha utilizando corticóide inalatório de forma contínua, o diagnóstico foi feito após piora progressiva e insidiosa do quadro com febre, emagrecimento e tosse persistente.

Na vigilância bimensal de receptores assintomáticos não houve diagnóstico de TB nas amostras coletadas. Porém, outras micobactérias foram identificadas: *M. gordonae* (dois casos), *M. fortuitum* (dois casos), *M. chelonae* (um caso) e dois casos de micobactéria acromógena de crescimento rápido. Nenhum paciente foi tratado e evoluíram bem; portanto, estas culturas positivas foram consideradas como colonização ou contaminantes.

Os achados clínicos dos dois casos de TB diagnosticados na coorte 2 do presente estudo estão descritos no Apêndice A.

5 Discussão

5 DISCUSSÃO

5.1 Prevalência de TBL de acordo com a PT

A PT, até recentemente a metodologia mais utilizada para avaliar a TBL, foi empregada para comparar a prevalência da forma latente entre indivíduos saudáveis e candidatos a transplante. Na admissão ao transplante, não houve diferença significativa na prevalência de TBL tanto em candidatos ao TCTH (4,7%) como em seus respectivos doadores (11%, $p = 0,075$). Esses resultados foram inferiores do que normalmente encontramos no Brasil e em outros países com moderada ou alta taxa de endemicidade para a TB, tanto em imunocompetentes quanto em indivíduos imunocomprometidos.

Em pacientes com artrite reumatoide ativa, no estado de Pernambuco, nordeste do Brasil, Marques e cols, encontraram índices de 14,6% e 33,3% de positividade pela PT em casos de artrite reumatoide e controles saudáveis, respectivamente (índices três vezes maiores do que observado no presente estudo)

⁶⁹.

Outros autores encontraram 22,2% de PT positiva em doentes renais crônicos submetidos à hemodiálise no sudeste do Brasil.⁷⁰

Em receptores de TCTH da Turquia, onde a vacinação com BCG também é recomendada na infância, Tavit e cols. observaram 23% de positividade da PT dentre 26 receptores de TCTH, bem como em seus doadores antes do transplante⁷¹.

Essas diferenças podem ser explicadas pela ampla gama de índices de prevalência de TB de acordo com a região do Brasil e do mundo, bem como pelas diferenças nas condições de imunossupressão dos pacientes nos estudos mencionados.

5.2 Comparação entre a PT e o QFT-GIT no presente estudo

Comparamos o diagnóstico de TBL através de duas metodologias distintas: PT e QFT-GIT. Avaliamos de forma prospectiva a prevalência de TBL em duas coortes de receptores de TCTH e o desenvolvimento de TB ativa durante o seguimento. Poucos estudos têm feito esta comparação no cenário do TCTH.

No presente estudo, os candidatos ao TCTH apresentaram 4,7% e 7,1% de positivities na PT e no QFT-GIT, respectivamente, enquanto os receptores com DECH crônica apresentaram 5,3% e 11,5% de positividade no PT e no QFT-GIT, respectivamente. Essas taxas foram menores do que previamente reportados por outros autores, mas a comparação entre as técnicas mostrou concordância substancial entre elas ($k = 0,60$). Considerando ambos os testes, a prevalência de TBL foi de 8,7% nos candidatos ao TCTH e 11,5% nos receptores com DECH crônica. Outro estudo com vários grupos de risco encontrou em candidatos a TCTH concordância de 86,8% entre os testes, ou seja, concordância moderada ($k=0,53$).⁷²

Em receptores de transplante de fígado, foi observada alta prevalência de TBL quando detectada por PT (24,2%) e por QFT (22,2%), mas com similar concordância entre os testes ($k = 0,60$).⁶⁴

No cenário de transplante renal, estudos indicam que pode ser utilizado o IGRA, embora a concordância entre ele e a PT seja moderada. Notavelmente, recente estudo prospectivo na Coreia do Sul, mostrou que quatro dos 272 candidatos ao transplante renal com PT negativas desenvolveram TB pós-transplante. Todos os quatro tinham testes IGRA positivos.⁷³

Em outro estudo incluindo diferentes grupos de imunocomprometidos, foi detectada inferior positividade da PT em relação ao QFT (10,9% e 15,1%, respectivamente). Entretanto, os autores observaram que a positividade dos testes

variou significativamente entre os grupos. Número significativamente menor de pessoas infectadas pelo HIV (9,5%) tiveram testes positivos, pelo menos em comparação com candidatos a transplante hepático (35,8%) e pacientes com neoplasias hematológicas (29,5%).⁷⁴ Estes dados corroboram os estudos de Weinfurter e cols⁷², que concluíram que tanto a PT quanto o QFT-GIT não são sensíveis para os pacientes HIV positivos, apresentando, em ambos os testes, resultados falso-negativos, além disso, foram relacionados aos resultados indeterminados do QFT-GIT, pois houve significativa diferença na contagem de células CD4+, fato que não ocorreu com os resultados da PT e/ou QFT-GIT negativos ou positivos.

Bartalesi e cols⁷⁴ testaram a PT e o QFT-GIT como *screening* para detecção da TBL em 398 pacientes com doenças inflamatórias auto-imunes. Foram investigados alguns fatores de risco para TBL: nascer ou residir por seis meses ou mais em países com alta prevalência de TB (>20 casos por 100.000 habitantes); história de TB em casa e trabalhadores da saúde que tratam de pacientes com a doença, e outros relacionados ao risco de progressão para TB ativa: achados radiográficos sugestivos, ser HIV positivo, presença de comorbidades (diabetes mellitus, falência renal crônica, neoplasia ou doença hematológica), terapia prolongada com corticoide (>4semanas) ou outra terapia imunossupressiva. Estes autores encontraram resultados indeterminados como QFT-GIT em cinco (1,2%) dos 398 sujeitos e estes foram excluídos do estudo. A população, com 393 pacientes, foi caracterizada com idade mediada elevada (54 anos), baixa prevalência de BCG (4,1%) e número baixo (4,6%) de sujeitos provenientes de regiões com alta endemicidade de TB. Nenhum era portador de TB ativa. Entre os 393, a PT foi positiva em 74 casos (18,8%) e o QFT-GIT em 52 (13%). Comparando as duas metodologias obteve-se: 35 casos (8,9%) discordantes com PT positiva e QFT-GIT negativo e 13 (3,3%) com PT negativa e QFT-GIT positivo.

Dois fatores foram avaliados para entender o impacto da discordância, entre eles: a história prévia de vacinação com a BCG foi associada com a discordância PT positiva/QFT-GIT negativo ($p = 0.004$), enquanto que o uso de inibidores de TNF- α foram associados com os resultados PT negativa/QFT-GIT positivo ($p = 0.03$). Foi observada boa concordância entre os testes e concluíram que não existe padrão ouro para a detecção de TBL, por isso se torna tão difícil estabelecer valores para sensibilidade e especificidade dos possíveis métodos de diagnóstico.

No cenário do TCTH, poucos estudos compararam a PT com o QFT para determinar a prevalência de TBL antes do TCTH^{74,75} e os achados foram inconclusivos.⁷⁶ Poucos também são os relatos de TB em pacientes que vivem em regiões de alta endemicidade da doença, sendo que alguns estudos relatam frequências que variam entre <1% a 5,5%,⁷⁴ chegando a 16% no Paquistão de acordo com pesquisa recente.⁴¹

Entre 244 receptores alogênicos e autólogos, foi observada positividade de 15% para a PT e 16% para o QFT-GIT ($p = 0,9$). A concordância entre os testes foi pobre ($k = 0,08$). Além disso, os autores encontraram, por análise univariada, 14% de resultados indeterminados como QFT-GIT, significativamente associado ao TCTH autólogo e a doenças subjacentes como leucemia mieloide aguda e mieloma múltiplo.⁷⁷

Em comparação com este último estudo, nós observamos menor prevalência de TBL (até 11,5%), menos resultados indeterminados (2,4%) pelo QFT-GIT e melhor concordância entre ambos os testes.

Intensidade de imunossupressão e vacinação prévia com BCG, concomitante ao uso do *IGRA*, pode resultar em diagnósticos falso-negativo e indeterminado.⁷⁸ Como consequência, a sensibilidade do *IGRA* varia entre estudos dependendo do nível e modo de imunossupressão.^{75,76,78}

Baseado em publicações de meta-análises,^{79,80} o IGRA tem aproximadamente 95% de especificidade para o diagnóstico de TBL em cenários de baixa incidência de TB e a especificidade não é afetada pela vacina da BCG. A especificidade da PT é similarmente elevada na população não vacinada (97%). Entre a população que recebe a BCG, a especificidade é bem menor (aproximadamente 60%) e variável, dependendo de quando e quanto a BCG é administrada.^{81,82} Nossos resultados mostraram que não houve relação entre a vacinação com a BCG e a presença de TBL, ou seja, PT positiva.

Já em estudo realizado na Arábia Saudita, país como o Brasil, onde as crianças recebem obrigatoriamente a vacina da BCG ao nascimento, os pesquisadores usaram como critério de exclusão as crianças menores de cinco anos de idade, ao compararem a PT com QFT-GIT para diagnóstico de TBL da população saudita em geral, pois relataram que em resultados anteriores, foi comprovada a sensibilidade temporária à PT quando vacinados com a BCG.⁷

A tuberculose requer suspeita clínica por apresentar, em muitos casos, sintomas não específicos e, por isso, o diagnóstico se torna mais difícil. Além disso, por se tratar de fenômeno epidemiológico, o primeiro passo é avaliar os fatores de risco para aquisição de TBL e depois, avaliar os riscos de progressão para a doença ativa.

O Brasil apresenta endemicidade intermediária da doença e esta taxa pode estar subestimada em decorrência da falta de notificação em algumas regiões do país), fato que se soma à condição imunológica dos pacientes deste estudo.

Nossos achados apoiam a conclusão de que o QFT-GIT apresenta vantagem sobre o PT no cenário dos imunocomprometidos, no entanto, são necessários mais estudos. É fundamental que se use método apropriado para o diagnóstico da TBL para tratar o paciente com alto risco de progressão para a doença, ainda que não haja o teste padrão ouro para isso. A cada estudo, o IGRA

tem recebido maior atenção como alternativa para o PT, permanecendo, seus resultados, variáveis em cada um deles, mas sempre superiores ao PT.

A escolha do melhor teste para detectar TBL em candidatos e receptores de TCTH não é clara, assim como é desconhecido o valor preditivo de se desenvolver TB ativa neste cenário e varia de acordo com a prevalência de TB. Em geral, nem o IGRA e nem a PT apresenta acurácia para prever a doença ativa (nível B de evidência). Até que mais dados sejam revelados, a escolha deve ser baseada na especificidade relativa nas diferentes regiões de prevalência.⁷⁶

Desta forma, nossos resultados estão em concordância com Bumbacea e cols¹¹⁷⁶, pois ao considerarmos a PT como padrão ouro no diagnóstico da TBL, na coorte dos candidatos ao TCTH, a sensibilidade do QFT-GIT foi de 66,6% e especificidade foi de 95%. Na coorte da DECH crônica, a sensibilidade e especificidade do QFT-GIT foi de 100% e 93,5%, respectivamente. Quando consideramos o QFT-GIT como padrão ouro obtivemos na coorte 1, sensibilidade e especificidade da PT foi de 44,4% e 95,8%, respectivamente. Já na coorte 2, encontramos 50% de sensibilidade e 100% de especificidade. Quando comparamos nossos dados com estudos recentes, encontramos alto grau de heterogeneidade entre eles. Num estudo realizado em países em desenvolvimento, a sensibilidade do QFT-GIT foi de 74,3%, em contraste, outro levantamento feito em países desenvolvidos, encontrou sensibilidade deste teste de 84,5% (a heterogeneidade entre eles foi considerada moderada).⁶⁷

Com relação à tuberculose, nossos dados sugerem que a definição de caso suspeito (febre, tosse persistente por mais de duas semanas, etc.), amplamente utilizada para a população geral, é também robusta para identificação de casos de TB em receptores de TCTH. Nosso estudo demonstrou ainda que é desnecessária a vigilância de TB com coleta periódica de amostras em pacientes

assintomáticos, uma vez que nenhuma amostra foi positiva para o *Mycobacterium tuberculosis*.

Outro achado interessante foi o fato de não detectarmos casos de TB na coorte 1, onde foi utilizada profilaxia nos receptores identificados com TBL pré-TCTH. Já na coorte 2, sem uso de profilaxia, o achado de incidência cumulativa de 3% apontou valor quase 90 vezes maior do que encontrado na população brasileira em geral. Embora o uso ou não de profilaxia não tenha sido comparado nas duas coortes, nossos resultados sugerem que pacientes com TBL e DECH crônica podem também se beneficiar com o uso de isoniazida profilática.

Em estudo realizado com pacientes espanhóis, submetidos ao TCTH, a incidência de infecção por TB pós-transplante atingiu o surpreendente valor de 135/100.000 habitantes/ano, quando a incidência da doença na população em geral daquele país é de 38/100.000 habitantes/ano.²⁷

Incidência similar ao presente estudo, de 5,5% de TB, foi encontrada por Ip e colaboradores (Ip MS 1998) em população submetida ao TCTH em país com alta endemicidade de TB, como Hong Kong. Em estudo prospectivo, realizado em Taiwan, pesquisadores relataram incidência de TB no cenário do TCTH como sendo 13,1 vezes maior do que na população chinesa em geral.⁸³

Em resumo, tanto PT quanto IGRA são testes aceitos, mas imperfeitos para o diagnóstico da TBL, com vantagens e desvantagens. A PT mede a resposta de hipersensibilidade tardia a um derivado de proteína purificada (PPD) de mais de 200 antígenos do MTB, por isso apresenta baixa especificidade e baixa sensibilidade. Além da possibilidade de ocorrência de resultados falso-positivos e a exposição a micobactérias não causadoras da tuberculose. Outro aspecto desvantajoso à PT é o incômodo de tempo com retorno do paciente para a leitura.

Já o QFT-GIT realiza a quantificação *in vitro* da resposta imune celular pela detecção de interferon gama, citocina liberada pelos linfócitos T sensibilizados pelo

estímulo com antígenos específicos do MTB, resultando em dados mais sensíveis e específicos na detecção da TBL. São fáceis de padronizar e implementar em laboratórios, no entanto, requer cuidados na realização das etapas (inclusive na coleta de sangue do paciente), pois trata-se de técnica enzimática (ELISA), o que requer especialidade e formação na área, além de ter que contar com equipamentos próprios para tal técnica.

A realização através do QFT-GIT não expõe diretamente o paciente ao antígeno e permite inclusão de controles positivo e negativo. Normalmente o resultado está disponível em 24 horas, ao contrário da PT que necessita de espera de até 96 horas para conhecimento do resultado. Quanto aos custos de ambos os procedimentos, a PT leva vantagem ao ser comparada com o QFT-GIT, pois este apresenta um custo estimado de dez vezes a mais que o gasto estimado por paciente com a aplicação da PT (2 US\$/paciente e 20 US\$/paciente).⁸⁴

Da mesma forma em que ocorre com a PT, os testes IGRA não informam se o paciente está doente ou se foi apenas infectado.

Há situações nas quais nenhum dos testes é absolutamente adequado (por exemplo, no diagnóstico de TB ativa em adultos) e em situações em que ambos podem ser necessários para detectar infecção com MTB (por exemplo, populações de imunocomprometidos) e há situações em que um teste pode ser preferível a outro, como por exemplo, prefere-se o IGRA em relação a PT em populações em que a BCG é dada após a infância. Em contraste, a PT pode ter preferência sobre o IGRA em estudos feitos com trabalhadores da área da saúde, mas ambos os testes possuem desafios de reprodutibilidade.⁷⁵

6 Conclusão

6 Conclusão

Em conclusão, nosso estudo mostrou que, mesmo com resultados positivos dos dois testes de diagnóstico de TBL apresentando boa concordância, o acordo global entre eles em diversos estudos é pobre, independentemente da vacinação pelo BCG. Por isso, são necessários outros estudos sobre o tema para nos auxiliar na escolha do melhor método diagnóstico, de forma a nos explicar as diferenças de desempenho em diferentes cenários populacionais. Desta forma, recomenda-se avaliar o paciente por diversos aspectos clínicos, além dos laboratoriais e que em países com índice acima da média global de prevalência de TB, como é o caso do Brasil, o fator suspeita, aliado às imagens radiológicas e aos dados epidemiológicos, norteiam o caminho mais seguro para se detectar TBL em candidatos e receptores de TCTH.

7 Finanziamento

7 FINANCIAMENTO

Este trabalho foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) [Processo nº 2010/08816-1 para Clarisse Martins Machado].

Referências

REFERÊNCIAS

1. Ruffino-Netto A. Tuberculosis in Brazil: general information and news perspectives. *Inf Epidemiol Sus.* 2001;10(3):129-38.
2. Hijjar MA, Gerhardt G, Teixeira GM, Procópio MJ. Retrospect of tuberculosis control in Brazil. *Rev Saúde Públ.* 2007;41(1 Suppl):50-8.
3. ONU. Notícias e Mídia. OMS: 9,6 milhões de casos e 1,5 milhão de mortes por tuberculose em 2016 [internet]. Published online: 24 Mar 2015. [acessado em 24 de setembro de 2016]. Available from: <http://www.unmultimedia.org/radio/portuguese/2016/03/oms-96-milhoes-de-casos-e-15-milhao-de-mortes-por-tuberculose-em-2016/#.WQty-IXyvIU>
4. Kritski AL, Villa TS, Trajman A, Silva JRL, Medronho RA, Ruffino-Netto A. Two decades of research on tuberculosis in Brazil: state of the art of scientific publications. *Rev Saúde Públ.* 2007;41(1 Suppl):9-14.
5. 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;46(6):1563-76.
6. Park IN, Shim TS. Qualitative and quantitative results of interferon- γ release assays for monitoring the response to anti-tuberculosis treatment. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):302-8.
7. Balkhy HH, El-Beltagy K, El-Saed A, Aljasir B, Althaqafi A., Alothman AF, et al. Comparison of QuantiFERON-TB gold in tube test versus tuberculin skin test for screening of latent tuberculosis infection in Saudi Arabia: A population-based study. *Ann Thorac Med.* 2016;11(3):197-201.
8. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Genebra, Suíça: WHO report, 2008. 294p.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Informações de Saúde (Tabnet): Demográficas e socioeconômicas – Censos (1980, 1991, 2000 e 2010), Contagem (1996) e projeções intercensitárias (1981 a 2012), segundo faixa etária, sexo e situação de domicílio. [acessado em 24 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da

tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. [acessado em 24 de setembro de 2016]. 284p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf

11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Panorama da tuberculose no Brasil: indicadores epidemiológicos e operacionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [acessado em 24 de setembro de 2016]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama%20tuberculose%20brasil_2014.pdf

12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual nacional de vigilância laboratorial da tuberculose e outras micobactérias. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. [acessado em 24 de setembro de 2016] 436p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_laboratorial_tuberculose.pdf

13. Brasil. Ministério da Saúde. Sala de Apoio à Gestão Estratégica do Ministério da Saúde. Indicadores de Morbidade – Tuberculose. [acessado em 24 de setembro de 2016]. Disponível em: <http://sage.saude.gov.br/>

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes Brasília: Ministério da Saúde, 2010. [acessado em 24 de setembro de 2016]. Disponível em: http://www.itarget.com.br/newclients/sppt.org.br/2010/extra/download/nota_tecnica_para_sppt_2010.pdf

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. Bol Epidemiol. 2015 [acessado em 24 de setembro de 2016];46(9):1-19. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/25/Boletim-tuberculose-2015.pdf>

16. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis (TB) [internet]. 2012. [acessado em 11 de junho de 2013]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/tb/topic/basics/default.htm>

17. Muñoz L, Santin M. Interferon- γ release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: an evidence-based review. J. Infect. 2013;66(4):381-7.

18. Muñoz L, Gomila A, Casas S, Castellote J, Arnan M, Rafecas A, et al. Immunodiagnostic tests' predictive values for progression to tuberculosis in transplant recipients: A prospective cohort study. *Transplant Direct*. 2015;1(3):12
19. Ochs L, Shu XO, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, et al. Late infections after allogeneic bone marrow transplantations: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. *Blood*. 1995;86(10):3979-86.
20. Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, Sahovic E, Chaudhri N, Musa M, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24:551-4.
21. Gavia JM, Garcia PJ, Garrido SM, Corey L, Boeckh M. Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter-related infections. 2000;6(4):361-9.
22. Kindler T, Schindel C, Brass U, Fischer T. Fatal sepsis due to *Mycobacterium tuberculosis* after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(2):217-8.
23. Au WY, Cheng VCC, Ho PL, Yuen KY, Hung I, Ma SY, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in Chinese hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:709-14.
24. Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, Held TK, Akan H, Ward MS, et al. Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1229-36.
25. Unal E, Yen C, Saiman L, George D, Della-Latta P, Ven, C, et al. A low incidence of nontuberculous mycobacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(11):1188-97.
26. Boeckh M. The challenge of respiratory virus infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2008;143(4):455-67.
27. Cámara RDL, Martino R, Granados E, Rodríguez-Salvanés FJ, Rovira M, Cabrera R, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(3):291-8.
28. Ullah K, Raza S, Ahmed P, Chaudhry Q-U-N, Satti TM., Ahmed S, et al. Post-transplant infections: single center experience from the developing world. *Int J Infect Dis*. 2008;12(2):86203-14.

29. Roy V, Weisdorf D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 years retrospective review. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19(5):467-70.
30. Yuen KY, Woo PCY. Tuberculosis in blood and marrow transplant recipients. *Hematol Oncol.* 2002;20(2):51-62.
31. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6).
32. Ip MSM, Yuen KY, Woo PCY, Luk WK, Tsang KWT, Lam WK, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(4):1173-7.
33. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(10):1143-238.
34. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K. Infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Front Oncol.* 2014;4:1-11.
35. Shima T, Yoshimoto G, Miyamoto T, Yoshida S, Kamezaki K, Takenaka K, et al. Disseminated tuberculosis following second unrelated cord blood transplantation for acute myelogenous leukemia. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(1):75-7.
36. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DAP. Infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic stem cell transplant, a twelve year retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2007;6(16):1-7.
37. Budak-Alpdogan T, Tangün Y, Kalayoglu-Besisik S, Ratip S, Akan H, Baslar Z, et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(4):370-4.
38. Wang JY, Chang YL, Lee LN, Chen JH, Tang JL, Yang PC, et al. Diffuse pulmonary infiltrates after bone marrow transplantation: the role of open lung biopsy. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):267-72.
39. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation:

prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1435-55.

40. 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 S Paulo*. 2009;51(6):309-24.

41. Russo RL, Dulley FL, Suganuma L, França IL, Yasuda MAS, Costa SF. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: case report and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3 Suppl):187-91.

42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual técnico para o controle da tuberculose. Cadernos de Atenção Básica nº 6. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. [acessado em 24 de agosto de 2013]. 62p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos; nº 148). Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/panorama%20tuberculose%20brasil_2014.pdf

43. Bass JB. How good is the tuberculin skin test?. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(11):797-8.

44. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [acessado em 24 de setembro de 2016]. 56p. Disponível em:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicas_aplicacao_leitura_prova_tuberculínica.pdf

45. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho BL, Han SK, Shim YS, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005;293(22):2756-61.

46. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest*. 2009;136(1):198-204.

47. Al-Orainey IO. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better?. *Ann Thorac Med*. 2009;4(1):5-9.

48. Holty JEC, Sista RR. *Mycobacterium tuberculosis* infection in transplant recipients: early diagnosis and treatment of resistant tuberculosis. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(6):613-8.
49. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest*. 2007;131(6):1898-906.
50. Eom KS, Lee DG, Lee HJ, Cho SY, Choi SM, Choi JK, et al. Tuberculosis before hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic diseases: report of a single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2015;17(1):73-9.
51. Mazurek GH, Jereb J, LoBue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON®-TB gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR15):49-55.
52. Porsa E, Cheng L, Seale MM, Delclos GL, Ma X, Reich R, et al. Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide-based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(1):53-8.
53. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon γ assay. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):84-90.
54. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(12):761-76.
55. Burgos JL, Kahn JG, Strathdee SA, Valencia-Mendoza A, Bautista-Arredondo S, Laniado-Laborin R, et al. Targeted screening and treatment for latent tuberculosis infection using QuantiFERON®-TB Gold is cost-effective in Mexico. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(8):962-8.
56. Ravn P, Munk ME, Andersen ÅB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(4):491-6.
57. Vallada MG, Okay TS, Del-Negro GMB, Antonio CA, Yamamoto L, Ramos SRTS. Accuracy of the QuantiFERON-TB Gold in Tube for diagnosing tuberculosis in a young pediatric population previously vaccinated with Bacille Calmette-Guérin. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):4-10.

58. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(4):245-52.
59. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):59-64.
60. Ulrichs T, Anding P, Porcelli S, Kaufmann SH, Munk ME. Increased numbers of ESAT-6- and purified protein derivative-specific gamma interferon-producing cells in subclinical and active tuberculosis infection. *Infect Immun*. 2000;68(10):6073-6.
61. Arend SM, Andersen P, van Meijgaarden KE, Skjt RLV, Subronto YW, van Dissel JT, et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis*. 2000;181:1850-4.
62. Arend SM, Engelhard ACF, Groot G, Boer K, Andersen P, Ottenhoff THM, et al. Tuberculin skin testing compared with T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific and nonspecific antigens for detection of latent infection in persons with recent tuberculosis contact. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(6):1089-96.
63. Munk ME, Arend SM, Brock I, Ottenhoff THM, Andersen P. Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. 2001;183(1):175-6.
64. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, Doucette K, Shokoples S, Peleg AY, et al. Comparison of quantiferon-tb gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2797-801.
65. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340-54.
66. Lee SJ, Lee SH, Kim YE, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, et al. Risk factors for latent tuberculosis infection in close contacts of active tuberculosis patients in South Korea: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:1-7.
67. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):88-9.

68. Fleiss JL, Tytun A, Ury HK. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics*. 1980;36(2):343-6.
69. Marques CDL, Duarte ALBP, Lorena VMB, Souza JR, Souza WV, Gomes YM, et al. Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;30(1):57-62.
70. Fonseca JC, Caiaffa WT, Abreu MNS, Farah KP, Carvalho WS, Miranda SS. Prevalence of latent tuberculosis infection and risk of infection in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis in a referral center in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):214-20.
71. Tavit B, Gulhan B, Ozcelik U, Cetin M, Tezcan I, Tuncer M, et al. Tuberculin skin test positivity in pediatric allogeneic BMT recipients and donors in Turkey. *Pediatr Transplant*. 2007;11(4):414-8.
72. Weinfurter P, Blumberg HM, Goldbaum G, Royce R, Pang J, Tapia J, et al. Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON®-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(8):1056-61.
73. 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):1927-35.
74. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J*. 2009;33(3):586-93.
75. 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.
76. 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. *Eur Respir J*. 2012;40(4):990-1013.
77. Moon SM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Yoon DH, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(1):104-9.

78. Sester U, Wilkens H, van Bentum K, Singh M, Sybrecht GW, Schäfers HJ, et al. Impaired detection of *Mycobacterium tuberculosis* immunity in patients using high levels of immunosuppressive drugs. *Eur Respir J*. 2009;34(3):702-10.
79. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37(1):100-11.
80. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test variability of the QuantiFERON-TB gold in-tube assay in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(2):206-11.
81. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):1-15.
82. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(8):1018-32.
83. Ku SC, Tang JL, Hsueh PR, Luh KT, Yu CJ, Yang PC. Pulmonary tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:1293-7.
84. Shakak AO, Khalil EAG, Musa AM, Salih KAEM, Bashir AEA, Ahmed AH, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in Sudan: a case-control study comparing interferon- γ release assay and tuberculin skin test. *BMC Public Health*. 2013;13:1-6.

Apêndices

APÊNDICE A – Achados clínicos dos dois casos de pacientes diagnosticados com TB na coorte de DECH crônica

ACHADO CLÍNICO 1. VFL, sexo masculino, 36 anos. Leucemia mielóide aguda realizou transplante de medula óssea alogênico, aparentado (irmã), em 27 de agosto de 2010, portanto, incluído no estudo no D+255 pós TMO (maio/2011). Na ocasião a DECHc comprometia olhos, boca e pulmões.

Realizada PT e QFT-GIT para diagnóstico de tuberculose latente (TBL) e resultados negativos para ambos os testes. Durante avaliação, relatou não haver casos de tuberculose na família ou contato extrafamiliar.

Em junho/11 apresentou dispnéia aos mínimos esforços, tosse produtiva e febrícula (37,2°C). Solicitou-se tomografia computadorizada (TC) de tórax que evidenciou área nodular. No mês seguinte houve piora do quadro respiratório e constatou-se perda de 5kg em sete dias.

Nos meses de agosto e setembro do mesmo ano houve piora do quadro dispnéico e picos febris, além de dor nas costas ao inspirar. Nova TC demonstrou pneumonia e bronquiolite. Solicitou-se coleta de novas amostras de escarro (em setembro) para baciloscopia e cultura do bacilo. Os resultados foram positivos em ambos os testes, sendo a amostra de escarro da noite 1+ em 4 e amostra do dia seguinte de manhã 2+ em 4. Nesse momento, não foi indicado tratamento para TB.

Em outubro, paciente retorna ao serviço com queixas de febre há três dias, dispnéia, dor no peito, tosse produtiva com expectoração esverdeada, dor pleurítica e ventilatório dependente. Outra TC de tórax mostrou múltiplas áreas de velamento, esparsas, bilateralmente. Frente ao quadro, iniciou-se tratamento com esquema COXCIP 4. Em novembro/11, TC exibiu importante dilatação brônquica.

APÊNDICE A – Achados clínicos dos dois casos de pacientes diagnosticados com TB na coorte de DECH crônica (continuação)

Ao final do tratamento com o esquema quádruplo (abril/11 no D+558), foram realizados: PCR, baciloscopia e cultura e todos os resultados deram negativos.

Em agosto/11, paciente dá entrada no serviço com enfisema e necessidade de drenagem do tórax. Novamente foram realizados os testes para diagnóstico de TB e todos negativos. Na semana seguinte, TC evidencia pneumotórax espontâneo mais bolhas enfisematosas. Dias depois, diante da melhora clínica retira-se o dreno.

No ano seguinte, no mês de março, ao retornar ao serviço, encontrava-se dispnéico, com tosse produtiva e exacerbação da pneumopatia.

Um ano depois, em março/14, repete-se o PCR em amostra de escarro e o resultado foi negativo. À TC o diagnóstico é de pneumopatia crônica e infecção fúngica. Em julho, há piora dos sintomas respiratórios, com necessidade de internação na unidade de terapia semi-intensiva para intubação oro-traqueal (IOT), com sedação e drenagem de tórax. Permaneceu nessas condições por três dias, quando o trenó foi retirado. No entanto, alguns dias depois, apresentou o terceiro episódio de pneumotórax espontâneo e a prescrição médica foi de internação na unidade de terapia intensiva para a implantação do cateter de *Hemlich* em tórax.

Após alta hospitalar, a recomendação médica foi de instalação de respirador domiciliar e avaliação para transplante de pulmão. A avaliação foi realizada em março/15 pelo Instituto do Coração (INCOR) de São Paulo, quando iniciou-se os exames específicos, com previsão para o transplante de pulmão para o ano de 2016.

APÊNDICE A – Achados clínicos dos dois casos de pacientes diagnosticados com TB na coorte de DECH crônica (continuação)

Em 07 de março de 2016, o paciente foi a óbito em serviço hospitalar do seu município de origem. As causas da morte foram choque hemorrágico e sangramento em traqueostomia (42 anos, D+1925 pós TMO).

ACHADO CLÍNICO 2. DAM, sexo feminino, 50 anos. Diagnóstico de anemia aplástica severa realizou transplante de medula óssea alogênico, aparentado (irmão), em 16 de setembro de 2009, portanto, incluída na coorte da DECHc no D+536 pós TMO. A DECHc acometia olhos e pulmões.

PT = 11,5mm. Baciloscopia da 1ª e 2ª amostras = 1 a 9 BAAR/100 campos.

Relatou que o pai teve tuberculose e seu doador de medula óssea, o irmão, também.

Iniciou tratamento imediato para TB com esquema COCXIP 4 (de maio a novembro de 2011) e fase de manutenção por 4 meses após término do esquema inicial.

Em outubro de 2011 a avaliação médica evidenciou neurite em decorrência do uso de isoniazida. A paciente mantinha tosse produtiva e picos febris.

Os testes de PCR, baciloscopia e cultura foram novamente realizados no mês março/11 com resultados negativos. No mês seguinte, TC de tórax revelou imagens nodulares esparsas pelos pulmões, algumas cavitadas, associadas à áreas de fibrose.

Em setembro de 2014, paciente apresentou quadro de febre alta, tosse, dispnéia e intensa dor no tórax, foi internada com suspeita de TB pulmonar. Realizou-se PCR e resultado foi positivo. Novamente iniciou tratamento com

APÊNDICE A – Achados clínicos dos dois casos de pacientes diagnosticados com TB na coorte de DECH crônica (continuação)

esquema COXCIP 4, mas no mês seguinte a paciente relatou intenso mal estar geral ao tratamento. Médico do serviço de Controle de Infecção Hospital suspendeu o tratamento por dois dias para melhora dos sintomas.

Em prontuário, enfermeiro descreveu que paciente era indisciplinada e não seguia corretamente as prescrições médicas.

Depois de retomado o tratamento e o mesmo ser finalizado, apresentou melhora no seu estado geral. No último retorno ao serviço, em setembro de 2016, estava clinicamente bem, com considerado ganho de peso, sem tosse e sem dispneia.

APÊNDICE B – Algoritmo da avaliação de tuberculose pré-TCTH

* De acordo com achados, prosseguir investigação de TB com baciloscopia e cultura de amostras clínicas mais PCR em tempo real

**APÊNDICE C – Modelo de questionário aplicado aos pacientes e aos
doadores participantes do estudo**

**Hospital Amaral Carvalho de Jahu
Serviço de Transplante de Medula Óssea**

ENTREVISTA – PACIENTE () DOADOR ()

Data: ____ / ____ / ____

Nº TB:

RGP:

Nome: _____ Idade: _____

DN: _____ Diagnóstico (se paciente): _____

Sexo () F () M

Profissão: _____ Anos de estudo: _____

Fone () _____ E-mail: _____ Cidade de

origem: _____ Cidade onde mora: _____

Já morou em outra cidade/região: () sim () não

Onde: _____ Por quanto tempo: _____

Tem carteira de vacinação: () sim () não Tem sinal de BCG no

braço D: () sim () não Recebeu a vacina BCG: () sim () não

() desconheço Data da vacina: ____ / ____ / ____

Já teve tuberculose: () sim () não Há quanto tempo: _____

Local: () pulmonar () ganglionar () miliar () cerebral () pleural

() desconheço

Fez tratamento para tuberculose: () sim () não () desconheço

Quais medicações você tomou: _____

Por quanto tempo: _____

Alguém da família já teve tuberculose: () sim () não

**APÊNDICE C – Modelo de questionário aplicado aos pacientes e aos
doadores participantes do estudo (continuação)**

Quem: _____

Você já cuidou de alguém com tuberculose: ()sim ()não

Você conhece ou convive com alguém que teve
tuberculose: ()sim ()não

Quem? Amigo, vizinho, etc.: _____

Tem casos de tuberculose em sua cidade: ()sim ()não

()desconheço

Com quem você mora? _____

Quantas pessoas moram na casa? _____

Quantas crianças _____

Você já foi institucionalizado? ()sim ()não

Orfanato() Asilo() Prisão() Fundação Casa() Hospital
Psiquiátrico() Outros()

Entrevistador: _____

APÊNDICE D – Modelo de ficha clínica utilizada na investigação de casos de tuberculose nos pacientes participantes do estudo em seguimento pós-TCTH

FICHA CLÍNICA PARA INVESTIGAÇÃO DE TUBERCULOSE

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Data da inclusão no estudo:

Registro no estudo:

Achados clínicos e laboratoriais	DATA DA BUSCA ATIVA								
Tosse persistente									
Alteração TC de tórax									
Derrame pleural									
Derrame pericárdico									
Ascite									
Aumento gânglios									
Hematúria persistente									
Lesões cutâneas									
Outros sinais									

Diagnóstico final: _____

Tuberculose: () Sim () Não Local: _____

Data do diagnóstico: _____ Tratamento: _____

Data do início: _____ Data do término: _____

Complicações: _____

Alterações laboratoriais: _____

Evolução: _____

Última visita: _____

Status após 3 meses de tratamento: () Curado () Melhorado

Óbito: () Sim () Não Data do óbito: _____

Óbito relacionado à TB: () Sim () Não

Se não, causa: _____

APÊNDICE E – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado aos pacientes candidatos ao estudo

Hospital Amaral Carvalho de Jahu
Serviço de Transplante de Medula Óssea

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - PACIENTE

Você está sendo convidado a participar de um estudo. Para que sua participação seja aceita é fundamental que você leia todas as informações que estão logo abaixo:

Nome do estudo: “Comparação entre a prova tuberculínica e a dosagem dos níveis de interferon-gama na detecção da tuberculose latente em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas”.

Introdução: Tuberculose é uma doença causada por uma bactéria que afeta principalmente os pulmões, mas pode atingir outros órgãos, como os ossos, os rins e a membrana que envolve o cérebro, chamada de meninge. A transmissão da doença é feita pelo ar. O doente com tuberculose elimina a bactéria no ar ao falar, espirrar ou tossir. Os primeiros sintomas são: tosse seca e depois tosse com catarro, cansaço, febre baixa geralmente à tarde, suor noturno, falta de apetite, palidez, emagrecimento, rouquidão, fraqueza e desânimo. Você deve ficar atento principalmente na persistência da tosse. Em pessoas que receberam transplante de medula óssea, a chance de desenvolver tuberculose pode ser maior se ela já teve a doença ou se morou em lugares onde tem muitos casos de tuberculose. Por isso é importante realizar alguns exames antes de fazer o transplante.

Objetivo: realizar um exame chamado prova tuberculínica, que é uma injeção na pele do antebraço e outro exame realizado em amostra de sangue e comparar os dois para saber qual deles nos mostrará melhores resultados.

Descrição do estudo (em caso de criança, adolescente ou incapaz, a autorização será assinada pelo responsável legal): se você aceitar participar do estudo, será colhida uma amostra de seu sangue e será realizada a prova tuberculínica. Se a prova tuberculínica der positiva, no local da injeção aparecerá um caroço, mas isso não quer dizer que você está com tuberculose, esse caroço significa que em algum momento da sua vida você teve contato com a bactéria da tuberculose. Durante um ano e seis meses após o seu transplante, sempre que você tiver algum daqueles sintomas, será realizada uma radiografia ou tomografia de tórax e coleta de escarro para exames. Serão coletadas duas amostras de escarro em dois dias seguidos: a primeira amostra será colhida à noite, antes de escovar os dentes para dormir. A segunda será colhida na manhã seguinte antes

**APÊNDICE E – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
aplicado aos pacientes candidatos ao estudo (continuação)**

de escovar os dentes e em jejum. Além disso, será colhida uma amostra de escarro a cada dois meses para aumentar as chances de diagnosticar a tuberculose. Durante esse período de um ano e seis meses após o seu transplante é muito importante que sempre que apresentar estes sintomas comunique as pessoas responsáveis pelo estudo.

Alternativas: Se escolher não participar, não terá qualquer problema para o seu tratamento, ele seguirá normalmente.

Participação voluntária: Se escolher participar pode decidir abandonar este estudo a qualquer momento, sem que isto acarrete perdas ou danos.

Confidencialidade: Suas informações e seus dados não serão revelados em nenhuma hipótese. No final do estudo, os resultados serão apresentados em forma de trabalhos e poderão ser apresentados em aulas, congressos médicos e publicados em revistas da área da saúde.

Custo da participação: Você não precisará pagar por nenhum dos exames relacionados à pesquisa e não haverá nenhum pagamento pela sua participação.

Informações de nomes, endereços e telefone, dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contatos em caso de algum problema ou dúvidas, sem abaixo:

- Dra. Clarisse M. Machado. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470. Fone (11) 3066 7020, ramal 102.

- Marina de O. e Souza (Bióloga). Rua Dona Silvéria, 150. Fone (14) 3602 1100, ramal 1569.

- Lucia H. T. de Oliveira (Enfermeira). Rua Rua Dona Silvéria, 150. Fone (14) 3602 1100, ramal 1569.

Consentimento (em caso de criança, adolescente ou incapaz, a autorização será assinada pelo responsável legal):

Eu, _____, concordo em participar voluntariamente deste estudo. Após ter lido este termo de consentimento e ter ouvido explicações sobre ele, tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Todas as questões foram respondidas. Recebi uma cópia deste documento para guardar comigo.

Jahu, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do participante da pesquisa ou representante legal

Assinatura do responsável pela pesquisa

APÊNDICE F – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aplicado aos doadores candidatos ao estudo

Hospital Amaral Carvalho de Jahu
Serviço de Transplante de Medula Óssea

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - DOADOR

Você está sendo convidado a participar de um estudo. Para que sua participação seja aceita é fundamental que você leia todas as informações que estão logo abaixo:

Nome do estudo: “Comparação entre a prova tuberculínica e a dosagem dos níveis de interferon-gama na detecção da tuberculose latente em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas”.

Introdução: Tuberculose é uma doença causada por uma bactéria que afeta principalmente os pulmões, mas pode atingir outros órgãos, como os ossos, os rins e a membrana que envolve o cérebro, chamada de meninge. A transmissão da doença é feita pelo ar. O doente com tuberculose elimina a bactéria no ar ao falar, espirrar ou tossir. Os primeiros sintomas são: tosse seca e depois tosse com catarro, cansaço, febre baixa geralmente à tarde, suor noturno, falta de apetite, palidez, emagrecimento, rouquidão, fraqueza e desânimo. Você deve ficar atento principalmente na persistência da tosse. A chance de uma pessoa desenvolver a tuberculose pode ser maior se ela já teve contato com a bactéria da tuberculose, cuidou de alguém com a doença ou se morou em lugares onde tem muitos casos de tuberculose. Por isso é importante realizar a prova tuberculínica.

Objetivo: Realizar um exame chamado prova tuberculínica, que é uma injeção na pele do braço.

Descrição do estudo (em caso de criança, adolescente ou incapaz, a autorização será assinada pelo responsável legal): se você aceitar participar do estudo, será realizada a prova tuberculínica. Se a prova tuberculínica der positiva, no local da injeção aparecerá um caroço, mas isso não quer dizer que você está com tuberculose, esse caroço significa que em algum momento da sua vida você teve contato com a bactéria da tuberculose. Se a prova tuberculínica der positiva você será encaminhado para o posto de saúde da sua cidade para avaliação médica.

Alternativas: Se escolher não participar, não terá qualquer problema para a doação de medula, ela seguirá normalmente.

Participação voluntária: Se escolher participar pode decidir abandonar este estudo a qualquer momento, sem que isto acarrete perdas ou danos.

Confidencialidade: Suas informações e seus dados não serão revelados em nenhuma hipótese. No final do estudo, os resultados serão apresentados em forma de trabalhos e poderão ser apresentados em aulas, congressos médicos e publicados em revistas da área da saúde.

**APÊNDICE F – Modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
aplicado aos doadores candidatos ao estudo (continuação)**

Custo da participação: Você não precisará pagar por nenhum dos exames relacionados à pesquisa e não haverá nenhum pagamento pela sua participação. Informações de nomes, endereços e telefone, dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contatos em caso de algum problema ou dúvidas, sem abaixo:

- Dra. Clarisse M. Machado. Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470. Fone (11) 3066 7020, ramal 102.
- Marina de O. e Souza (Bióloga). Rua Dona Silvéria, 150. Fone (14) 3602 1100, ramal 1569.
- Lucia H. T. de Oliveira (Enfermeira). Rua Rua Dona Silvéria, 150. Fone (14) 3602 1100, ramal 1569.

Consentimento (em caso de criança, adolescente ou incapaz, a autorização será assinada pelo responsável legal):

Eu, _____, concordo em participar voluntariamente deste estudo. Após ter lido este termo de consentimento e ter ouvido explicações sobre ele, tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas. Todas as questões foram respondidas. Recebi uma cópia deste documento para guardar comigo.

Jahu, _____ de _____ de 20____.

Assinatura do participante da pesquisa ou representante legal

Assinatura do responsável pela pesquisa

Anexos

**ANEXO A – Cópia do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
da Fundação Hospital Amaral Carvalho, instituição sede do estudo**

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Fundação Hospital Amaral Carvalho**

Rua Dr. Miranda Junior, 16, Jardim Alvorada – CEP 17.210-300 – Jaú / SP - ☎ (014) 3602-1194 – Ramal - 1552.

Parecer CEPFHAC – 067/10.

Projeto de Pesquisa:

"Comparação entre o Teste Tuberculínico (PPD) e a detecção de Interferon Gama no Diagnóstico da Tuberculose Latente em Receptores de Transplante de Células Tronco-hematopoiéticas (TCTH)"

Documentos Analisados:

✓ Projeto de Pesquisa Completo.

Responsável pelo Estudo:

Dra. Clarisse M. Machado – Médica do Hospital Amaral Carvalho.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho analisou os documentos supracitados na 59ª reunião ordinária realizada no dia 18 de junho de 2010. Segue abaixo as considerações feitas pelo relator:

"Trata-se de um estudo prospectivo, tipo coorte que objetiva: 1) determinar na entrevista de pré-transplante, a frequência de receptores e doadores que tem ou tiveram contato recente com TB e caracterizar o tipo de exposição; 2) Avaliar a frequência de positividade do teste tuberculínico em doadores de TCTH; 3) comparar o teste tuberculínico com o teste de detecção de interferon gama no diagnóstico da TB latente em receptores de TCTH; 4) Determinar a incidência de tuberculose ativa em coorte de receptores de TCTH alogênicos durante seguimento de 1 ano e 6 meses.

O objetivo secundário é implantar o diagnóstico molecular de Mycobacterium tuberculosis por PCR em tempo real em amostras clínicas de casos suspeitos de TB.

O Desenho do Estudo é bem delineado, comparando duas coortes de pacientes, sendo a 1ª de receptores de TCTH alogênicos incluídos desde o período pré-TCTH, e a 2ª de receptores de TCTH alogênicos com DECH crônica em qualquer período pós-transplante, já em seguimento ambulatorial no Hospital Amaral Carvalho.

O estudo prevê a inclusão de 200 receptores de TCTH alogênico nas duas coortes. Serão excluídas as crianças com idade inferior a 3 anos.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é simples e de fácil compreensão, informando de maneira concisa todo o projeto aos sujeitos de pesquisa.

Há declaração isentando o HAC de todo e qualquer ônus financeiro, bem como uma declaração de autorização do chefe de serviço assinada pelo responsável pela Unidade Transplante de Medula Óssea e pelo responsável pelo Laboratório de Citoquímica do HAC.

Do ponto de vista ético, não encontro qualquer restrição ao presente trabalho, sendo favorável a sua aprovação."

Diante do exposto, manifestamo-nos pela aprovação sem restrições dos documentos avaliados.

Informamos que os referidos documentos são rubricados pelo colaborador do CEPFHAC, Ricardo Augusto Sartori, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso de enviar relatórios semestrais referentes à evolução do estudo.

Ederson R. de Mattos

Dr. Éderson Roberto de Mattos

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Hospital Amaral Carvalho

Jaú, 18 de junho de 2010.

**ANEXO B – Cópia do parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
do Instituto Adolfo Lutz, instituição responsável pela realização dos exames
de baciloscopia e cultura**

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
INSTITUTO ADOLFO LUTZ
Comitê de Ética em Pesquisa - CEPIAL
Av. Dr. Arnaldo, 355 – Sala 83 - Cerqueira César - 01246-902
Fone: 3068-2859 e-mail: cepial@ial.sp.gov.br

São Paulo, 04 de maio de 2011.

Protocolo: 023/2011

Pesquisador Responsável:

Projeto de Pesquisa: “Comparação entre teste tuberculínico (PPD) e a detecção de interferon gama no diagnóstico da tuberculose latente em receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)”.

Pesquisador Responsável: Clarisse Martins Machado

Instituição: Instituto Adolfo Lutz

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz - CEPIAL analisou e deliberou em reunião de maio de 2011, de acordo com a Resolução CNS nº 196 de 10 de outubro de 1996 e suas resoluções complementares, o projeto na categoria **APROVADO**.

Em conformidade com o item IX. 2 da Resolução CNS nº 196/96 - cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Os relatórios parciais deverão ser encaminhados ao CEPIAL a cada seis meses a partir do início da pesquisa.

Sidney Tojer

Vice Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Instituto Adolfo Lutz – CEPIAL