

**VICTOR AUGUSTO CAMARINHA DE CASTRO LIMA**

**Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em transplante de  
células tronco hematopoiéticas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias  
Orientadora: Profa. Dra. Silvia Figueiredo Costa

**São Paulo**

**2022**

**VICTOR AUGUSTO CAMARINHA DE CASTRO LIMA**

**Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em transplante de  
células tronco hematopoiéticas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias  
Orientadora: Profa. Dra. Silvia Figueiredo Costa

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Castro Lima, Victor Augusto Camarinha de  
Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*  
em transplante de células tronco hematopoiéticas /  
Victor Augusto Camarinha de Castro Lima. -- São  
Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.  
Orientadora: Silvia Figueiredo Costa.

Descritores: 1.Infecção latente 2.*Mycobacterium*  
*tuberculosis* 3.Transplante 4.Transplante de células-  
tronco hematopoéticas 5.Tuberculose 6.Diagnóstico

USP/FM/DBD-488/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais, **Cristina e Ângelo**, pelos exemplos e oportunidades de toda uma vida.

A **Isa**, pelo apoio, amor e compreensão incondicionais.

A **Pedro**, para quem um dia possa ser também exemplo.

## **AGRADECIMENTOS**

A Profa. Dra. Silvia Figueiredo Costa, exemplo de mulher, médica e professora, por ter acreditado em mim e ter dado todo o suporte para o meu desenvolvimento pessoal, profissional e acadêmico.

Ao Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do HC-FMUSP, por ter concedido a estrutura e apoio para a condução deste estudo, em especial ao Prof. Dr. Vanderson Rocha, Dra. Lívia Mariano, Dra. Jéssica Ramos, Enfa. Priscila Musqueira, Sra. Kelly, toda equipe médica, de enfermagem, equipe multidisciplinar e apoio administrativo do Serviço.

A Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP, por todo apoio e empenho na realização dos exames, em especial a Dra. Ana Paula Santos e Dra. Natalya Zaidan Maluf.

Ao LIM-49 da FMUSP, por todo o apoio e incentivo ao meu desenvolvimento acadêmico, essenciais para a maturação deste trabalho, em especial ao Dr. Lauro Perdigão-Neto, Dra. Evelyn Sanchez, Dr. Igor Borges, Bruna Del Guerra, Camila Rizek, Ana Paula Marchi e Andreia Alcaia.

Aos membros da banca de qualificação: Dr. André Nathan, Dra. Alice Song e Dra. Márcia Garnica, pela avaliação preliminar do trabalho e sugestões indispensáveis para a finalização do mesmo.

“A vida é igual a andar de bicicleta. Para manter o equilíbrio é preciso se manter em movimento”

***Albert Einstein***

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.  
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana,  
Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão  
de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1. Introdução .....	1
1.1 Tuberculose .....	1
1.1.1 Histórico .....	1
1.1.2 Epidemiologia .....	3
1.1.3 Microbiologia .....	5
1.1.4 História natural da doença .....	6
1.2 Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	8
1.2.1 Definições e epidemiologia .....	8
1.2.2 Diagnóstico .....	10
1.2.2.1 Teste cutâneo tuberculínico .....	11
1.2.2.2 <i>Interferon-gamma release assay</i> .....	12
1.2.3 Tratamento .....	15
1.3 Tuberculose em transplante de células tronco hematopoiéticas ..	18
1.4 Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em transplante de células tronco hematopoiéticas .....	20
1.5 Justificativa .....	24
2. Objetivos .....	25
2.1 Objetivo geral .....	25
2.2 Objetivos específicos .....	25
3. Métodos .....	26
3.1 População e desenho do estudo .....	26
3.2 Triagem de Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	28
3.2.1 QuantiFERON-TB <i>Gold Plus</i> ® .....	28
3.2.2 Teste cutâneo tuberculínico .....	33
3.2.3 Diagnóstico de infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	34
3.3 Indivíduos com infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ..	35
3.3.1 Tratamento da infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	35
3.3.2 Acompanhamento pós-transplante .....	37
3.4 Análise estatística .....	38
3.5 Considerações éticas .....	40
3.6 Financiamento .....	40
4. Resultados .....	41
4.1 Características da população .....	41
4.2 Triagem de infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	43
4.2.1 Candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas ..	44
4.2.2 Indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas .....	45
4.3 Indivíduos com infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ..	46
4.3.1 Candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas ..	46



4.3.2 Indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas .....	52
4.3.2.1 Tratamento da infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	54
4.3.2.2 Acompanhamento pós-transplante .....	56
5. Discussão .....	58
6. Conclusões .....	73
7. Anexos .....	74
Anexo A .....	74
Anexo B .....	78
Anexo C .....	81
8. Referências .....	92

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgHBs	Antígeno da superfície do vírus da hepatite B
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-HBc	Anticorpo anti-antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo anti-antígeno da superfície do vírus da hepatite B
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DLC	Divisão de Laboratório Central
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ELISPOT	T-SPOT.TB®
EUA	Estados Unidos da América
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HBV	Vírus da hepatite B
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IGRA	<i>Interferon-gamma release assay</i>
IIQ	Intervalo interquartil
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
ILTB	Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MNT	Micobactéria não-tuberculose
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds-ratio</i>

PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
QFTG-IT	QuantiFERON-TB <i>Gold in Tube</i> ®
QFTG-Plus	QuantiFERON-TB <i>Gold Plus</i> ®
SHHTC	Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular
TB	Tuberculose
TCT	Teste cutâneo tuberculínico
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** – Fluxograma do diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* nos indivíduos incluídos no estudo ..... 43

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Características gerais da população de indivíduos candidatos e submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas .....	81
<b>Tabela 2</b> – Frequência das doenças de base que indicaram o transplante de células tronco hematopoiéticas .....	82
<b>Tabela 3</b> – Concordância dos resultados do QuantiFERON-TB Gold Plus® e do teste cutâneo tuberculínico nos 128 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas que realizaram ambos os testes .....	83
<b>Tabela 4</b> – Concordância dos resultados do QuantiFERON-TB Gold Plus® e do teste cutâneo tuberculínico nos 91 indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas que realizaram ambos os testes .....	84
<b>Tabela 5</b> – Características clínicas e epidemiológicas dos grupos com e sem infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> entre os 211 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas .....	85
<b>Tabela 6</b> – Características demográficas dos grupos com e sem infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> entre os 211 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas .....	86
<b>Tabela 7</b> – Características socioeconômicas e escolaridade dos grupos com e sem infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> entre os 211 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas .....	87
<b>Tabela 8</b> – Análises bivariada e multivariada de regressão logística envolvendo os 211 indivíduos candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas em relação a infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	88
<b>Tabela 9</b> – Características gerais dos 153 transplantes de células tronco hematopoiéticas, considerando os grupos com e sem infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	89
<b>Tabela 10</b> – Características clínicas e epidemiológicas dos grupos com e sem infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> entre os 153 indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas .....	90
<b>Tabela 11</b> – Análises bivariada e multivariada de regressão logística envolvendo os 153 indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas em relação a infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	91

## RESUMO

Castro Lima VAC. *Infecção latente por Mycobacterium tuberculosis em transplante de células tronco hematopoiéticas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**INTRODUÇÃO:** Há indicação de rastreio de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), devido ao maior risco de reativação de tuberculose. Dois métodos são recomendados para o rastreio: teste cutâneo tuberculínico (TCT) e *interferon-gamma release assay* (IGRA). O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de ILTB em candidatos a TCTH, utilizando TCT e o IGRA QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFTG-Plus), comparando ambos, descrever as características da população com ILTB e a frequência de reativação de tuberculose após o transplante. **MÉTODOS:** Foram incluídos adultos acompanhados no ambulatório de TCTH, candidatos ao transplante. Os indivíduos foram submetidos a avaliação clínica e entrevista epidemiológica e encaminhados para realizar TCT e QFTG-Plus antes do transplante. O critério para diagnóstico de ILTB foi: ter TCT ou QFTG-Plus positivo ou critério epidemiológico, na ausência de sinais clínicos e radiológicos de doença TB em atividade. Os indivíduos com ILTB tiveram indicação de tratamento com isoniazida. Indivíduos submetidos a TCTH foram seguidos por 12 meses após o transplante. **RESULTADOS:** Dos 221 indivíduos incluídos, 10 foram excluídos e 211 analisados. Destes, 153 (72,5%) realizaram TCTH: 115 autólogos (75,2%) e 38 alogênicos (24,8%). Foi observada maior frequência do sexo masculino (58,8%) e mediana de idade de 49,0 (intervalo interquartil [IIQ]: 33,0-49,0) anos. A indicação de TCTH autólogo mais frequente foi mieloma múltiplo (44,3%) e de alogênico foi leucemia mieloide aguda (26,3%). Entre os 159 candidatos a TCTH que realizaram QFTG-Plus, 16 tiveram resultado positivo (10,1%); 180 candidatos (85,3%) realizaram TCT, 26 com resultado  $\geq 5$  mm (14,4%). Foi observada uma concordância moderada entre TCT e QFTG-Plus ( $\kappa = 0,426$  [intervalo de confiança 95%: 0,193-0,658]), considerando os 122 indivíduos que realizaram ambos os testes. Foi observada uma prevalência de ILTB de 17,1% ( $n = 36$ ). Os indivíduos com ILTB eram mais velhos (55,5 [IIQ: 40,0-61,8] *versus* 47,0 [IIQ: 31,0-58,0] anos,  $p = 0,038$ ) e tinham uma frequência maior de contato com TB (38,9% *versus* 6,9%), com risco relativo = 4,36 (intervalo de confiança 95% [IC 95%]: 2,16-8,83),  $p < 0,001$ . Na análise multivariada utilizando regressão logística a única variável que teve associação estatisticamente significativa com ILTB entre candidatos a TCTH foi contato prévio com TB (*odds-ratio*: 7,94 [IC 95%: 3,10-20,32],  $p < 0,001$ ). Entre indivíduos submetidos a TCTH, 26 tiveram diagnóstico de ILTB (17,0%), 22 iniciaram o tratamento com isoniazida, seis (13,6%) apresentaram algum evento adverso e um (3,8%) trocou o esquema, por conta de pancreatite. Dos 109 indivíduos submetidos a TCTH que foram

analisados com 12 meses de seguimento, 27 (24,8%) evoluíram a óbito e nenhum caso de reativação de tuberculose foi diagnosticado, em uma mediana de 387,0 (IIQ: 224,0-676,0) dias após o transplante. CONCLUSÕES: Foi observada uma alta prevalência de ILTB em candidatos a TCTH. A frequência de positividade do TCT foi maior que a do QFTG-Plus e a concordância entre os métodos foi fraca. Indivíduos com ILTB tiveram uma maior frequência de contato com TB. Reativação de TB não foi observada durante o seguimento.

Descritores: Infecção latente; *Mycobacterium tuberculosis*; Transplante; Transplante de células-tronco hematopoéticas; Tuberculose; Diagnóstico.

## ABSTRACT

Castro Lima VAC. *Latent Mycobacterium tuberculosis infection in hematopoietic stem cell transplantation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**INTRODUCTION:** Screening for *latent Mycobacterium tuberculosis* (LTBI) infection is indicated for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) candidates, due to the higher risk of tuberculosis reactivation. There are two methods recommended for screening: tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assay (IGRA). The aim of this study was to evaluate LTBI prevalence among HSCT candidates, using TST and QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFTG-Plus) assay, comparing both, to describe the characteristics of LTBI population and the frequency of tuberculosis reactivation after transplantation. **METHODS:** Adults transplant candidates, followed at HSCT outpatient clinics were enrolled, submitted to clinical and epidemiological evaluation and referred to perform TST and QFTG-Plus before transplantation. LTBI was diagnosed when an individual had a positive TST or QFTG-Plus test or had epidemiological criteria, in the absence of clinical and radiological signs of active TB disease. Treatment with isoniazid was indicated to individuals diagnosed with LTBI. HSCT recipients were followed by 12 months after transplantation. **RESULTS:** Among 221 enrolled individuals, 10 were excluded and 211 were analyzed. Of them, 153 (72.5%) underwent HSCT: 115 autologous (75.2%) and 38 allogeneic (24.8%). There was a higher frequency of male individuals (58.8%), and the median age was 49.0 (interquartile range [IQR]: 33.0-49.0) years. The most frequent HSCT indication in autologous transplants was multiple myeloma (44.3%), whereas in allogeneic was acute myeloid leukemia (26.3%). Among 159 HSCT candidates who performed QFTG-Plus, 16 had a positive result (10.1%); 180 candidates (85.3%) performed TST and 26 had a result  $\geq 5$  mm (14.4%). A moderate agreement was observed between TST and QFTG-Plus ( $\kappa = 0.426$  [95% confidence interval: 0.193-0.658]), considering 122 individual who performed both tests. The prevalence of LBTI was 17.1% (n = 36). Individuals with LTBI were older (55.5 [IQR: 40.0-61.8] versus 47.0 [31.0-58.0] years,  $p = 0.038$ ) and had a higher frequency of previous contact with tuberculosis (38.9% versus 6.9%) relative risk = 4.36 (95% confidence interval [CI 95%]: 2.16-8.83),  $p < 0.001$ ). On multivariate analysis using logistic regression, previous contact with tuberculosis was the only statistically significant association with LTBI (odds-ratio: 7.94 [IC 95%: 3.10-20.32],  $p < 0.001$ ). Twenty-six HSCT recipients were diagnosed with LTBI (17.0%), 22 were treated, all of them started treatment with isoniazid monotherapy, six (13.6%) had any adverse event and one (3.8%) had to change the scheme to rifampin monotherapy, because of pancreatitis. Among 109 HSCT recipients who were evaluated on 12 months follow-up analysis, 27 (24.8%) died and no cases of tuberculosis reactivation was



diagnosed, in a median of 387.0 (IQR: 224.0-676.0) days after transplantation. CONCLUSIONS: It was observed a high LTBI prevalence in HSCT candidates. The TST positivity rate was higher than QFTG-Plus, and the agreement between methods was moderate. LTBI individuals had a higher frequency of previous contact with tuberculosis. Tuberculosis reactivation was not observed during post-transplantation follow-up.

Descriptors: Latent infection; *Mycobacterium tuberculosis*; Transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Tuberculosis; Diagnosis.

# 1. Introdução

## 1.1 Tuberculose

### 1.1.1 Histórico

Há evidências de que a tuberculose (TB) é uma doença que afeta a humanidade por pelo menos 15 mil anos, desde o período neolítico. Uma teoria diz que animais domesticados, como gado, ovelhas e cabras, transmitiram um ancestral denominado *Mycobacterium* para os humanos na região leste do mar Mediterrâneo, durante a revolução agrícola entre 8300 e 5500 a.C. (1). Outra propõe que o aparecimento da TB em humanos ocorreu durante o processo de urbanização de civilizações na região do Crescente Fértil, correspondente onde hoje é a Palestina, Israel, Jordânia, Kwait, Líbano, Chipre e partes de Síria, Iraque, Egito, Turquia e Irã, entre o quarto e quinto milênio antes de Cristo (2). Achados patológicos e moleculares sugestivos de TB já foram demonstrados em múmias e esqueletos do Egito antigo (3).

No entanto, os casos de TB em humanos eram esporádicos até o século XVIII. Durante a Revolução Industrial na Europa, fatores como o crescimento populacional, as altas taxas de urbanização e as precárias condições de vida nas cidades contribuíram para o aumento na incidência de casos de TB em seres humanos (4). No século XIX, a TB era uma das principais causas de óbito na Europa, quando em 1882, Robert Koch descreveu o agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis* e elaborou os postulados que propunham a relação entre o microrganismo, a transmissão e o desenvolvimento da doença em seres humanos (5).

A incidência da TB começou a declinar em países desenvolvidos em meados do século XX, com a melhoria nas condições de vida, saúde, moradia e nutrição dos indivíduos, com o advento da vacina baseada no bacilo de Calmette-Guérin (BCG) em 1921, e com o desenvolvimento de antimicrobianos (4,6). A era moderna da antibioticoterapia para TB iniciou em 1946, com a evidência da eficácia da estreptomicina contra a doença. A disponibilidade da isoniazida em 1952 e da rifampicina em 1963 transformaram a TB em uma doença curável, com o aumento da eficácia do tratamento (4,7).

Na década de 1980 do século XX, houve um novo aumento da incidência de casos de TB com a epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Nessa época também começou a ocorrer o aumento do número de casos de TB causados por cepas droga-resistentes. Na década de 1990, iniciaram-se esforços globais para o controle da TB no mundo, com a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarando em 1993 a TB como uma emergência de saúde global. A partir de então, houve um aumento no número de programas de tratamento de TB, com enfoque em populações de alto risco e em países subdesenvolvidos e com alta incidência da doença. Algumas das importantes estratégias propostas foram: desenvolvimento de ferramentas para diagnóstico, implementação do tratamento diretamente observado, rastreamento de indivíduos considerados sintomáticos respiratórios, diagnóstico e tratamento de indivíduos com TB e rastreamento e tratamento de indivíduos com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILT) (7).

Apesar das melhorias e do controle da TB em alguns países, para muitos outros o controle da doença ainda é uma realidade distante. O programa *End TB Strategy*, apresentado pela OMS em 2014, objetiva o fim da epidemia global de

TB, propondo uma redução de 80% na incidência e de 90% das mortes pela doença até 2030. Para alcançar esses objetivos é importante um alto nível de compromisso e financiamento por parte dos governos, com foco nas populações mais vulneráveis e com pouco acesso aos sistemas de saúde, bem como de setores da saúde, proteção social e justiça (7).

### **1.1.2 Epidemiologia**

Em 2021, foram notificados 6,4 milhões de novos casos de TB no mundo, segundo a OMS. Foi observada uma queda do número de novos casos notificados de 7,1 milhões de novos casos em 2019 para 5,8 milhões de novos casos em 2020. Esta queda é atribuída à subnotificação e falta de diagnóstico de novos casos de TB, decorrentes da pandemia de Covid-19, que teve início no começo de 2020 (7).

A OMS estima que 10,6 (intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 9,9-11,0) milhões de pessoas adoeceram de TB em 2021, um aumento de 4,5%, comparado com 2020. A estimativa é que a taxa de incidência de TB no mundo aumentou 3,6% no mundo, ao contrário da redução de 2,0% por ano que vinha sendo observada ao longo das últimas duas décadas. Os mais afetados foram os homens adultos, sendo 56,5% dos casos de TB em 2021 (7).

Trinta países são responsáveis por 87% de casos incidentes de TB no mundo, entre eles o Brasil. Mais de dois terços de casos de TB se concentram em oito países: Índia, Indonésia, China, Filipinas, Paquistão, Nigéria, Bangladesh e República Democrática do Congo (7).

Entre 2005 e 2019 ocorreu uma redução no número de mortes atribuídas a TB no mundo, no entanto entre 2019 e 2021, observou-se um aumento neste

número. A OMS estima que em 2021, 1,4 (IC 95%: 1,3-1,5) milhão de pessoas sem HIV e 187 000 (IC 95%: 158 000-218 000) pessoas com HIV morreram de TB no mundo. A estimativa de mortes atribuídas a TB aumentou de 1,4 milhão em 2019 para 1,6 milhão em 2021. Em 2019, a TB era a 13ª causa geral de morte no mundo e a primeira causa de morte de origem infecciosa por agente único, segundo a OMS (7).

Foram notificados 59 735 novos casos de TB no Brasil em 2021, número menor que os anos de 2020 (83 741 notificações) e 2019 (93 208 notificações), sendo um reflexo provavelmente da subnotificação e subdiagnóstico da TB durante a pandemia de Covid-19. Em 2021, 70,1% dos novos casos de TB notificados ocorreram em indivíduos do sexo masculino e a faixa etária com maior coeficiente de incidência foi entre 20 e 34 anos, tanto em indivíduos do sexo masculino (61,6 casos/100 mil habitantes) como do sexo feminino (22,4 casos/100 mil habitantes). A maior parte dos novos casos de TB ocorreu em pessoas que se autodeclararam pretas ou pardas (69,0%), sendo 28,9% em pessoas que se autodeclararam brancas (8).

No Brasil, o coeficiente de incidência de TB aumentou de 34,4 casos/100 mil habitantes em 2016 para 37,1 casos/100 mil habitantes em 2019. Durante a pandemia de Covid-19, entretanto, observou-se uma redução no coeficiente de incidência, de 32,0 casos/100 mil habitantes, 2021. Os maiores coeficientes de incidência de TB em 2021 no Brasil ocorreram nos estados do Amazonas (71,3 casos/100 mil habitantes), Rio de Janeiro (67,4 casos/100 mil habitantes) e Roraima (54,6 casos/100 mil habitantes). O estado de São Paulo em 2021 teve um coeficiente de incidência de TB de 33,8 casos/100 mil habitantes (8).

Em 2020, foram notificados 4 543 óbitos por TB no Brasil, o coeficiente de mortalidade da doença tem se mantido constante, variando entre 2,1 e 2,3 óbitos/100 mil habitantes, entre 2011 e 2020. Os estados com maior coeficiente de mortalidade por TB no Brasil em 2020 foram: Rio de Janeiro (4,4 óbitos /100 mil habitantes), Acre (3,9 óbitos /100 mil habitantes) e Amazonas (3,6 óbitos /100 mil habitantes) (8).

São considerados fatores de risco para TB: contato próximo com indivíduos com TB, infecção por HIV, desnutrição, diabetes *mellitus*, tabagismo, etilismo, silicose, doença renal crônica, neoplasias, tratamentos imunossupressores, receptores de transplantes, extremos de idade, profissionais de saúde, pobreza, baixa renda *per capita*, índice Gini próximo a 1, condições ruins de moradia e trabalho, privação de liberdade, ser imigrante ou visitar país com alta incidência da doença. Outros fatores de risco já sugeridos, mas com pouca evidência são: poluição ambiental, doenças helmínticas crônicas, depressão e outros transtornos mentais, gravidez e período puerperal (7,9,10).

### **1.1.3 Microbiologia**

O complexo *Mycobacterium tuberculosis* engloba pelo menos sete espécies do gênero *Mycobacterium*, que fazem parte da família Mycobacteriaceae, ordem Actinomycetales, e são os agentes causadores de tuberculose em humanos e outras micobacterioses zoonóticas (11).

A espécie *M. tuberculosis* é o principal causador de TB em seres humanos. É um bacilo aeróbio, não-esporulado, não-móvel, de crescimento lento, que apresenta uma espessa parede celular rica em lipídeos de alto peso molecular, tendo como único reservatório o ser humano (4,12). Baseado em análises

genéticas, incluindo sequenciamento de genoma completo, a espécie é dividida em sete linhagens filogenéticas: indo-oceânica, leste-asiática, africano-indiana-oriental, euro-americana, Etiópia, africana-ocidental I e II (4).

Por conta das características da parede celular, *M. tuberculosis* é álcool-ácido resistente, e pode ser identificado pelo exame de microscopia direta, utilizando técnicas de coloração como Ziehl-Neelsen, Kinyoun e fluorocromo (12). A cultura é considerada o método padrão-ouro para identificação de *M. tuberculosis*, três tipos de meio de cultura podem ser utilizados: líquido (e.g., Middlebrook 7H9), sólido baseado em ovo (e.g., Lowenstein-Jensen) e sólido baseado em ágar (e.g., Middlebrook 7H11) (12). A espécie *M. tuberculosis* tem um tempo de replicação médio de 20-22 horas, os meios líquidos necessitam uma a três semanas de incubação para detecção dos organismos, enquanto meios sólidos requerem três a oito semanas. Os meios de cultura sólidos permitem a avaliação da morfologia e quantificação das colônias (12). Outra forma de detecção de *M. tuberculosis* são testes de biologia molecular, que envolvem amplificação de ácidos nucleicos, como reações da amplificação em cadeia da polimerase (13).

#### **1.1.4 História natural da doença**

A TB é uma doença infectocontagiosa causada na maioria das vezes e na maior parte das localizações geográficas por *M. tuberculosis* (9,14). Esta micobactéria é transmitida por partículas respiratórias infectadas de pessoas com a doença pulmonar em atividade, através de tosse, espirros e fala, por exemplo (9,14). A história natural da TB começa com a inalação por indivíduos não-infectados de partículas de 2-5 µm contendo um a três bacilos e o contato

destes com o trato respiratório inferior do indivíduo (9,14,15). Após o contato inicial com a micobactéria, tem início uma resposta imune inata envolvendo macrófagos alveolares e granulócitos na tentativa de combater a infecção (9,14,15). Modelos experimentais sugerem que após a inalação existe um período de três dias até o início da replicação bacilar, que ocorre por 19-20 dias, que então é controlada por uma resposta imune adaptativa (16).

A infecção primária da TB é na maioria das vezes autolimitada e, em alguns casos, pode causar sintomas leves e transitórios (15). A lesão pulmonar primária comumente é solitária e associada a linfonodomegalia broncopulmonar adjacente (15). A replicação de *M. tuberculosis* em macrófagos e linfonodos locais pode levar a uma disseminação hematogênica e linfática, com possível contaminação de múltiplos órgãos, sendo a base fisiopatológica para a ocorrência da forma extrapulmonar da doença (14,15). Este período é seguido por um controle do sistema imune em relação à replicação dos bacilos, levando ao estágio da ILTB, fase em que o indivíduo infectado não tem manifestações clínicas da infecção (14,15). Na dependência de fatores relacionados tanto ao patógeno e inóculo quanto ao hospedeiro, a infecção pode progredir para diferentes cenários clínicos: cura espontânea, TB ativa, ILTB, reativação ou reinfeção (14,15).

Quando a infecção evolui para doença, o órgão mais comumente afetado é o pulmão, no entanto a doença pode ocorrer em qualquer órgão do corpo (17,18). Formas extrapulmonares e disseminadas da doença são mais comuns em indivíduos com HIV com contagem de linfócitos T CD4 menor que 200 células/ $\mu$ L, submetidos a transplante ou em vigência de terapia imunossupressora (18).



## 1.2 Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*

### 1.2.1 Definições e epidemiologia

A ILTB é um estado de resposta imune persistente ao estímulo por antígenos de *M. tuberculosis* na ausência de evidência de manifestação clínica de doença TB em atividade (19,20). Não existe um exame considerado como padrão-ouro para o diagnóstico da ILTB, mas a evidência dessa resposta imune persistente pode ser obtida por meio de dois tipos de testes disponíveis: o teste cutâneo tuberculínico (TCT) ou algum ensaio imunoenzimático de liberação de interferon-gama, do inglês *interferon-gamma release assay* (IGRA). Nem o TCT nem o IGRA conseguem diferenciar ILTB de doença TB em atividade. A exclusão de TB ativa envolve avaliação clínica do paciente, incluindo anamnese, interrogatório sistemático e exame físico, além de exame de imagem (radiografia ou tomografia computadorizada de tórax) (19,20).

Estima-se que um quarto da população mundial está infectada pelo *M. tuberculosis*, sendo a maioria sem sinais ou sintomas e sem transmitir a doença (21). Das pessoas com ILTB, 5-15% irão desenvolver TB durante suas vidas, com a maioria dos casos ocorrendo nos primeiros cinco anos após a infecção (19,20,22). O risco de desenvolvimento da doença depende de fatores relacionados a interação patógeno-hospedeiro, no entanto, este risco é maior em crianças menores de cinco anos e em pacientes imunodeprimidos, o que leva a concluir que o *status* imune do hospedeiro tem um papel central nesse processo (14). São considerados fatores de risco para desenvolvimento de TB ativa em pacientes com ILTB: infecção pelo HIV, uso de inibidores de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), hemodiálise, transplante de órgão sólido, transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), silicose, encarceramento, ser

profissional da saúde, ser morador de rua, uso de drogas ilícitas e ter idade avançada (14,20,22).

O tratamento da ILTB reduz o risco de reativação de TB em 60-90%, sendo considerada uma das principais estratégias recomendada pela OMS para controle da doença (19,20). Entretanto, até o momento, não é viável realizar a investigação e tratamento de ILTB em toda a população, tendo em vista a limitação dos testes, os eventos adversos do tratamento e o alto custo, com um impacto em saúde pública que não é ainda comprovado. Dessa forma, a investigação e tratamento de ILTB é recomendada para os grupos que tem maior risco de reativação de TB, comparados com a população geral (20).

O Ministério da Saúde considera o tratamento da ILTB uma importante estratégia para prevenção do desenvolvimento de TB em populações de risco. A triagem de ILTB é recomendada pelo Ministério da Saúde para pessoas com contato de TB pulmonar bacilífera, pessoas vivendo com HIV e outras condições de comprometimento da imunidade, fatores de risco para TB, como silicose, insuficiência renal em diálise, neoplasias de cabeça e pescoço, neoplasias hematológicas, diabetes *mellitus*, indivíduos de baixo peso (< 85% peso ideal), indivíduos tabagistas (> um maço/dia), e profissionais da saúde (10,23).

Um estudo descritivo realizado no Brasil observou que entre janeiro de 2018 e dezembro de 2021 foram realizadas 73 672 notificações de ILTB no Brasil. A faixa etária que predominou em indivíduos do sexo feminino foi entre 45 e 54 anos (18,1%), enquanto em indivíduos do sexo masculino foi entre 35 e 44 anos (17,4%). A maioria dos indivíduos notificados com ILTB se autodeclararam como negros (56,2%). A maioria das notificações foi realizada na região Sudeste (56,4%), seguido pelas regiões Nordeste (19,9%) e Sul (11,7%) do Brasil. As

principais indicações de rastreio da ILTB foram por contato com caso de TB (57,4%), infecção pelo HIV (16,3%) e programação de início de terapia imunossupressora (15,0%). A maioria dos indivíduos com diagnóstico de ILTB realizaram tratamento com isoniazida em monoterapia (92,4%), seguido por rifampicina em monoterapia (5,9%) e rifapentina com isoniazida (1,3%) (24).

### **1.2.2 Diagnóstico**

Atualmente não existe um método considerado padrão-ouro para o diagnóstico de ILTB (20). Os dois métodos disponíveis e recomendados são o TCT e os ensaios IGRA, que avaliam a ILTB de forma indireta, por meio da detecção de resposta imune celular mediada estimulada por antígenos relacionados a *M. tuberculosis*. (14,19,20).

Ambos os testes, por dependerem de uma resposta imune, tem sua performance influenciada pelo estado imune do paciente. Uma metanálise que incluiu 15 estudos e uma amostra de 26 680 participantes, que tinha como objetivo avaliar se o teste de IGRA poderia prever desenvolvimento de TB e se essa predição era melhor que a do TCT, concluiu que nenhum dos métodos tem alta acurácia em prever evolução para TB ativa (25). TCT e os IGRA tem limitações intrínsecas e diferem entre si quanto a aspectos logísticos, de interpretação, de custo e de acurácia (19). As recomendações atuais são que a escolha do método para diagnóstico de ILTB deve ser baseada nas características da população, logística, disponibilidade e custo, considerando as vantagens e limitações de cada método (20). É recomendado pela OMS e pelo Ministério da Saúde, realizar algum teste, TCT ou IGRA, para diagnóstico de

ILTB em indivíduos pertencentes a grupos de risco para reativação de TB (10,20).

### **1.2.2.1 Teste cutâneo tuberculínico**

O TCT é um método para diagnóstico de ILTB baseado em uma reação de hipersensibilidade cutânea do indivíduo após administração intradérmica da tuberculina (26,27). A tuberculina é um produto obtido de um filtrado de cultivo de sete cepas de *M. tuberculosis* esterilizado e concentrado. No Brasil, é utilizada como tuberculina o *Purified Protein Derivative* (PPD) RT (*Reset Tuberculin*) 23, produzido no *Statens Serum Institut*, Copenhague, Dinamarca (27). O TCT evidencia uma reação de hipersensibilidade do organismo a antígenos de *M. tuberculosis* (26,27).

O método intradérmico de aplicação de tuberculina foi desenvolvido por Charles Mantoux e consiste na injeção intradérmica de 0,1 mL (o correspondente a duas unidades de tuberculina) de PPD no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo com um ângulo entre 5 e 15 graus. Tal técnica é conhecida como intradermo-reação de Mantoux. Após a aplicação do PPD a leitura deve ser realizada em 48 a 72 horas. A leitura deve ser realizada com uma régua milimetrada, medindo o maior diâmetro transverso da área endurecida palpável da lesão produzida no local da injeção do PPD, sendo o resultado descrito em milímetros (26,27).

O ponto de corte para considerar o teste positivo depende da população a qual o indivíduo que está sendo testado pertence. Para a população geral, é considerado um TCT positivo aquele com resultado  $\geq 10$  mm. Nas seguintes populações um resultado de TCT  $\geq 5$  mm é considerado positivo: contatos de TB

pulmonar ou laríngea, pessoas vivendo com HIV com contagem de linfócitos T CD4 maior que 350 células/ $\mu$ L, pessoas com alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB, indivíduos em uso de inibidores de TNF- $\alpha$  ou corticosteroides e indivíduos em pré-transplante em terapia imunossupressora (20,23).

O TCT é um teste *in vivo*, que não exige estrutura laboratorial, barato e que os centros de referência em TB possuem larga experiência. No entanto, sua interpretação é subjetiva e observador-dependente, não possui um controle de qualidade, exige que o indivíduo faça duas visitas (uma para aplicação do PPD, outra para leitura do resultado), tem reação cruzada com a vacina BCG e com outras micobactérias não-tuberculose (MNT), tendo menor especificidade nessas situações, e menor sensibilidade em indivíduos imunocomprometidos (14,19,28,29). Além disso, o sistema de saúde é frequentemente afetado pela indisponibilidade do insumo PPD, tendo em vista a escassez de locais onde o mesmo é produzido (14).

#### **1.2.2.2 Interferon-gamma release assay**

Os ensaios IGRA detectam a resposta *in vitro* de células T e outras células mononucleares do sangue periférico a antígenos de *M. tuberculosis*, através da dosagem da produção de interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), (30). Atualmente há dois tipos de IGRA comercialmente disponíveis e recomendados para diagnóstico de ILTB: o ensaio Quantiferon-TB® (Qiagen, Hilden, Alemanha) e o ensaio T-SPOT.TB® (ELISPOT) (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido) (19,20). Ambos os métodos são disponíveis no Brasil.

Os ensaios Quantiferon-TB® são testes baseados em ensaio imunoenzimático do tipo *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Eles utilizam sangue total do paciente, que entra em contato com os antígenos de *M. tuberculosis* presentes nas paredes dos tubos do teste. O resultado é obtido por meio da interpretação da quantificação da produção de IFN- $\gamma$ , pelas células T presentes no sangue do paciente, nos diferentes tubos do teste (30).

O ensaio Quantiferon-TB® mais amplamente estudado é o de terceira geração: o Quantiferon-TB Gold *In Tube*® (QFTG-IT), que usa os antígenos ESAT-6, peptídeos derivados do CFP-10 e TB 7.7 para estimular a produção de IFN- $\gamma$  por linfócitos T CD4 (30,31). O QFTG-IT é um ensaio que usa três tubos: tubo Nil (controle negativo), tubo mitógeno (controle positivo) e o tubo que contém os antígenos de *M. tuberculosis*.

Atualmente está disponível o ensaio Quantiferon-TB® de quarta geração: o Quantiferon-TB Gold Plus® (QFTG-Plus), que possui mais um tubo contendo antígenos, sendo então um teste composto por quatro tubos: tubo Nil (controle negativo), tubo mitógeno (controle positivo) e dois tubos contendo antígenos de *M. tuberculosis* (TB1 e TB2). Ele usa, além dos antígenos ESAT-6 e peptídeos derivados do CFP-10, também peptídeos curtos que estimulam tanto a resposta de linfócitos T CD4 quanto de linfócitos T CD8 (31). Dessa forma, o QFTG-Plus permite avaliar, além da resposta linfocitária T CD4, também a resposta de células T CD8, com objetivo de melhorar a sensibilidade do teste, comparado com o QFTG-IT. Esse desenvolvimento foi baseado em evidências que indivíduos com TB ativa apresentavam maior resposta do tipo T CD8 do que indivíduos com ILTB (32). Além disso, a produção de IFN- $\gamma$  associada a resposta T CD8 específica ao *M. tuberculosis* foi detectada em indivíduos com HIV e em

crianças pequenas com TB ativa (33,34). Uma metanálise que envolveu 15 estudos observacionais observou que o QFTG-Plus é mais sensível do que QFTG-IT na detecção de infecção por *M. tuberculosis* (35).

Duas metanálises evidenciaram que os ensaios IGRA apresentam uma especificidade para o diagnóstico de ILTB maior que 95%, em um contexto de baixa incidência de TB, sem a acurácia ser afetada pela vacinação com BCG (36,37). Em populações não-vacinadas com BCG a especificidade do TCT chega a 97%, no entanto é muito menor (aproximadamente 60%) e variável em populações que são amplamente vacinadas com BCG (30). Alguns estudos observaram que a sensibilidade do QFTG-IT é menor em crianças e em indivíduos com HIV (38,39).

Os ensaios IGRA tem melhor especificidade que o TCT em populações vacinadas com BCG e são menos afetados por infecções por MNT, apesar de já terem sido descritos exames positivos em infecções por *Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium kansasii* (40,41). Outras vantagens dos ensaios IGRA são: facilidade logística, tendo em vista que é necessária apenas a coleta do sangue total do indivíduo, sem necessidade de retorno após, não é um teste observador-dependente e possui um controle de qualidade (30).

No entanto, os ensaios IGRA apresentam limitações: são testes de custo elevado, que exigem uma estrutura laboratorial e profissionais treinados e experientes na realização dos testes (19). Uma revisão sistemática que buscou avaliar a reprodutibilidade dos IGRA mostrou uma importante variabilidade, com variações de resposta de IFN- $\gamma$  entre indivíduos de até 80% (42). Alguns fatores atribuídos a possível variabilidade são: coleta, quantidade de sangue coletado, armazenamento inadequado, defeito na produção, homogeneização inadequada

dos tubos, atrasos na incubação ou processamento, injeção prévia de PPD e erros analíticos (30). Não existe evidência que os ensaios IGRA são mais custo-efetivos que o TCT, baseado em revisões sistemáticas já publicadas (43,44).

Em outubro de 2020, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde recomendou ao Ministério da Saúde a incorporação do IGRA como método de diagnóstico de ILTB em pessoas vivendo com HIV, crianças e candidatos a TCTH. Em julho de 2022 esta recomendação foi estendida a pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas e receptores de transplante de órgão sólido (45).

### **1.2.3 Tratamento**

O objetivo do tratamento da ILTB é a prevenção da reativação para TB, com uma eficácia que varia entre 60-90% (14,19,20). Ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram que o tratamento para ILTB é eficaz em prevenir a reativação de TB na população em geral, em crianças e em indivíduos que vivem com HIV (46–48). A decisão de tratar ILTB deve envolver o risco do indivíduo para progressão de doença, eventos adversos relacionados ao tratamento da ILTB, condições pré-existentes do paciente e interações medicamentosas (19,20).

A OMS recomenda o tratamento para ILTB (TCT ou IGRA positivo) nas seguintes situações com: adultos e adolescentes vivendo com HIV, crianças maiores de cinco anos, adolescentes e adultos com e com contato domiciliar com caso de TB pulmonar bacilífera, pacientes que irão iniciar tratamento com inibidor de TNF- $\alpha$ , pacientes em terapia renal dialítica, pacientes em preparação para transplante de órgão sólido ou de TCTH, pacientes com silicose, profissionais da



saúde, pessoas em privação da liberdade, imigrantes de países com alta prevalência de TB, pessoas em situação de rua e usuários de drogas ilícitas. A OMS recomenda o tratamento para ILTB, independente do resultado do TCT ou IGRA, nas seguintes situações: crianças com HIV menores de 12 meses que tiveram contato com caso de TB, crianças com HIV maiores de 12 meses com contato com caso de TB e que vivam em um país com alta prevalência de TB, crianças sem HIV menores de cinco anos que tenham contato domiciliar com caso de TB pulmonar bacilífera (20).

O Ministério da Saúde do Brasil indica tratamento para ILTB para indivíduos com TCT  $\geq 5$  mm ou IGRA positivo nas seguintes situações: contatos de TB pulmonar ou laríngea, independente de vacinação prévia com BCG, pessoas vivendo com HIV com contagem de linfócitos T CD4 maior 350 células/ $\mu$ L, alterações radiológicas fibróticas sugestivas de seqüela de TB, pacientes em uso de inibidores de TNF- $\alpha$  ou corticosteroides e pacientes em preparação para transplante de órgão sólido ou de células tronco hematopoiéticas em terapia imunossupressora. O Ministério da Saúde indica tratamento para ILTB para indivíduos com TCT  $\geq 10$  mm ou IGRA positivo nas seguintes situações: silicose, neoplasia de cabeça e pescoço, linfomas e outras neoplasias hematológicas, insuficiência renal crônica em terapia de substituição renal dialítica, diabetes *mellitus*, indivíduos com baixo peso (< 85% indivíduos menores que 50 anos tabagista (>1 maço/dia) e indivíduos com calcificação isolada (sem fibrose) em exame de imagem pulmonar. Está indicado o tratamento de ILTB pelo Ministério da Saúde para indivíduos sem TCT ou IGRA: recém-nascidos coabitantes de caso índice de TB pulmonar ou laríngea bacilífero, pessoas vivendo com HIV com contagem de linfócitos T CD4 menor que 350 células/ $\mu$ L, pessoa vivendo

com HIV com cicatriz radiológica sem tratamento prévio, pessoa vivendo com HIV que teve contato com caso de TB pulmonar ou laríngea, pessoa vivendo com HIV com registro documental de TCT  $\geq$  5 mm ou IGRA positivo, sem registro de tratamento prévio para ILTB (10,23).

O esquema recomendado pela OMS para tratamento de ILTB em crianças e adultos, independente da prevalência de TB no país de origem, é a isoniazida em monoterapia, 5-10 mg/kg/dia (dose máxima: 300 mg/dia), durante seis a nove meses. A monoterapia com isoniazida é o esquema para tratamento de ILTB com melhor experiência clínica e com melhor nível de evidência científica. Não existem ensaios clínicos randomizados controlados comparando isoniazida em monoterapia por seis meses com nove meses. Esquemas considerados como alternativos pela OMS são: rifampicina (10-15 mg/kg/dia, dose máxima: 600 mg/dia) com ou sem isoniazida (5-10 mg/kg/dia, dose máxima: 300 mg/dia), durante três a quatro meses; rifapentina (300-900 mg/semana, dose máxima: 900 mg/semana) com isoniazida (15-25 mg/kg/semana, dose máxima: 900 mg/semana), durante três meses.

Não existe evidência de superioridade em termos de eficácia de algum dos esquemas para tratamento de ILTB em relação aos outros (14,19). No entanto, um ensaio clínico randomizado, comparando isoniazida em monoterapia diária por nove meses com rifapentina e isoniazida semanal por três meses, observou que o esquema com rifapentina e isoniazida foi não-inferior em termos de eficácia e foi associado com maior taxa de término de tratamento e menos hepatotoxicidade associada ao tratamento (49). Também não há evidência de aumento de risco de resistência antimicrobiana com o uso de isoniazida por

tempo prolongado, apesar de haver evidência de menor adesão ao esquema com isoniazida isolada (19,20,50,51).

Os eventos adversos mais comuns associados à isoniazida são: hepatopatia, neuropatia e aumento assintomático de enzimas hepáticas (52). Elevação assintomática dos níveis séricos de enzimas hepáticas ocorre em 10 a 20% das pessoas em tratamento com isoniazida, e as enzimas hepáticas normalizam com a descontinuação do tratamento (52). Hepatite clínica ocorre em aproximadamente 0,1% das pessoas tomando isoniazida, e é mais comum quando há associação com outras medicações hepatotóxicas. Neuropatia periférica ocorre em menos de 0,2% dos pacientes tomando isoniazida em doses habituais, sendo mais comum quando associação com HIV, diabetes, doença renal crônica e alcoolismo (52).

### **1.3 Tuberculose em transplante de células tronco hematopoiéticas**

A maioria dos casos de TB pós-transplante ocorrem por conta de reativação de ILTB no indivíduo submetido ao transplante (53). Estudos em modelos animais sugerem que a ILTB não é um estágio estático da doença, mas um ciclo dinâmico envolvendo replicação do microrganismo e contenção da mesma pelo sistema imune (54). A imunossupressão associada ao transplante pode ocasionar uma interrupção neste ciclo, levando a predomínio da replicação bacilar e, conseqüentemente reativação da doença TB (53). TB é mais comumente diagnosticada após transplantes de órgão sólido do que em TCTH (53,55).

A frequência de TB em indivíduos submetidos a TCTH tem correlação com a prevalência de TB do local, variando de 1,0-16,0% em locais de alta

prevalência e de 0,4-2,2% em locais de baixa prevalência de TB (53). Uma revisão não-sistemática de literatura analisou 16 estudos publicados entre janeiro de 2010 e junho de 2018 e descreveu 47 casos de TB após TCTH. A maior frequência dos casos de TB ocorreu na Índia (2,9%), a maioria dos indivíduos eram receptores de TCTH alogênico (95,7%), forma pulmonar foi a apresentação clínica mais comum de TB e a mediana de tempo para a reativação de TB foi de 4,6 (variação: 3,0-12,9) meses nos dados dos estudos de coorte e 2,4 (variação: 0,6-5,0) meses nos dados dos relatos de caso. O sintoma mais comum apresentado foi febre, que ocorreu em 87,5% dos indivíduos com TB. O tratamento com esquema básico de primeira linha com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol foi instituído em 82,9% dos casos. Foi descrita uma mortalidade de 27,6% para todas as causas de óbito e de 8,5% para os óbitos associados a TB (56). Os principais fatores de risco atribuídos ao desenvolvimento de TB após TCTH são: transplante alogênico, doador não-aparentado e irradiação de corpo total, outros possíveis fatores são doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e corticoterapia (57).

Receptores de TCTH alogênico tem uma incidência de TB três a dez vezes maior que a população geral, com uma mediana de incidência que varia entre 0,44% e 2,72%, dependendo da epidemiologia local de TB (58). Um estudo caso-controle, retrospectivo, aninhado, avaliou dados de 6 236 indivíduos submetidos a TCTH alogênico entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018 em um centro na China. Foram analisados 33 indivíduos com diagnóstico de TB em atividade e 99 sem TB (grupo controle). História de TB prévia foi um fator de risco independente, não foram observadas diferenças em relação a sobrevida geral, mortalidade e reincidência de doença de base (59).

#### **1.4 Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em transplante de células tronco hematopoiéticas**

Há recomendação de rastreio de ILTB em indivíduos candidatos a TCTH, através de história clínica de TB prévia ou contato prévio com TB, bem como realização de TCT ou IGRA. Por conta do alto risco de reativação comparado com a população geral, há recomendação de tratamento de ILTB em indivíduos candidatos a TCTH pela OMS, diversas instituições de especialidade e pelo Ministério da Saúde do Brasil (20,23,53,60). O tratamento de ILTB em candidatos a TCTH é realizado com os mesmos esquemas indicados para a população geral, no entanto, a maioria das sociedades de especialidades recomendam o uso da isoniazida por nove meses (53).

A maioria dos estudos publicados sobre ILTB em TCTH foram conduzidos em países que não são considerados de alta prevalência de TB. Poucos estudos comparam a performance do TCT com IGRA em candidatos e indivíduos submetidos a TCTH. Apenas um estudo publicado na literatura científica até então usou o QFTG-Plus no rastreio de ILTB, mesmo assim, em apenas alguns indivíduos incluídos e sem fazer a análise específica deste teste (61).

Um estudo observacional, sul-coreano, prospectivo, unicêntrico, que envolveu 244 indivíduos submetidos a TCTH (41% autólogos e 59% alogênicos) entre abril de 2009 e julho de 2011, realizou TCT e QFTG-IT em todos os indivíduos. Os autores observaram uma frequência de TCT  $\geq 5$  mm de 15% e de 16% do QFTG-IT e uma concordância fraca entre os testes ( $\kappa = 0,08$ ). Nenhum tratamento para ILTB foi instituído. Durante um seguimento de 246,2 pessoas-

ano e uma mediana de 0,8 (intervalo interquartil [IIQ]: 0,1-2,6) ano, 21,3% dos indivíduos evoluíram a óbito e dois casos de TB foram diagnosticados (62).

O mesmo grupo, no mesmo centro sul-coreano, realizou um estudo observacional, prospectivo e unicêntrico com 391 indivíduos submetidos a TCTH alogênico (32,2% haploidênticos, 31,5% com doadores aparentados e 36,3% com doadores não-aparentados) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012. Todos os indivíduos realizaram QFTG-IT, com positividade de 11,5% e 7,9% de resultados indeterminados. Nenhum indivíduo recebeu tratamento para ILTB. Foi observado, em um seguimento de 581,7 pessoas-ano e uma mediana de 1,3 (IIQ: 0,6-2,3) ano, que 6,7% dos indivíduos com QFTG-IT positivo e 1,6% dos indivíduos com QFTG-IT negativo ou indeterminado desenvolveram TB, sendo esta uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,05$ ). Neste estudo, 169 indivíduos realizaram QFTG-IT e TCT, sendo observada uma frequência de TCT  $\geq 5$  mm de 11,2%, destes 31,6% dos indivíduos tinham QFTG-IT positivos, 63,1% negativos e 5,3% indeterminados. Todos os casos de TB deste estudo ocorreram em indivíduos com TCT  $< 5$  mm (63).

Um estudo observacional chinês, prospectivo e unicêntrico, avaliou 536 indivíduos com alguma malignidade hematológica candidatos a TCTH. Todos os indivíduos realizaram ELISPOT, com uma frequência de positividade de 11,6%, 295 indivíduos realizaram TCT, sendo observada uma concordância pobre entre os métodos ( $\kappa = 0,274$ ,  $p < 0,001$ ). Dos pacientes com resultado ELISPOT positivo, 57,1% foram submetidos a TCTH, destes 46,9% trataram ILTB e em um seguimento com mediana de 14,2 meses nenhum caso de TB foi diagnosticado (64).

Um estudo observacional, prospectivo, unicêntrico, espanhol, avaliou 26 candidatos a TCTH que realizaram TCT e QFTG-IT entre julho de 2008 e julho de 2010. Os autores descreveram positividade de 30,8% do TCT e de 26,9% do QFTG-IT. Nenhum indivíduo recebeu tratamento para ILTB. Em um seguimento de 47,5 (IIQ: 27,0-57,5) meses, 26,9% dos indivíduos incluídos no estudo evoluíram a óbito e um indivíduo desenvolveu TB, tendo apresentado ambos resultados de TCT e QFTG-IT negativos (65).

Um estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico, conduzido nos Estados Unidos da América (EUA), envolveu 2 531 adultos submetidos a TCTH (49,5% autólogos e 50,5% alogênicos) entre janeiro de 2010 e janeiro de 2015, e descreveu uma prevalência de ILTB de 3,6%. Os indivíduos foram triados para ILTB com TCT e 1,1% deles, por indicação médica, realizou IGRA. Dos indivíduos com diagnóstico de ILTB, 64,0% receberam tratamento e nenhum caso de TB foi observado em um seguimento de 6 981 pessoas-ano. A maioria dos indivíduos com diagnóstico de ILTB eram naturais de outros países fora dos EUA (52,7%) (66).

Foi conduzido no México um estudo observacional retrospectivo, unicêntrico, que avaliou 409 indivíduos submetidos a TCTH (40,3% autólogos e 30,6% alogênicos) e doadores (29,1%) entre fevereiro de 2000 e junho de 2018. Os indivíduos foram triados para ILTB utilizando o TCT, sendo observada uma prevalência de ILTB de 26,2%. A maioria dos indivíduos que foram submetidos TCTH realizaram tratamento para ILTB (96% dos alogênicos e 87,9% dos autólogos). Nenhum caso de TB foi diagnosticado durante o período de seguimento (67).

Um estudo brasileiro, envolvendo uma coorte prospectiva, unicêntrica, incluindo 126 adultos e crianças acima de três anos de idade, candidatos a TCTH alogênico, comparou TCT com QFTG-IT. Foi observada uma frequência de positividade do TCT de 4,7% e de 7,1% do QFTG-IT, com uma concordância razoável a boa ( $\kappa = 0,500$ ,  $p < 0,001$ ) entre os métodos. A prevalência de ILTB observada foi de 8,7% em candidatos a TCTH. Todos os indivíduos candidatos a TCTH com diagnóstico de ILTB foram tratados para ILTB e nenhum teve diagnóstico de TB. Neste mesmo estudo, uma coorte de 58 indivíduos que realizaram TCTH alogênico e desenvolveram DECH, foram observados dois casos de reativação de TB, um paciente apresentou ambos os resultados do TCT e QFTG-IT positivos, o outro com ambos os resultados do TCT e QFTG-IT negativos (68).

Em um estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico, conduzido na Itália, envolvendo 323 adultos com neoplasia hematológica submetidos a TCTH (81,7% alogênicos e 18,3% autólogos) entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, 80,5% dos indivíduos incluídos realizaram IGRA (QFTG-IT ou QFTG-Plus). Foi observada uma frequência de positividade do IGRA de 8,1% e 4,2% de resultados indeterminados. Todos os indivíduos com diagnóstico de ILTB realizaram o tratamento e não foi diagnosticado nenhum caso de reativação de TB (61).



## 1.5 Justificativa

Existem poucos estudos publicados na literatura científica que avaliam infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* no contexto de transplante de células tronco hematopoiéticas, sendo a maioria deles conduzidos em países que não são considerados de alta prevalência de tuberculose. Existem poucos dados publicados na literatura científica sobre o ensaio de quarta geração QuantiFERON-TB *Gold Plus*® para diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* no contexto de transplante de células tronco hematopoiéticas. Há uma escassez de dados epidemiológicos, clínicos e sociodemográficos sobre indivíduos com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* no contexto de transplante de células tronco hematopoiéticas no Brasil.

Considerando que o Brasil é um país com alta prevalência de tuberculose e o rastreamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* é recomendado em indivíduos candidatos a TCTH por conta do alto risco de reativação de tuberculose, é importante conhecer a prevalência desta condição e o perfil clínico e epidemiológico desta população no país. Para o diagnóstico desta condição é relevante comparar as duas metodologias disponíveis e recomendadas: teste cutâneo tuberculínico e *interferon-gamma release assay*, utilizando o ensaio de quarta geração QuantiFERON-TB *Gold Plus*® para avaliar a sua performance no contexto de TCTH.

## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo geral

Descrever a prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos candidatos e submetidos à TCTH, e avaliar a performance do teste cutâneo tuberculínico e do *interferon-gamma release assay* de quarta geração QuantiFERON-TB Gold Plus®, bem como a concordância entre eles.

### 2.2 Objetivos específicos

- Descrever características clínicas, epidemiológicas, socioeconômicas e demográficas dos indivíduos com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* na população estudada.

- Avaliar a ocorrência de reativação de tuberculose após o transplante de células tronco hematopoiéticas.

- Avaliar a ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, em indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.

### **3. Métodos**

#### **3.1 População e desenho do estudo**

Este foi um estudo observacional, prospectivo, unicêntrico e não controlado, envolvendo adultos candidatos a TCTH acompanhados no Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (SHHTC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Foi utilizada uma amostra de conveniência. Os indivíduos foram incluídos no estudo entre outubro de 2018 e setembro de 2020. Os critérios de inclusão foram: ser candidato a TCTH e idade maior ou igual a 18 anos. Foram excluídos do estudo indivíduos com diagnóstico prévio ou atual de TB, indivíduos com tratamento prévio ou atual de TB ou ILTB e indivíduos que não realizaram nenhum teste de triagem para ILTB (TCT ou QFTG-Plus) antes do transplante.

Os indivíduos admitidos no ambulatório de TCTH do SHHTC do HC-FMUSP passaram por consulta com médico infectologista, como parte do protocolo de rotina do serviço, e foram avaliados neste momento para inclusão no estudo. Os dados da consulta inicial com médico infectologista avaliados pelo estudo foram: idade, gênero, presença de cicatriz da vacina BCG, histórico de diagnóstico e tratamento prévio para TB e ILTB, histórico de contato com indivíduo residente da mesma moradia ou do trabalho com diagnóstico de TB, condições de moradia (número de cômodos e de pessoas residentes), endereço, naturalidade, procedência, anos de estudo, profissão, etnia autodeclarada, renda familiar (em salários mínimos brasileiros), posse de automóvel próprio, posse de aparelho televisor próprio, uso regular de transporte público (pelo menos 2 vezes por semana), histórico de privação da liberdade, tabagismo, etilismo, uso de drogas

ilícitas, comorbidades (HIV, hepatite B, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, neoplasia sólida [exceto aquelas que tenham sido a indicação do TCTH], pneumopatias, cardiopatias, cirrose hepática, doença renal crônica, obesidade e distúrbios neuropsiquiátricos), histórico de TCTH prévio e doença que indicou o TCTH. Os indivíduos foram classificados em classes sociais, baseado na renda familiar, sendo considerada classe A: acima de 20 salários mínimos, classe B: entre 10 e 20 salários mínimos, classe C: entre quatro e 10 salários mínimos, classe D: entre dois e quatro salários mínimos e classe E: menor que dois salários mínimos.

Todos os indivíduos admitidos no ambulatório de TCTH do SHHTC do HC-FMUSP realizaram, como parte do protocolo de rotina do serviço, exames pré-transplante: sorologias para HIV, hepatite B (HBV), hepatite C, sífilis, doença de Chagas, toxoplasmose, citomegalovírus e vírus linfotrópico humano, hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina, sódio, potássio, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, bilirrubinas e TCT. Durante o período de inclusão do estudo, todos os indivíduos admitidos no ambulatório eram encaminhados para coletar amostras de sangue para realização do exame QFTG-Plus. Os resultados dos exames QFTG-Plus ficaram disponíveis no sistema eletrônico de resultados de exames do HC-FMUSP (HCMED) e foram utilizados para tomada de decisão clínica, independentemente do estudo. Foram acompanhados com consultas com médico infectologista todos os indivíduos com diagnóstico de alguma infecção, inclusive ILTB.

Os indivíduos incluídos no estudo foram seguidos durante a avaliação pré-transplante, por meio de revisão mensal de dados clínicos e laboratoriais

disponíveis em prontuário eletrônico. Foram classificados nessa etapa como indivíduos que não se submeteram ao TCTH aqueles que: foram transferidos para outros serviços de saúde, tiveram o transplante contraindicado, evoluíram para óbito antes do transplante, perderam seguimento do serviço (ausência não justificada em três consultas consecutivas), recusaram o transplante e aqueles que ainda aguardavam a realização do transplante até a análise final do estudo.

As relações de pacientes que eram internados para realização do TCTH foram enviadas via eletrônica semanalmente para o pesquisador responsável do estudo. Foram classificados como indivíduos submetidos ao TCTH todos aqueles que tiveram infusão de células tronco hematopoiéticas. Os dados avaliados pelo estudo em relação à internação para TCTH foram: tipo de TCTH, tipo de doador e fonte das células tronco hematopoiéticas nos transplantes alogênicos, ocorrência de DECH aguda ou crônica e tempo da mesma, diagnóstico de tuberculose e óbito.

### **3.2 Triagem de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis***

Como parte do protocolo de rotina do ambulatório de TCTH do SHHTC do HC-FMUSP, todos os indivíduos candidatos ao transplante fizeram avaliação clínica e epidemiológica e exames de triagem para ILTB. Durante o período do estudo, primeiro os indivíduos realizavam a coleta do exame de sangue para o teste QFTG-Plus e depois eram encaminhados para a realização do TCT.

#### **3.2.1 QuantiFERON-TB Gold Plus®**

O teste QFTG-Plus é baseado na medida da produção de IFN- $\gamma$  em quatro tubos: um que não contém antígenos (tubo Nil, tampa cinza), que funciona como

controle negativo, um controle positivo (tubo mitógeno, tampa roxa) e dois tubos que contém antígenos peptídeos associados ao complexo *M. tuberculosis*: TB1 (tampa verde), que contém os antígenos ESAT-6 e CFP-10, que estimulam resposta de linfócitos T CD4, e TB2 (tampa amarela), que contém cadeias de peptídeos que induzem resposta de linfócitos T CD4 e CD8.

Todo o processo de realização do teste QFTG-Plus utilizou o material fornecido pelo *kit* do teste e obedeceu às recomendações do fabricante (Qiagen, Hilden, Alemanha).

No momento da coleta dos exames de admissão do ambulatório de TCTH, durante o período do estudo, foram coletados, por punção venosa periférica realizada por enfermeiro treinado do serviço, 5,0 mL de sangue total de cada indivíduo em tubo de heparina de lítio. As amostras foram mantidas em temperatura ambiente ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) e encaminhadas ainda no mesmo turno da coleta para o Laboratório de Imunologia da Divisão de Laboratório Central (DLC) do HC-FMUSP, onde foi transferido 1,0 mL de cada amostra do tubo de heparina de lítio para cada um dos quatro tubos do QFTG-Plus (Nil, TB1, TB2 e Mitógeno). Dessa forma, um indivíduo tinha a amostra de sangue total dispensada para os quatro tubos de QFTG-Plus. Cada um dos quatro tubos de QFTG-Plus foi agitado de forma lenta, com movimento firme e na direção horizontal por 10 vezes, para garantir que toda a superfície interna do tubo tivesse contato com a amostra de sangue total, e mantidos em temperatura ambiente ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Os quatro tubos de QFTG-Plus de cada indivíduo foram incubados em estufa a  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 16 a 24 horas e depois centrifugados a  $2\ 000\text{ x g}$  para separar o plasma da parte celular da amostra. Foram pipetados 150  $\mu\text{L}$  de plasma de cada tubo, sendo então adequadamente identificados e armazenados em equipamento de

refrigeração a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  até que uma quantidade suficiente de amostras fosse obtida para realizar a etapa do ensaio imunoenzimático. Cada placa para realização de ensaio imunoenzimático tinha capacidade para realizar 22 testes.

Quando da realização do ensaio imunoenzimático para detecção de IFN- $\gamma$  todas as amostras de plasma referentes aos quatro tubos de QFTG-Plus de cada indivíduo foram descongeladas por 60 minutos, sendo mantidas a temperatura ambiente ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), bem como os reagentes.

Para a preparação das soluções para curva-padrão do teste, a solução padrão de IFN- $\gamma$  fornecida no *kit* do teste QFTG-Plus foi reconstituída com água destilada, obtendo uma solução com concentração 8,0 UI/mL. Quatro tubos padrões foram preparados da seguinte forma: 150  $\mu\text{L}$  de diluente verde fornecido no *kit* do teste QFTG-Plus foram adicionados a cada um dos quatro tubos; 150  $\mu\text{L}$  da solução padrão de IFN- $\gamma$  foi adicionada ao tubo padrão 1, deixando o mesmo com concentração 4,0 UI/mL; depois 50  $\mu\text{L}$  da solução do tubo padrão 1 foi transferida para o tubo padrão 2, deixando o mesmo com concentração 1,0 UI/mL; depois 50  $\mu\text{L}$  da solução do tubo padrão 2 foi transferida para o tubo padrão 3, deixando o mesmo com concentração 0,25 UI/mL; por último o tubo padrão 4 ficou apenas com 150  $\mu\text{L}$  de diluente verde, portanto, com concentração zero. Solução padrão de IFN- $\gamma$  de cada um dos quatro tubos foi adicionada a dois poços da placa do ensaio imunoenzimático, funcionando como controle de qualidade do teste.

Para a preparação da solução conjugada, o conjugado liofilizado 100 vezes concentrado, fornecido no *kit* do teste QFTG-Plus, foi reconstituído com 0,3 mL de água destilada. A solução obtida foi então reconstituída com diluente verde,

de acordo com o número de testes que fossem realizados na placa do ensaio imunoenzimático: para cada dois testes realizados foram utilizados 10 µL de conjugado 100 vezes concentrado reconstituído e 1,0 mL de diluente verde.

A placa para realização do ensaio imunoenzimático dispunha de 96 poços, sendo oito destinados às soluções de curva-padrão de IFN- $\gamma$  e 88 destinados às amostras de plasma de cada um dos quatro tubos de QFTG-Plus, totalizando a possibilidade de realização de 22 testes por placa. Cada grupo de quatro poços referente ao teste de um indivíduo, bem como os dois grupos de quatro poços da solução padrão foram devidamente identificados antes da realização do teste. Cada poço foi preenchido com 50 µL de solução conjugada recém-preparada. Nos poços utilizados como teste foram adicionados 50 µL de plasma referente a cada tubo de QFTG-Plus. Os oito poços referentes à curva-padrão foram preenchidos da seguinte forma: dois com a solução padrão 1, dois com a solução padrão 2, dois com a solução padrão 3 e dois com a solução padrão 4. A placa para realização do ensaio imunoenzimático foi colocada em um agitador de microplacas, durante um minuto, para misturar as amostras em cada poço, sendo depois incubada à temperatura ambiente ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), por 120 minutos.

Enquanto a placa para realização do ensaio imunoenzimático estava incubada, era preparado o tampão de lavagem, realizando a diluição da solução tampão 20 vezes concentrada fornecida no *kit* do teste QFTG-Plus com água destilada. Ao final da incubação da placa, cada poço da mesma foi lavado com 400 µL de solução tampão preparada por seis ciclos, com imersão de cinco segundos em cada ciclo. Após removida a lavagem residual de forma mecânica, batendo a placa virada para baixo em papel toalha, foram adicionados 100 µL



de solução de substrato enzimático fornecido no *kit* do teste QFTG-Plus a cada poço. A placa era então colocada novamente em um agitador de microplacas, sendo depois incubada à temperatura ambiente ( $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), por 30 minutos. Depois da incubação foram adicionados  $50\text{ }\mu\text{L}$  de solução de parada enzimática, fornecida no *kit* do teste QFTG-Plus, a cada poço. Após cinco minutos, a densidade óptica produzida pela reação imunoenzimática foi lida em cada poço, usando um leitor de microplacas.

Foi utilizado o *software* para análise de QFTG-Plus versão 2.71 (Qiagen, Hilden, Alemanha) para cálculo de resultados, baseado na leitura das densidades ópticas produzidas pelas reações enzimáticas decorrentes da produção de IFN- $\gamma$  que ocorreram em cada poço.

O teste foi considerado positivo se a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo Nil foi  $\leq 8,0\text{ UI/mL}$  e a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo TB1 menos tubo Nil ou do tubo TB2 menos tubo Nil foi  $\geq 0,35\text{ UI/mL}$  e  $\geq 25\%$  da concentração do tubo Nil. O teste foi considerado indeterminado em uma dessas três situações: se a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo Nil foi  $> 8,0\text{ UI/mL}$ ; se a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo Nil foi  $\leq 8,0\text{ UI/mL}$  e a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo TB1 menos tubo Nil ou do tubo TB2 menos tubo Nil foi  $< 0,35\text{ UI/mL}$  e a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo mitógeno foi  $< 0,5\text{ UI/mL}$ ; se a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo Nil foi  $\leq 8,0\text{ UI/mL}$  e a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo TB1 menos tubo Nil ou do tubo TB2 menos tubo Nil foi  $\geq 0,35\text{ UI/mL}$  e  $< 25\%$  da concentração do tubo Nil e a concentração de IFN- $\gamma$  do tubo mitógeno foi  $< 0,5\text{ UI/mL}$ .

### 3.2.2 Teste cutâneo tuberculínico

Todos os indivíduos admitidos no ambulatório de TCTH do SHHTC do HC-FMUSP foram encaminhados para o Departamento de Imunologia ou de Dermatologia do HC-FMUSP para realização do TCT para triagem de ILTB, como parte do protocolo de rotina do serviço. Os profissionais da saúde que realizaram os TCT foram capacitados para a realização dos testes. Os resultados dos TCT ficaram disponíveis no sistema eletrônico de resultados de exames do HC-FMUSP (HCMED). A técnica de realização do TCT obedeceu às recomendações do Ministério da Saúde do Brasil e diretrizes internacionais (26,27).

A tuberculina foi aplicada com seringa descartável, por meio de injeção intradérmica no terço médio da face anterior do antebraço esquerdo, na dose de 0,1 mL (0,04 µg) de PPD *Reset Tuberculin 23* (Statens Serum Institut, Copenhagen, Dinamarca), correspondente a duas unidades de tuberculina, na angulação entre 5 e 15 graus, em cada paciente que compareceu para realizar o TCT. A inoculação foi evitada na região de lesões, cicatrizes, tatuagens e veias superficiais. Após a aplicação, o paciente era orientado a retornar ao serviço 72 horas após para a leitura do teste. Os exames foram sempre realizados em dias da semana de forma a evitar que o dia do retorno para leitura ocorresse em um dia que o serviço não funcionasse, como finais-de-semana ou feriados.

A leitura do TCT foi realizada no mesmo local da aplicação do PPD, em ambiente com boa iluminação. Foi utilizada régua milimetrada, de plástico, flexível, transparente e com escala de cor preta. Para obtenção do resultado do

teste, com o antebraço do paciente relaxado e levemente fletido, o examinador colocava a régua no maior diâmetro transverso da área endurecida na região de aplicação da tuberculina, sem considerar área de eritema ou edema, e aferia, em milímetros, o tamanho da mesma. O TCT foi considerado positivo se a área endurecida era maior ou igual 5 mm, tendo em vista os indivíduos serem imunodeprimidos, candidatos a TCTH.

### **3.2.3 Diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis***

Os indivíduos com TCT e/ou QFTG-Plus positivo foram encaminhados para consulta com infectologista do SHHTC do HC-FMUSP e avaliados com anamnese, exame físico e exame de imagem (radiografia ou tomografia computadorizada do tórax) para exclusão de doença TB em atividade. Foram pesquisados os seguintes sinais e sintomas, que não fossem previamente atribuídos à doença de base: febre, tosse, dor torácica, dispneia, sudorese noturna, perda de 10% do peso corporal nos últimos seis meses, presença e distribuição de murmúrios vesiculares e ruídos adventícios pulmonares, linfonodomegalia e lesões mucocutâneas.

Caso houvesse suspeita de doença TB em atividade por alguma alteração no exame clínico ou de imagem, era realizada investigação, conforme o sítio suspeito de infecção, com realização de baciloscopia, cultura para micobactérias e reação de amplificação em cadeia da polimerase para detecção de *M. tuberculosis*. Indivíduos com diagnóstico de TB foram excluídos do estudo.

Foram considerados indivíduos com diagnóstico de ILTB: aqueles que apresentaram TCT e/ou QFTG-Plus positivo ou aqueles com epidemiologia positiva e alterações em exame de imagem pulmonar compatíveis com sequela de TB (critério epidemiológico), tendo sido excluída em todas as situações a possibilidade de doença TB em atividade.

### **3.3 Indivíduos com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis***

Foram analisadas as variáveis clínicas, epidemiológicas, demográficas e socioeconômicas dos candidatos a TCTH com infecção latente por *M. tuberculosis* (grupo ILTB), sendo realizada comparação com os indivíduos sem infecção latente por *M. tuberculosis* (grupo não-ILTB). Entre os indivíduos submetidos a TCTH, foram analisadas apenas as variáveis clínicas e epidemiológicas, comparando os grupos ILTB e não-ILTB.

#### **3.3.1 Tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis***

Foram acompanhados através de consultas com médico infectologista todos os indivíduos com diagnóstico de ILTB. Como parte do protocolo de rotina do serviço, todos os indivíduos com diagnóstico de ILTB tiveram indicação de tratamento, sendo o esquema de primeira linha utilizado: isoniazida em monoterapia via oral, 5 a 10 mg/kg/dia (dose máxima: 300 mg por dia), durante nove meses. Todos os indivíduos com indicação do uso da isoniazida tiveram indicação de reposição de piridoxina 50 mg/dia, como prevenção de neuropatia periférica. Nas consultas mensais de acompanhamento do tratamento de ILTB

foram avaliados adesão e eventos adversos relacionados ao tratamento, incluindo os exames laboratoriais: hemograma, dosagem sérica de ureia, creatinina, sódio, potássio, AST, ALT, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e bilirrubinas totais. Indivíduos em tratamento de ILTB não tiveram os TCTH adiados ou atrasados.

Os indivíduos com diagnóstico de ILTB que não realizariam o TCTH no SHHTC do HC-FMUSP, por qualquer motivo, foram encaminhados para acompanhamento da ILTB em outro serviço de saúde. Foram acompanhados até o final do tratamento para ILTB por médico infectologista do ambulatório de TCTH do SHHTC do HC-FMUSP os indivíduos com diagnóstico de ILTB e submetidos a TCTH. Foi observada a ocorrência de eventos adversos e a necessidade de troca do esquema de tratamento de ILTB na ocorrência de algum evento adverso considerado grave pelo médico infectologista. O esquema alternativo preferencial de escolha foi rifampicina 10 mg/kg/dia (dose máxima: 600 mg por dia), durante quatro meses.

Foram analisados os valores dos níveis séricos de AST, ALT, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase e bilirrubinas totais antes e após o início do tratamento para ILTB para avaliação de hepatotoxicidade do esquema terapêutico. Os valores de referência de normalidade dos mesmos foram: AST < 31 UI/L, ALT < 31 UI/L, fosfatase alcalina = 35-104 UI/mL, gama-glutamil transferase = 5-36 UI/mL, bilirrubinas = 0,2-1,0 mg/dL, conforme metodologias utilizadas no laboratório de bioquímica da DLC do HC-FMUSP.

### 3.3.2 Acompanhamento pós-transplante

No seguimento pós-transplante, os indivíduos incluídos no estudo e submetidos a TCTH foram acompanhados por meio de revisão mensal de dados clínicos e laboratoriais disponíveis em prontuário eletrônico. As frequências das consultas pós-transplante foram definidas pelo médico hematologista que acompanhava cada paciente. Como parte do protocolo de rotina do serviço, pacientes submetidos a TCTH autólogo eram acompanhados por três meses, enquanto pacientes submetidos a TCTH alogênico eram acompanhados por 12 meses.

Foram feitos contatos por telefone 12 meses após o transplante com os indivíduos submetidos a TCTH que tenham recebido alta do serviço antes deste período. Dados relacionados ao diagnóstico e tratamento de TB de todos os indivíduos submetidos a TCTH foram avaliados através de consulta à plataforma TBweb do Centro de Vigilância Epidemiológica Prof. “Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo, 12 meses após o transplante (sítio eletrônico: <http://www.cvetb.saude.sp.gov.br/tbweb/>). Durante o período pós-transplante os desfechos analisados pelo estudo foram: diagnóstico de TB e óbito. A análise final dos dados de seguimento ocorreu em novembro de 2021.

Os indivíduos submetidos a TCTH foram acompanhados por um período de 12 meses após o transplante e foram feitas análises relacionadas às variáveis: tipo de transplante, tipo de doador e fonte de células tronco hematopoiéticas nos TCTH alogênicos, ocorrência de DECH aguda e crônica, diagnóstico de TB e óbito, comparando os grupos ILTB e não-ILTB.

### 3.4 Análise estatística

Os dados obtidos dos indivíduos incluídos no estudo foram utilizados para a construção de um banco de dados, utilizando o *software* “SPSS *Statistics*” versão 26.0 (IBM, Armonk, Nova Iorque, EUA). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando esta versão do *software*.

As características gerais da população de indivíduos incluídos no estudo foram descritas destacando em três grupos: todos os indivíduos candidatos a TCTH, indivíduos submetidos a TCTH autólogo e indivíduos submetidos a TCTH alogênico. As variáveis categóricas foram expressas em frequência. As variáveis numéricas tiveram as suas distribuições analisadas através de gráficos de histograma e aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar se apresentavam uma distribuição normal. A medida central das variáveis numéricas com distribuição normal foi expressa em média e a dispersão em desvio-padrão, enquanto a medida central das variáveis com distribuição não-normal foi expressa em mediana e a dispersão em intervalo interquartil.

Para análise da concordância entre TCT e QFTG-Plus foram construídas tabelas dois por dois, comparando os resultados dos dois testes nos mesmos indivíduos. Foram incluídos nessa análise apenas os indivíduos que realizaram ambos os testes e foram excluídos aqueles indivíduos com QFTG-Plus indeterminado, tendo em vista não existir resultado do TCT comparável a este resultado. Foram realizadas duas análises de concordância entre TCT e QFTG-Plus: uma envolvendo todos os indivíduos candidatos a TCTH e outra envolvendo apenas indivíduos submetidos a TCTH.

Para avaliação da concordância entre os testes, foi calculada a concordância absoluta e o coeficiente *Kappa* de Cohen ( $\kappa$ ). Para interpretação

da concordância foram considerados:  $\kappa = 0,0$  a  $0,2$ : concordância baixa;  $\kappa = 0,21$  a  $0,4$ : concordância fraca;  $\kappa = 0,41$  a  $0,6$ : concordância moderada;  $\kappa = 0,61$  a  $0,8$ : concordância substancial;  $\kappa = 0,81$  a  $1,0$ : concordância quase perfeita (69).

Os indivíduos incluídos no estudo foram divididos em dois grupos: aqueles com diagnóstico de ILTB (grupo ILTB) e aqueles sem o diagnóstico de ILTB (grupo não-ILTB). Foram realizadas análises comparando os dois grupos envolvendo todos os indivíduos candidatos a TCTH e apenas indivíduos submetidos a TCTH. Na análise dos desfechos após seguimento de 12 meses foram incluídos apenas os indivíduos submetidos a TCTH que completaram este tempo de seguimento, comparando os grupos ILTB e não-ILTB.

Para a análise estatística inferencial de variáveis categóricas foram utilizados o teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher quando estavam sendo comparadas duas variáveis. O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado quando nenhuma das células da tabela dois por dois apresentava contagem esperada menor que cinco. Para a análise estatística inferencial de variáveis categóricas com mais de duas variáveis foi utilizada a razão de verossimilhança. Para a análise estatística inferencial de variáveis numéricas na comparação entre dois grupos foram utilizados o teste U de Mann-Whitney (não-paramétrico) quando a variável apresentava distribuição não-normal e o teste t de Student (paramétrico) quando a variável apresentava distribuição normal. Todos os testes utilizados foram bicaudados e foi considerado como estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ , para um poder estatístico ( $\alpha$ ) de 80%. Foram realizadas análises utilizando regressão logística bivariada e multivariada, sendo incluídas no modelo aquelas variáveis com  $p < 0,1$ .



### **3.5 Considerações éticas**

O projeto de pesquisa deste estudo foi aprovado no parecer 2.733.417 do Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (Anexo A). O termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B) foi aplicado aos participantes do estudo e obedeceu a Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

O estudo foi conduzido respeitando os principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos: o Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos do Homem (1948), a Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1975, 1983 e 1989), o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (Organização das Nações Unidas, 1966, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992), as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas/OMS 1982 e 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas, 1991).

### **3.6 Financiamento**

O financiamento do estudo, incluindo a compra dos *kits* do QuantiFERON-TB Gold Plus®, foi feito com a verba de bancada do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) da Profa. Dra. Silvia Figueiredo Costa.

## 4. Resultados

### 4.1 Características da população

Foram incluídos 221 indivíduos candidatos a TCTH, durante o período de inclusão do estudo. Dez indivíduos foram excluídos: seis por histórico de diagnóstico prévio de TB, dois por histórico de tratamento prévio de ILTB e dois por não terem coletado QFTG-Plus nem TCT antes da realização do TCTH. Dos 211 indivíduos candidatos a TCTH analisados, 153 (72,5%) foram submetidos a TCTH, sendo 115 autólogos (75,2%) e 38 alogênicos (24,8%). Dos 58 indivíduos (27,5%) que não realizaram TCTH, 27 (46,6%) tiveram o procedimento contraindicado durante a avaliação pré-transplante, 20 (34,5%) evoluíram para óbito antes do transplante, sete (12,1%) perderam seguimento do serviço, dois (3,4%) recusaram o transplante e dois (3,4%) ainda aguardavam o transplante até a análise final do estudo.

Entre os 38 indivíduos submetidos a TCTH alogênico, 21 (55,3%) realizaram transplante haploidêntico, 13 (34,2%) tiveram doador aparentado totalmente compatível e quatro (10,5%) tiveram doador não-aparentado totalmente compatível. A fonte das células tronco hematopoiéticas mais frequentemente utilizada foi sangue periférico em 27 indivíduos (71,1%), seguido por medula óssea em 10 indivíduos (26,3%) e sangue de cordão umbilical em um indivíduo (2,6%). Foi observada ocorrência de DECH aguda em 23 indivíduos submetidos a TCTH alogênico (60,5%), com uma mediana de tempo de 34,0 (IIQ: 23,0-60,0) dias após o transplante. Foi observada ocorrência de DECH crônica em 14 indivíduos (36,8%), com uma mediana de tempo de 175,0 (IIQ: 147,8-253,0) dias após o transplante.

As características gerais e clínicas da população estão descritas na Tabela 1 (Anexo C). Foi observada uma maior frequência de indivíduos do sexo masculino na população estudada, sendo de 58,8% (n = 124) em candidatos a TCTH, de 53,9% (n = 62) em indivíduos submetidos a TCTH autólogo e de 63,2% (n = 24) em indivíduos submetidos a TCTH alogênico. A mediana de idade de candidatos a TCTH foi 49,0 (IIQ: 33,0-59,0) anos, em indivíduos submetidos a TCTH autólogo foi de 51,0 (IIQ: 39,0-60,0) anos e em indivíduos submetidos a TCTH alogênico foi de 37,0 (IIQ: 23,8-49,3) anos.

A comorbidade mais frequentemente observada em candidatos a TCTH, bem como nos grupos de indivíduos submetidos a TCTH autólogo e alogênico, foi hipertensão arterial sistêmica, observada em 28,0% (n = 59) dos candidatos a TCTH, em 35,7% (n = 41) dos indivíduos submetidos a TCTH autólogo e em 18,4% (n = 7) dos indivíduos submetidos a TCTH alogênico. Treze candidatos a TCTH (6,2%) já tinham realizado um TCTH previamente, destes cinco acabaram realizando TCTH alogênico (13,2% deste grupo) e três realizaram TCTH autólogo (2,6% deste grupo) como novo transplante. Oito indivíduos candidatos a TCTH (3,8%) tinham infecção pelo HIV, destes cinco realizaram TCTH autólogo (sendo 4,3% deste grupo), três não realizaram transplante e nenhum realizou TCTH alogênico. As frequências das demais comorbidades estão descritas na Tabela 1 (Anexo C).

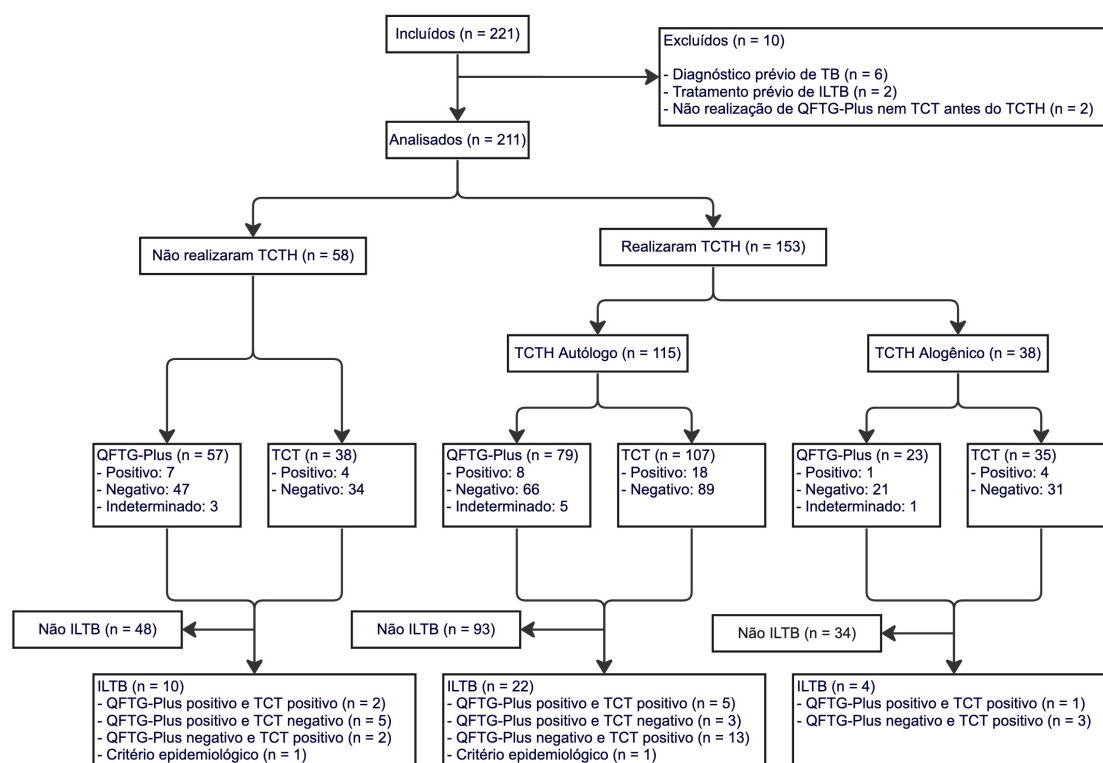
As doenças de base mais frequentes entre candidatos a TCTH foram mieloma múltiplo, indicação do transplante em 62 indivíduos (29,4%), seguido por linfoma não-Hodgkin em 48 indivíduos (22,7%) e linfoma de Hodgkin em 35 indivíduos (16,6%). Em indivíduos submetidos a TCTH autólogo as indicações mais frequentes do transplante foram mieloma múltiplo em 51 indivíduos

(44,3%), linfoma não-Hodgkin em 27 indivíduos (23,5%) e linfoma de Hodgkin em 24 indivíduos (20,9%). Em indivíduos submetidos a TCTH alogênico as indicações mais frequentes do transplante foram leucemia mieloide aguda em 10 indivíduos (26,3%), leucemia linfóide aguda em nove indivíduos (23,7%), síndrome mielodisplásica em quatro indivíduos (10,5%) e linfoma não-Hodgkin em quatro indivíduos (10,5%). As frequências das demais doenças de base que indicaram o TCTH estão descritas na Tabela 2 (Anexo C).

#### 4.2 Triagem de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*

A Figura 1 abaixo mostra o fluxograma dos indivíduos incluídos no estudo, dividindo os mesmos entre aqueles que realizaram ou não o TCTH, os resultados dos testes QFTG-Plus e TCT e o diagnóstico de ILTB.

**Figura 1** – Fluxograma do diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* nos indivíduos incluídos no estudo



#### 4.2.1 Candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas

Entre os 211 indivíduos candidatos a TCTH, 159 (75,4%) realizaram o QFTG-Plus, 16 indivíduos (10,0%) tiveram resultado positivo e nove (5,7%) tiveram resultado indeterminado. Não foram coletadas amostras de sangue para realização do QFTG-Plus em 52 indivíduos incluídos no estudo, tendo em vista dificuldades que ocorreram em relação a entrega de *kits* do teste, a partir de março de 2020, com a pandemia de Covid-19.

Cento e oitenta e oito indivíduos candidatos a TCTH (89,1%) aplicaram o PPD para realização do TCT, 180 (95,7%) compareceram para leitura, destes 26 (14,4%) apresentaram resultado  $\geq 5$  mm e 13 (7,2%)  $\geq 10$  mm. Não foram obtidos resultados de TCT de 23 indivíduos incluídos no estudo, por conta de períodos de falta de PPD no mercado de saúde.

Cento e vinte e oito indivíduos candidatos a TCTH (60,7%) realizaram QFTG-Plus e TCT. Oito indivíduos (6,3%) tiveram ambos os testes positivos, 98 apresentaram ambos os testes negativos (76,6%). Entre os resultados discordantes: 10 indivíduos (7,8%) apresentaram QFTG-Plus negativo e TCT  $\geq 5$  mm e seis indivíduos (4,7%) apresentaram QFTG-Plus positivo e TCT  $< 5$  mm. Seis indivíduos (4,7%) tiveram resultado QFTG-Plus indeterminado, todos apresentaram TCT negativo. O coeficiente *Kappa* de Cohen para indivíduos candidatos a TCTH mostrou uma concordância moderada entre QFTG-Plus e TCT ( $\kappa = 0,426$  [IC 95%: 0,193-0,658]), com uma concordância absoluta de 86,9%. Os dados da análise de concordância entre QFTG-Plus e TCT entre os indivíduos candidatos a TCTH que realizaram ambos os testes estão descritos na Tabela 3 (Anexo C).

Foi diagnosticada ILTB em 36 indivíduos candidatos a TCTH, com uma prevalência de 17,1% nessa amostra. Dos indivíduos diagnosticados com ILTB, oito (22,2%) apresentaram ambos os testes QFTG-Plus e TCT positivos, oito (22,2%) apresentaram apenas QFTG-Plus positivo, 18 (50,0%) apresentaram apenas TCT  $\geq 5$  mm e dois (5,6%) foram diagnosticados por critério epidemiológico.

#### **4.2.2 Indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas**

Na análise de indivíduos submetidos a TCTH, entre os 153 indivíduos, 102 (66,7%) realizaram o QFTG-Plus, nove (8,8%) tiveram resultado positivo e seis (5,9%) tiveram resultado indeterminado. Cento e quarenta e oito indivíduos submetidos a TCTH (96,7%) aplicaram o PPD para realização do TCT, 142 (95,9%) compareceram para leitura, sendo 22 (15,5%) com resultado  $\geq 5$  mm e 11 (7,7%) com resultado  $\geq 10$  mm.

Noventa e um indivíduos submetidos a TCTH (59,5%) realizaram QFTG-Plus e TCT. Seis indivíduos (6,6%) tiveram ambos os testes positivos, 70 (76,9%) apresentaram ambos os testes negativos. Entre os resultados discordantes: oito indivíduos (8,8%) apresentaram QFTG-Plus negativo e TCT  $\geq 5$  mm e três indivíduos (3,3%) apresentaram QFTG-Plus positivo e TCT  $< 5$  mm. Quatro indivíduos (4,4%) tiveram resultado QFTG-Plus indeterminado, todos apresentaram TCT negativo. O coeficiente *Kappa* de Cohen para indivíduos submetidos a TCTH mostrou uma concordância moderada entre QFTG-Plus e TCT ( $\kappa = 0,453$  [IC 95%: 0,184-0,722]), com uma concordância absoluta de 87,4% nessa amostra. Os dados da análise de concordância entre QFTG-Plus e

TCT entre os indivíduos submetidos a TCTH que realizaram ambos os testes estão descritos na Tabela 4 (Anexo C).

Foi diagnosticada ILTB em 26 indivíduos candidatos a TCTH, com uma prevalência de 17,0% nessa amostra. Dos indivíduos diagnosticados com ILTB, seis (23,1%) apresentaram ambos os testes QFTG-Plus e TCT positivos, três (11,5%) apresentaram apenas QFTG-Plus positivo, 16 (61,5%) apresentaram apenas TCT  $\geq$  5 mm e um (3,8%) foi diagnosticado por critério epidemiológico.

#### **4.3 Indivíduos com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis***

As características clínicas, epidemiológicas, demográficas e socioeconômicas dos indivíduos com ILTB foram analisadas e comparadas com os indivíduos sem ILTB. Foram feitas análises envolvendo todos os candidatos a TCTH e análises envolvendo apenas os indivíduos submetidos a TCTH. As análises demográficas e socioeconômicas foram realizadas apenas com os candidatos a TCTH. Os indivíduos submetidos a TCTH foram analisados tanto em relação a variáveis clínicas e epidemiológicas, quanto no seguimento de 12 meses pós-transplante.

##### **4.3.1 Candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas**

As análises de variáveis clínicas e epidemiológicas dos candidatos a TCTH com ILTB, comparando com o grupo não-ILTB, estão descritas na Tabela 5 (Anexo C).

Entre os 211 candidatos a TCTH, 36 tiveram o diagnóstico de ILTB e 175 não tiveram. Foi observado um predomínio de indivíduos do sexo masculino nos grupos ILTB (n = 23, 63,3%) e não-ILTB (n = 101, 57,7%), sem diferença

estatisticamente significativa entre ambos ( $p = 0,617$ ). O grupo ILTB apresentou uma mediana de idade de 55,5 (IIQ: 40,0-61,8) anos, maior comparado com o grupo não-ILTB, que apresentou uma mediana de idade de 47,0 (IIQ: 31,0-58,0) anos, sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,038$ ).

Foi observada uma frequência de contato prévio com TB de 38,9% ( $n = 14$ ) no grupo ILTB, entre indivíduos candidatos a TCTH, enquanto no grupo não-ILTB a frequência foi de 6,9% ( $n = 12$ ), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A frequência de observação da cicatriz da vacina BCG no grupo ILTB foi 83,3% ( $n = 30$ ), enquanto no grupo não-ILTB foi 80,0% ( $n = 140$ ), sendo esta uma diferença que não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,819$ ). A frequência de profissionais da saúde no grupo ILTB foi 2,8% ( $n = 1$ ) no grupo ILTB, enquanto 7,4% ( $n = 13$ ) no grupo não-ILTB, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,473$ ).

As análises de variáveis demográficas dos candidatos a TCTH com ILTB, comparando com o grupo não-ILTB, estão descritas na Tabela 6 (Anexo C).

No grupo ILTB entre os indivíduos candidatos a TCTH, 11 (30,6%) eram naturais da cidade de São Paulo, 11 (30,6%) do interior do estado de São Paulo, 11 (30,6%) da região Nordeste do Brasil (sete da Bahia, dois de Pernambuco, um do Ceará e um do Rio Grande do Norte), dois (5,6%) de outros estados da região Sudeste do Brasil (ambos de Minas Gerais) e um (2,8%) da região Centro-Oeste do Brasil (Mato Grosso do Sul). No grupo não-ILTB, 53 indivíduos (30,3%) eram naturais da região Nordeste do Brasil (23 da Bahia, nove do Ceará, sete de Pernambuco, seis de Alagoas, quatro da Paraíba, dois do Piauí, um do Rio Grande do Norte e um do Maranhão), 51 (29,1%) da cidade de São Paulo, 43 (24,6%) do interior do estado de São Paulo, 13 (7,4%) de outros estados da



região Sudeste do Brasil (todos de Minas Gerais), oito (4,6%) da região Sul do Brasil (sete do Paraná, um de Santa Catarina), cinco (2,9%) de outros países (três de Portugal, um do Paraguai e um do Peru), um (0,6%) da região Norte do Brasil (Pará) e um (0,6%) da região Centro-Oeste do Brasil (Mato Grosso do Sul). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ILTB e não-ILTB em relação à naturalidade por região do país ( $p = 0,434$ ).

Em relação à procedência entre os indivíduos candidatos a TCTH, no grupo ILTB, 24 (66,7%) eram procedentes do interior do estado de São Paulo e 12 (33,3%) da cidade de São Paulo. No grupo não-ILTB, 82 indivíduos (46,9%) eram procedentes do interior do estado de São Paulo, 81(46,3%) da cidade de São Paulo, oito (4,6%) da região Nordeste do Brasil (cinco da Bahia, um do Ceará, um do Piauí e um do Maranhão), dois (1,1%) de outros estados da região Sudeste do Brasil (ambos de Minas Gerais), um (0,6%) da região Norte do Brasil (Amapá) e um (0,6%) da região Centro-Oeste do Brasil (Mato Grosso do Sul). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ILTB e não-ILTB em relação à procedência por região do país ( $p = 0,164$ ).

Entre os indivíduos candidatos a TCTH, no grupo ILTB, 50,0% ( $n = 18$ ) se autodeclararam como brancos, 41,7% ( $n = 15$ ) como pardos e 8,3% ( $n = 3$ ) como negros, enquanto no grupo não-ILTB, 49,1% ( $n = 86$ ) se autodeclararam como brancos, 32,0% ( $n = 56$ ) como pardos, 11,4% ( $n = 20$ ) como negros e 0,6% ( $n = 1$ ) como indígenas. Doze indivíduos do grupo não-ILTB (6,9%) não autodeclararam a etnia. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ILTB e não-ILTB em relação à etnia autodeclarada ( $p = 0,204$ ).

As análises de variáveis socioeconômicas e de escolaridade dos candidatos a TCTH com ILTB, comparando com o grupo não-ILTB, estão descritas na Tabela 7 (Anexo C).

Entre os 36 indivíduos candidatos a TCTH do grupo ILTB, 34 souberam responder quantos anos tinham estudado, a mediana de anos de estudo neste grupo foi 11,0 (IIQ: 7,0-11,0) anos. Já entre os 173 indivíduos do grupo não-ILTB que souberam responder quantos anos tinham estudado, a mediana foi 11,0 (IIQ: 6,0-11,0) anos. Não foi observada uma diferença com significância estatística entre os grupos ILTB e não-ILTB em relação aos anos de estudo ( $p = 0,788$ ).

Entre os 36 indivíduos candidatos a TCTH do grupo ILTB, 31 responderam sobre o ganho financeiro mensal da família. A mediana da renda familiar mensal neste grupo foi 3,0 (IIQ: 1,1-5,8) salários mínimos brasileiros, enquanto entre os 148 indivíduos do grupo não-ILTB que não responderam, a mediana foi 3,0 (IIQ: 1,5-4,0) salários mínimos brasileiros, uma diferença que não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,698$ ). No grupo ILTB, 18 indivíduos (58,1%) pertenciam à classe social C, oito (25,8%) à classe social D, quatro (12,9%) à classe social E, um (3,2%) à classe social A. No grupo não-ILTB, 65 indivíduos (43,9%) pertenciam à classe social C, 35 (23,6%) à classe social E, 34 (23,0%) à classe social D, nove (6,1%) à classe social B e cinco (3,4%) à classe social A. Não foi observada diferença com significância estatística entre os grupos em relação à classe social ( $p = 0,292$ ).

A frequência de indivíduos que possuíam aparelho televisor próprio no grupo ILTB foi 88,9% ( $n = 32$ ) no grupo ILTB e 96,6% ( $n = 169$ ) no grupo não-ILTB entre indivíduos candidatos a TCTH, sendo esta uma diferença que teve uma tendência a ser estatisticamente significativa ( $p = 0,07$ ). No grupo ILTB,

61,1% (n = 22) possuíam automóvel próprio, sendo frequência igual observada no grupo não-ILTB (n = 107), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 1,0$ ).

Em relação às condições de moradia dos indivíduos candidatos a TCTH, a mediana do número de cômodos na residência do grupo ILTB foi 4,0 (IIQ: 3,3-5,0) e a mediana do número de pessoas residentes na mesma casa foi 3,0 (IIQ: 3,0-4,0), enquanto no grupo não-ILTB a mediana do número de cômodos na residência foi 4,0 (IIQ: 3,0-5,0) e a mediana do número de pessoas residentes na mesma casa foi 3,0 (IIQ: 2,0-4,0). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao número de cômodos na residência ( $p = 0,806$ ) nem ao número de pessoas residentes na mesma casa ( $p = 0,850$ ).

Entre indivíduos candidatos a TCTH, 75,0% (n = 27) do grupo ILTB referiram uso regular de transporte público, enquanto no grupo não-ILTB a frequência foi 81,1% (n = 142), uma diferença sem significância estatística ( $p = 0,541$ ). Três indivíduos do grupo não-ILTB (1,7%) relataram histórico de privação da liberdade, enquanto nenhum no grupo ILTB, não sendo observada diferença estatisticamente significativa ( $p = 1,0$ ).

A comorbidade com maior frequência entre indivíduos candidatos a TCTH foi hipertensão arterial sistêmica, sendo observada em 13 indivíduos do grupo ILTB (36,1%) e 46 do grupo não-ILTB (26,3%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,321$ ). A segunda comorbidade mais frequente foi diabetes *mellitus*, sendo observada em cinco indivíduos do grupo ILTB (13,9%) e 18 do grupo não-ILTB (10,3%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,557$ ). Foi observada uma frequência maior de

obesidade em indivíduos do grupo ILTB (11,1%, n = 4) comparado com o grupo não-ILTB (4,0%, n = 7), apesar de apresentar uma tendência, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,097$ ).

Oito indivíduos do grupo não-ILTB (4,6%) tinham infecção pelo HIV e nenhum no grupo ILTB, entre indivíduos candidatos a TCTH ( $p = 0,356$ ). A frequência de infecção pelo HBV foi 8,3% (n = 3) no grupo ILTB e 2,9% (n = 5) no grupo não-ILTB, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,139$ ).

Entre indivíduos candidatos a TCTH, um do grupo ILTB (2,8%) já tinha realizado TCTH previamente e doze (6,9%) do grupo não-ILTB, sendo uma diferença sem significância estatística ( $p = 0,702$ ). Um indivíduo do grupo ILTB (2,8%) e 11 (6,3%) do grupo não-ILTB tinham o diagnóstico de um tumor sólido não associado a indicação do TCTH, uma diferença sem significância estatística ( $p = 0,696$ ).

Em relação ao abuso de drogas entre indivíduos candidatos a TCTH, foi observada uma frequência de etilismo de 5,6% (n = 2) no grupo ILTB e 17,1% (n = 30) no grupo não-ILTB ( $p = 0,131$ ). A frequência de tabagismo observada no grupo ILTB foi 36,1% (n = 13) e 28,6% (n = 50) no grupo não-ILTB, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,484$ ). A frequência de uso de drogas ilícitas observada no grupo não-ILTB foi 6,9% (n = 12), nenhum indivíduo do grupo ILTB relatou esta prática, sendo esta diferença sem significância estatística ( $p = 0,227$ ).

Foram incluídas na análise de regressão logística envolvendo indivíduos candidatos a TCTH as variáveis: contato prévio com TB, idade, obesidade e possuir aparelho televisor próprio. Na análise bivariada foi encontrada

significância estatística em relação a contato prévio com TB (*odds-ratio* [OR]: 8,64 [IC 95%: 3,55-21,06],  $p < 0,001$ ) e idade (OR: 1,03 [IC 95%: 3,00-1,05],  $p = 0,046$ ). Na análise multivariada foi observada significância estatística apenas em contato prévio com TB (OR: 7,94 [IC 95%: 3,10-20,32],  $p < 0,001$ ). Os resultados das análises de regressão logística bivariada e multivariada estão descritos na Tabela 8 (Anexo C).

#### **4.3.2 Indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas**

Entre os 153 indivíduos submetidos a TCTH, 26 tiveram diagnóstico de ILTB e 127 não tiveram diagnóstico de ILTB. Vinte e dois indivíduos do grupo ILTB (84,6%) realizaram TCTH autólogo e quatro (15,4%) TCTH alogênico. No grupo não-ILTB, 93 indivíduos (73,2%) realizaram TCTH autólogo e 34 (26,8%) TCTH alogênico. As características gerais relacionadas aos transplantes nos grupos ILTB e não-ILTB estão descritas na Tabela 9 (Anexo C).

Foi observada uma frequência de contato prévio com TB de 42,3% ( $n = 11$ ) no grupo ILTB, entre indivíduos submetidos a TCTH, enquanto no grupo não-ILTB a frequência foi de 7,1% ( $n = 9$ ), sendo esta diferença estatisticamente significativa. A frequência de observação da cicatriz da vacina BCG no grupo ILTB foi 80,8% ( $n = 21$ ), enquanto no grupo não-ILTB foi 74,0% ( $n = 94$ ), sendo esta uma diferença que não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,633$ ). A frequência de profissionais da saúde no grupo ILTB foi 3,8% ( $n = 1$ ) no grupo ILTB, enquanto 7,9% ( $n = 10$ ) no grupo não-ILTB, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,691$ ).

A comorbidade com maior frequência entre indivíduos submetidos a TCTH foi hipertensão arterial sistêmica, sendo observada em oito indivíduos do grupo ILTB (30,8%) e 40 do grupo não-ILTB (31,5%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 1,0$ ). A segunda comorbidade mais frequente foi diabetes *mellitus*, sendo observada em cinco indivíduos do grupo ILTB (19,2%) e 14 do grupo não-ILTB (11,0%), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,323$ ). Foi observada uma frequência maior de obesidade em indivíduos do grupo ILTB (15,4%,  $n = 4$ ) comparado com o grupo não-ILTB (4,7%,  $n = 6$ ), apesar de ser uma tendência, esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,067$ ).

Foi observada uma frequência maior de infecção pelo HBV em indivíduos do grupo ILTB que foram submetidos a TCTH (11,5%,  $n = 3$ ), comparado com grupo não-ILTB (1,6%,  $n = 2$ ), sendo esta uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,035$ ). Cinco indivíduos do grupo não-ILTB (3,9%) tinham infecção pelo HIV e nenhum no grupo ILTB, não sendo uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,589$ ).

Entre indivíduos submetidos a TCTH, um do grupo ILTB (3,8%) já tinha realizado TCTH previamente e sete (5,5%) do grupo não-ILTB, sendo esta uma diferença sem significância estatística ( $p = 1,0$ ). Oito indivíduos do grupo não-ILTB (6,3%) tinham o diagnóstico de um tumor sólido não associado a indicação do TCTH, enquanto nenhum no grupo ILTB, no entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,353$ ).

Em relação ao abuso de drogas entre indivíduos submetidos a TCTH, foi observada uma frequência de etilismo de 7,7% ( $n = 2$ ) no grupo ILTB e 14,2% ( $n = 18$ ) no grupo não-ILTB, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,530$ ).

A frequência de tabagismo observada no grupo ILTB foi 34,6% (n = 9) e 24,4% (n = 31) no grupo não-ILTB, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,404$ ). A frequência de uso de drogas ilícitas observada no grupo não-ILTB foi 7,9% (n = 10), nenhum indivíduo do grupo ILTB relatou esta prática, sendo esta diferença sem significância estatística ( $p = 0,213$ ).

As análises de variáveis clínicas e epidemiológicas dos indivíduos submetidos a TCTH com ILTB, comparando com o grupo não-ILTB, estão descritas na Tabela 10 (Anexo C).

Foram incluídas na análise com regressão logística envolvendo indivíduos submetidos a TCTH as variáveis: contato prévio com TB, idade, obesidade e infecção pelo HBV. Na análise bivariada foi encontrada significância estatística em relação a contato prévio com TB (OR: 9,62 [IC 95%: 3,43-26,98],  $p < 0,001$ ) e infecção pelo HBV (OR: 8,15 [IC 95%: 1,29-51,52],  $p = 0,026$ ). Na análise multivariada foi observada significância estatística apenas em contato prévio com TB (OR: 7,77 [IC 95%: 2,65-27,73],  $p < 0,001$ ). Os resultados das análises de regressão logística bivariada e multivariada estão descritos na Tabela 11 (Anexo C).

#### **4.3.2.1 Tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis***

Dos 211 indivíduos candidatos a TCTH, 36 tiveram diagnóstico de ILTB, e destes 26 foram submetidos a TCTH e acompanhados no tratamento da ILTB. Os 10 indivíduos com diagnóstico de ILTB e que não foram submetidos a TCTH não realizaram o acompanhamento completo da ILTB no SHHTC e, portanto, não foram analisados neste estudo.

Dos 26 indivíduos com ILTB submetidos a TCTH, 22 iniciaram tratamento de ILTB com isoniazida (5 a 10 mg/kg/dia) em monoterapia. Quatro indivíduos tiveram o diagnóstico de ILTB e não trataram, não seguindo o protocolo de rotina do serviço: dois por apresentarem TCT < 5 mm e terem o resultado do QFTG-Plus positivo disponível apenas após a realização do TCTH e dois por indisponibilidade da medicação antes do transplante, sendo em todos os casos optado pela equipe médica por não realizar o tratamento de ILTB. Todos os indivíduos com diagnóstico de ILTB que não realizaram o tratamento foram submetidos a TCTH autólogo, durante o ano de 2020, cuja rotina dos transplantes e disponibilidade de medicações e insumos foi afetada pela pandemia de Covid-19.

Dos 22 indivíduos submetidos a TCTH com diagnóstico de ILTB que iniciaram tratamento com isoniazida em monoterapia, três (13,6%) apresentaram eventos adversos durante o tratamento: um (3,8%) apresentou parestesia, um (3,8%) apresentou náuseas e um (3,8%) apresentou pancreatite. Apenas o indivíduo que apresentou pancreatite teve indicação de modificação do esquema de tratamento de ILTB para rifampicina (10mg/kg/dia) em monoterapia, durante quatro meses.

Nenhum indivíduo apresentou hepatotoxicidade ao tratamento com isoniazida. As medianas dos resultados dos exames laboratoriais de perfil hepático dos 22 indivíduos antes de iniciar o tratamento para ILTB foram: AST = 18,0 (IIQ: 15,3-22,5) UI/L, ALT = 20,0 (IIQ: 14,0-25,8) UI/L, fosfatase alcalina = 73,5 (IIQ: 61,5-103,0) UI/L, gama-glutamil transferase = 30,5 (IIQ: 21,0-53,5) UI/L, bilirrubinas totais = 0,32 (IIQ: 0,24-0,49) mg/dL. Todos os indivíduos em tratamento para ILTB coletaram exames laboratoriais de controle, a mediana do



primeiro exame de controle em relação ao início do tratamento foi de 16,5 (IIQ: 14,0-31,8) dias. Os resultados dos exames laboratoriais de perfil hepático de controle foram: AST = 20,0 (IIQ: 18,3-25,8) UI/L, ALT = 21,5 (IIQ: 13,3-30,0) UI/L, fosfatase alcalina = 70,0 (IIQ: 54,3-80,0) UI/L, gama-glutamil transferase = 30,5 (IIQ: 22,5-71,0) UI/L, bilirrubinas totais = 0,38 (IIQ: 0,23-0,60) mg/dL.

#### **4.3.2.2 Acompanhamento pós-transplante**

Dos 153 indivíduos submetidos a TCTH, 109 já haviam completado o período de 12 meses do transplante na data da análise final de seguimento. Dos 109 indivíduos incluídos na análise de 12 meses de seguimento, 18 eram do grupo ILTB e 91 do grupo não-ILTB. Os pacientes submetidos a TCTH foram seguidos por uma mediana de 387,0 (IIQ: 224,0-676,0) dias após o transplante. Nenhum indivíduo teve diagnóstico de TB e 27 indivíduos (24,8%) evoluíram a óbito durante o período de 12 meses após o TCTH, cinco do grupo ILTB (27,8%) e 22 do grupo não-ILTB (24,2%). A mediana de tempo de óbito após o transplante foi de 194,0 (103,0-277,0) dias.

Dos 109 indivíduos submetidos a TCTH incluídos na análise de 12 meses de seguimento, 76 (69,7%) realizaram TCTH autólogo e 33 (30,3%) alogênico. Dos 76 que realizaram TCTH autólogo, 15 (19,7%) eram do grupo ILTB e 61 (80,3%) do grupo não-ILTB. Catorze indivíduos submetidos a TCTH autólogo evoluíram a óbito (18,4%) durante o período de seguimento, sendo três do grupo ILTB (20,0%) e 11 do grupo não-ILTB (18,0%), sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 1,0$ ) entre os grupos. Dos 33 indivíduos que realizaram TCTH alogênico, três eram do grupo ILTB e 30 do grupo não-ILTB. Treze indivíduos submetidos a TCTH alogênico evoluíram a óbito (39,4%) durante o período,

sendo dois do grupo ILTB (66,7%) e 11 do grupo não-ILTB (36,7%), sendo que esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,547$ ).

Dos 44 indivíduos que não completaram os 12 meses após o transplante na análise final de seguimento, 34 ainda seguiam em acompanhamento no ambulatório do TCTH e 10 já tinham recebido alta do ambulatório e os pesquisadores não conseguiram contato por telefone. Nenhum dos 44 indivíduos teve diagnóstico de TB notificada até a data final de análise de seguimento. Os 34 indivíduos que seguiam em acompanhamento ambulatorial até a data final de análise de seguimento continuavam vivos.

## 5. Discussão

Este estudo avaliou o diagnóstico de ILTB utilizando os métodos TCT e QFTG-Plus em candidatos a TCTH acompanhados em um hospital universitário, quaternário na cidade de São Paulo. A maioria dos indivíduos realizou transplante autólogo. Os principais motivos de não realização do transplante foi a contraindicação do mesmo e óbito, durante o período pré- transplante. Entre os TCTH alogênicos, a maioria foi haploidêntico e sangue periférico foi a fonte mais frequente de células tronco hematopoiéticas. A maioria dos indivíduos submetidos a TCTH alogênico desenvolveram DECH.

A amostra deste estudo foi predominante de indivíduos do sexo masculino, semelhante ao que é descrito na maioria dos estudos que avaliam ILTB em populações de indivíduos candidatos e/ou submetidos a TCTH, cujas frequências de indivíduos do sexo masculino variam entre 56,0% e 62,4% (61,62,64,67,68).

A mediana de idade de 49 anos encontrada no nosso estudo reflete uma predominância de adultos de meia-idade, estudos com populações semelhantes descrevem medianas de idade entre 47 e 52 anos (61,62,65), similar ao que observamos. Considerando apenas os indivíduos submetidos a TCTH alogênico, observamos uma mediana menor de idade, de 37 anos, estudos que avaliaram apenas indivíduos submetidos a transplante alogênico descreveram médias de 33 a 44 anos, também semelhante ao que observamos (68,70). A prevalência de leucemias agudas, importante indicação de TCTH alogênico, em indivíduos mais jovens provavelmente é a responsável pela observação de uma idade menor no grupo de indivíduos submetidos a TCTH alogênico.

As doenças de base que mais frequentemente indicaram o TCTH autólogo no nosso estudo foram mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin. Cheng et al. (2019) nos EUA, também descrevem estas três condições como as mais frequentes indicações de transplantes autólogos (66).

A maioria dos estudos publicados na literatura científica envolvem exclusivamente indivíduos submetidos a TCTH alogênico ou uma frequência maior de transplantes alogênicos comparado com os autólogos. Entre os indivíduos submetidos a TCTH alogênico, as principais doenças de base que indicaram o transplante no nosso estudo foram: leucemia mieloide aguda (26,3%), leucemia linfóide aguda (23,7%), síndrome mielodisplásica (10,5%) e linfoma não-Hodgkin (10,5%). As principais indicações de TCTH em estudos envolvendo predominantemente transplantes alogênicos são: leucemia mieloide aguda (27,7-51,0%) (61,62,66,68,70), linfoma não-Hodgkin (13,9-24,0%) (61,62,66), síndrome mielodisplásica (15,0-15,8%) (66,70) e leucemia linfóide aguda (9,0-23,8%) (61,62,66,68,70).

Nosso estudo descreveu uma frequência de positividade do QFTG-Plus de 10,0% e 5,7% de resultados indeterminados, entre os candidatos a TCTH que realizaram o teste. Não encontramos até então estudos publicados na literatura científica que utilizaram como único teste IGRA o QFTG-Plus na avaliação de ILTB em candidatos a TCTH. Um estudo sul-coreano, prospectivo e unicêntrico, publicado em 2018, comparou QFTG-IT e QFTG-Plus em uma amostra de 105 indivíduos imunocomprometidos candidatos a TCTH, e descreveu uma concordância quase perfeita ( $\kappa = 0,919$ ) entre os métodos (71). Dessa forma, consideramos que os resultados do QFTG-Plus e QFTG-IT são comparáveis.

Compagno et al. (2022) descreveram em um estudo italiano uma positividade de 8,1% do IGRA e 4,2% de resultados indeterminados, em 260 indivíduos submetidos a TCTH, alguns indivíduos realizaram o QFTG-IT e outros o QFTG-Plus, sem especificar a frequência do uso de cada um dos testes (61). Este estudo italiano foi o único que encontramos na revisão de literatura que utiliza o QFTG-Plus em pelo menos uma parte dos indivíduos analisados. Também na Itália, Bettelli et al. (2020) descreveram uma frequência de positividade de 7,7% e 9,9% de resultados indeterminados do QFTG-IT, em 269 indivíduos com leucemia aguda ou aplasia de medula (72). Em um estudo brasileiro, Rodrigues et al. (2021) descreveram 7,1% de resultados positivos e 2,4% indeterminados do QFTG-IT em uma amostra de 126 candidatos a TCTH alogênico, incluindo crianças acima de três anos de idade (68). Park et al. (2020) descreveram em um estudo retrospectivo envolvendo 1 162 indivíduos submetidos a TCTH alogênico na Coreia do Sul uma frequência de 16,0% de resultados positivos e 6,0% indeterminados de QFTG-IT (70). Em um estudo conduzido envolvendo 26 indivíduos candidatos a TCTH na Espanha, Munõz et al. (2015) descreveram 26,9% de QFTG-IT positivos e nenhum resultado indeterminado (65).

Entre os candidatos a TCTH que realizaram o TCT, nosso estudo observou uma frequência de positividade de 14,4% deste teste. Um estudo brasileiro de 2021 observou uma positividade de 4,7% do TCT entre candidatos a TCTH alogênico (68). É possível que o fato deste estudo ter envolvido crianças, diferente do nosso, justifique a menor taxa de positividade tanto do IGRA quanto do TCT. Bourlon et al. (2020) descreveram no México uma frequência de positividade do TCT de 25,7% entre indivíduos submetidos a TCTH (autólogos e

alogênicos) e doadores (67). Nos EUA, Cheng et al. (2019) descreveram uma positividade de 3,6% do TCT em 2 531 indivíduos submetidos a TCTH (66), enquanto Gitman et al. (2020) descreveram, em um estudo canadense envolvendo 170 indivíduos com mieloma múltiplo candidatos a TCTH, uma frequência de positividade de 8,2% do TCT (73). Na Coreia do Sul, Moon et al. (2012) descreveram uma frequência de 15,0% de TCT positivos, em 244 indivíduos submetidos a TCTH (41,0% autólogos, 59,0% alogênicos), entre abril de 2009 e julho de 2011 (62), enquanto no estudo de Lee et al. (2014), do mesmo grupo, no mesmo centro sul-coreano, descreveu, posteriormente, uma frequência de positividade do TCT de 11,2%, em 169 indivíduos adultos submetidos a TCTH alogênico, entre janeiro de 2010 e dezembro de 2012 (63). Em um estudo chinês, Qin et al. (2013) descreveram uma frequência de positividade de 20,7% do TCT em 295 indivíduos com alguma malignidade hematológica (64).

Nosso estudo observou uma maior taxa de positividade de TCT comparado com QFTG-Plus. Foi observada uma concordância moderada entre QFTG-Plus e TCT nos candidatos a TCTH que realizaram ambos os testes. Uma concordância moderada entre QFTG-Plus e TCT também foi observada quando se analisou apenas os indivíduos submetidos a TCTH que realizaram ambos os testes. Semelhante à concordância baixa ( $\kappa = 0,08$  [IC 95%: -0,06-0,24]) descrita por Moon et al. (2012) em 210 indivíduos na Coreia do Sul, submetidos a TCTH que realizaram TCT e QFTG-IT, excluindo 34 indivíduos que apresentaram resultado indeterminado do QFTG-IT (62). Já um estudo brasileiro publicado em 2021, que envolveu 123 candidatos a TCTH alogênico que realizaram QFTG-IT e TCT, excluindo três indivíduos com resultado indeterminado do QFTG-IT, foi

descrita uma concordância razoável a boa ( $\kappa = 0,5$ ;  $p < 0,001$ ) entre os testes (68). Não encontramos até então estudos publicados na literatura científica que comparam QFTG-Plus com TCT na avaliação de ILTB em candidatos a TCTH.

A concordância subótima, descrita na literatura científica e corroborada pelo nosso estudo, entre IGRA e TCT reforça o conceito de que não existe um exame padrão-ouro para diagnóstico de ILTB. Ambos os testes podem ser indicados como triagem para ILTB, não encontrando superioridade em termos de acurácia de um em relação ao outro. Fatores como baixo custo e ausência de necessidade de laboratório especializado são favoráveis ao uso do TCT como método de triagem para ILTB. Enquanto fatores como visita única para coleta de sangue, objetividade na interpretação do resultado e existência de padrão de qualidade do teste bem definido são favoráveis ao uso do IGRA como método de triagem para ILTB. Em populações de alto risco para reativação de TB uma estratégia que pode ser considerada é a triagem para ILTB utilizando ambos os métodos, considerando custo e disponibilidade desta estratégia. São necessários estudos de custo-efetividade para auxiliar no apoio da decisão da melhor estratégia para triagem de ILTB em candidatos a TCTH.

Foi observada uma alta prevalência de ILTB entre os candidatos a TCTH em nosso estudo (17,1%). Considerando apenas os indivíduos submetidos a TCTH, a prevalência de ILTB foi semelhante (17,0%). Dos indivíduos com ILTB que realizaram TCTH, a minoria apresentou algum evento adverso, sendo descritas náuseas e parestesia como eventos benignos e autolimitados, manejados clinicamente e que não justificaram troca do esquema terapêutico. Um indivíduo precisou trocar o esquema para rifampicina, por conta de pancreatite. Não foi observada hepatotoxicidade ao esquema com isoniazida.

Nenhum indivíduo desenvolveu TB no seguimento de um ano após o transplante, no nosso estudo, nem mesmo naqueles que não realizaram o tratamento para ILTB.

Em um estudo prospectivo, unicêntrico, também conduzido no Brasil, Rodrigues et al. (2021), descreveu uma prevalência de ILTB de 8,7% em candidatos a TCTH alogênico, de 12,5% em receptores de TCTH alogênico que desenvolveram DECH crônica e de 11,2% em doadores imunocompetentes (68). O fato deste estudo incluir crianças acima de três anos de idade pode justificar a menor prevalência de ILTB, mesmo sendo conduzido na mesma região geográfica que o nosso. Na coorte de 126 candidatos a TCTH alogênico deste estudo, os 11 indivíduos com diagnóstico de ILTB realizaram tratamento com isoniazida por 9 meses e nenhum desenvolveu TB, durante um seguimento de 18 meses. Foi descrita elevação de transaminases em 18,1% e náuseas em 18,1% dos indivíduos que realizaram tratamento de ILTB com isoniazida em monoterapia, sem necessidade de troca do esquema. Já na coorte de 58 indivíduos que desenvolveram DECH crônica no pós-transplante deste mesmo estudo, nenhum indivíduo realizou tratamento de ILTB e foram observados dois casos de TB: um com ambos QFTG-IT e TCT positivos, 60 dias após o transplante, que foi tratado, considerado curado e o indivíduo teve recidiva de TB três anos após o tratamento; e outro com ambos QFTG-IT e TCT negativos, 143 dias após o transplante, que evoluiu ao óbito durante o tratamento (68).

Em um estudo retrospectivo e unicêntrico conduzido no México, Bourlon et al. (2020) descreveram prevalência de 26,2% de ILTB em 409 doadores e indivíduos submetidos a TCTH, entre fevereiro de 2020 e junho de 2018, todos investigados apenas com TCT. A prevalência de ILTB em doadores



imunocompetentes foi 41,2%, em indivíduos que realizaram transplante autólogo foi 20,0% e 20,0% em indivíduos que realizaram transplante alogênico. Tratamento da ILTB com isoniazida em monoterapia foi realizado em 96,0% dos indivíduos com ILTB que realizaram transplante alogênico e em 87,9% dos autólogos. Nenhum evento adverso grave foi descrito e nenhum caso de TB foi observado, durante o período de seguimento de um ano do estudo (67).

Nos EUA, em um estudo retrospectivo e unicêntrico, Cheng et al. (2019) descreveram prevalência de 3,6% de ILTB em 2 531 indivíduos submetidos a TCTH (49,5% autólogos e 50,5% alogênicos) e investigados com TCT, entre janeiro de 2010 a janeiro de 2015, sendo 52,7% dos casos de ILTB indivíduos provenientes de outros países fora dos EUA. Dos 64,0% dos indivíduos com ILTB que realizaram tratamento, 70,6% usaram isoniazida em monoterapia, 11,8% levofloxacino em monoterapia e 2,9% rifampicina em monoterapia. Nenhum caso de TB foi diagnosticado em um seguimento de 6 981 pessoas-ano, nem no grupo que tratou, nem no que não tratou ILTB (66). Em um estudo retrospectivo e unicêntrico conduzido no Canadá, Gitman et al. (2020) descreveram uma prevalência de 8,2% de ILTB em 170 indivíduos com mieloma múltiplo candidatos a TCTH entre janeiro de 2013 e dezembro de 2014, investigados com TCT, sendo 22,4% dos indivíduos com ILTB nascidos em um país em que TB é considerada endêmica. Dos indivíduos com diagnóstico de ILTB, 78,6% realizaram tratamento, sendo 90,9% com isoniazida em monoterapia e 9,1% com moxifloxacino em monoterapia, sem eventos adversos descritos. Nenhum caso de TB foi observado durante o seguimento de um ano após o transplante (73).

Em um estudo retrospectivo e unicêntrico sul-coreano, Park et al. (2020) descreveram uma prevalência de 16,0% de ILTB em indivíduos submetidos a TCTH alogênico entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018, investigados com QFTG-IT. Dos indivíduos com diagnóstico de ILTB, 28,0% fizeram uso de isoniazida em monoterapia por pelo menos seis meses como tratamento. Vinte e um indivíduos (1,8%) desenvolveram TB, durante uma mediana de seguimento de 1,7 (IIQ: 0,6-2,0) ano. Dos 21 indivíduos que desenvolveram TB, 15 (71,4%) tinham QFTG-IT negativo ou indeterminado e seis (28,6%) tinham QFTG-IT positivo, porém não realizaram tratamento. A taxa de incidência de TB no grupo QFTG-IT negativo ou indeterminado foi 1,15 caso/100 pessoas-ano (IC 95%: 0,6-1,9), enquanto no grupo QFTG-IT foi 3,58 casos/100 pessoas-ano (IC 95%: 1,3-7,8), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) (70). Em outro estudo prospectivo, unicêntrico, também conduzido na Coreia do Sul, entre abril de 2009 e julho de 2011, Moon et al. (2012) descreveram uma prevalência de ILTB de 15,0% pelo TCT e de 16,0% pelo QFTG-IT em 244 indivíduos submetidos a TCTH (59,0% alogênicos, 41,0% autólogos). Nenhum indivíduo realizou tratamento para ILTB e dois casos de TB foram descritos durante o seguimento de mediana de 0,8 (IIQ: 0,1-2,6) ano. Um caso de TB ocorreu em um indivíduo com QFTG-IT positivo e TCT negativo e outro em indivíduo com ambos QFTG-IT e TCT negativos (62).

Na China, Qin et al. (2013) conduziram um estudo prospectivo e unicêntrico, envolvendo 536 indivíduos com alguma malignidade hematológica com triagem para ILTB com ELISPOT realizada em todos os indivíduos incluídos no estudo e observando uma prevalência de 11,6% de ILTB. Dos indivíduos com ILTB, 57,1% fizeram TCTH e destes 46,9% realizaram tratamento para ILTB (o estudo não

descreve qual o esquema terapêutico foi utilizado). Nenhum caso de TB foi observado em um seguimento com mediana de 14,2 meses (64).

Em um estudo retrospectivo, unicêntrico, conduzido na Itália, Compagno et al. (2022) descreveram uma prevalência de 8,1% de ILTB em 260 indivíduos submetidos a TCTH que realizaram IGRA (QFTG-IT ou QFTG-Plus) entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, sendo 91,3% dos indivíduos incluídos no estudo italianos. Todos os indivíduos com diagnóstico de ILTB realizaram tratamento com isoniazida em monoterapia por seis meses, não sendo descrita necessidade de troca ou interrupção do esquema. Nenhum caso de TB foi observado, durante seguimento de 63,4 (IIQ: 41,6-86,6) meses (61). Em outro estudo retrospectivo, unicêntrico italiano, Bettelli et al. (2020) descreveram prevalência de 7,7% de ILTB em 269 indivíduos com leucemia aguda ou anemia aplásica que realizaram QFTG-IT entre 2010 e 2018, sendo 10,0% dos indivíduos com ILTB estrangeiros. Dos indivíduos com diagnóstico de ILTB, 94,7% realizaram tratamento com isoniazida em monoterapia por seis meses e nenhum caso de TB foi observado durante um seguimento de mediana de 11,0 (variação: 1,0-96,0) meses (72).

Foram publicados apenas dois estudos avaliando ILTB em TCTH em países considerados de alta prevalência para TB pela OMS (China e Brasil), ambos descreveram prevalências de ILTB menores que a que observamos em nosso estudo (64,68). Nos estudos conduzidos em países com baixa prevalência de TB, uma parcela que variou entre 10,0% e 52,7% dos casos de ILTB eram de indivíduos provenientes de outros países, muitos de considerados de alta prevalência para TB (66,72).

São descritas frequências e taxas de incidência baixas de casos de reativação de TB pós-TCTH, principalmente naqueles estudos em que os

indivíduos com ILTB foram tratados (61,66–68,70,72,73). O esquema para tratamento de ILTB mais frequentemente descrito é a isoniazida em monoterapia e a necessidade de mudança do esquema é pouco comum. O nosso estudo foi um dos poucos em que houve a necessidade da troca do esquema de tratamento de ILTB e o único que descreveu pancreatite como motivo da troca.

Considerando os candidatos a TCTH, nosso estudo observou que aqueles com ILTB eram mais velhos e tinham uma frequência maior de histórico de contato com TB. O achado de maior frequência de contato prévio com TB foi encontrado tanto na análise bivariada quanto multivariada da regressão logística, com significância estatística. No entanto, a observação de idade mais avançada em indivíduos com ILTB não foi estatisticamente significativa na análise multivariada. Uma maior frequência de histórico de contato com TB era uma associação esperada dado a própria natureza da ILTB. Compagno et al. (2022) também observaram no seu estudo envolvendo 323 indivíduos submetidos a TCTH que aqueles com IGRA positivo eram mais velhos (60,0 [IIQ: 58,0-64,0] anos) que aqueles com IGRA negativo (52,0 [IIQ: 42,0-59,0] anos) e indeterminado (57,0 [IIQ: 49,0-59,0] anos), sendo esta uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (61). Uma hipótese para esta diferença é o maior risco de exposição ao longo da vida a *M. tuberculosis* em indivíduos mais velhos.

Nosso estudo observou que indivíduos submetidos a TCTH com ILTB apresentavam uma frequência maior de infecção pelo HBV, no entanto esta observação não foi estatisticamente significativa na análise multivariada de regressão logística. Nenhum dos indivíduos com infecção pelo HBV no nosso estudo apresentava sinais de replicação viral ou de hepatite crônica, (antígeno

da superfície [AgHBs] negativo, anticorpo anti-antígeno do *core* [anti-HBc] positivo e anticorpo anti-antígeno da superfície [anti-HBs] positivo). Um estudo britânico que avaliou 429 indivíduos em início de tratamento para TB (62,9% TB ativa e 37,1% ILTB) descreveu que 14,2% dos indivíduos tinham o anti-HBc positivo e 2,6% tinham AgHBs positivo (74). Um estudo conduzido nos EUA, envolvendo 394 817 indivíduos com ILTB testados descreveu uma prevalência de hepatite B crônica (AgHBs positivo ou reação de amplificação em cadeia da polimerase para DNA do HBV detectado) de 1,5%, três vezes maior do que em indivíduos sem ILTB (75). Não encontramos nenhum estudo publicado na literatura que avaliou coinfeção ILTB e HBV envolvendo exclusivamente indivíduos candidatos ou submetidos a TCTH.

Podemos atribuir a alta prevalência de anti-HBc em indivíduos com ILTB na população geral como justificava à maior frequência de indivíduos com infecção pelo HBV no grupo ILTB observada no nosso estudo. A imunossupressão relacionada ao TCTH pode ocasionar reativação do HBV em indivíduos sem hepatite B crônica e, por isso, é recomendada profilaxia com antiviral para reativação de HBV em pacientes com sorologia anti-HBc reagente que serão submetidos a TCTH (60,76). Além disso, a hepatotoxicidade associada ao tratamento da ILTB deve ser considerada um agravante em indivíduos com hepatite B crônica.

Não observamos diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ILTB e não-ILTB nem nos candidatos a TCTH nem nos indivíduos submetidos a TCTH, em relação a fatores de risco bem estabelecidos para TB, como: infecção pelo HIV, ser profissional da saúde, histórico de privação da liberdade e tabagismo. O fato do estudo ser unicêntrico, com uma amostra pequena e

envolvendo uma população bastante específica podem justificar a frequência semelhante destes fatores de risco.

A maioria dos candidatos a TCTH era natural do estado de São Paulo e da região Nordeste no Brasil, tanto no grupo ILTB, como no não-ILTB. Todos os indivíduos do grupo ILTB e a maioria do grupo não-ILTB eram procedentes do estado de São Paulo na ocasião do TCTH. Em um estudo descritivo, que avaliou 73 672 notificações de casos de ILTB na população geral em todo o Brasil, em que 15,0% de indivíduos foram diagnosticados na triagem por conta de uma terapia imunossupressora, foi observado que 56,4% das notificações eram da região Sudeste e 19,9% da região Nordeste do Brasil (24).

O fato de ser um estudo unicêntrico, realizado na cidade de São Paulo, não permite tirar conclusões acerca da distribuição epidemiológica geográfica de ILTB em indivíduos candidatos a TCTH no Brasil. No entanto, não encontramos dados publicados acerca da distribuição geográfica de ILTB no Brasil em indivíduos candidatos a TCTH, e o SHHTC do HC-FMUSP é um centro de referência para TCTH para diversos estados do país. Dessa forma, os achados descritos no estudo, mesmo não podendo ser generalizados para o restante do Brasil, contribuem para a descrição da distribuição geográfica de ILTB nesta população no país.

Não observamos no estudo diferenças estatisticamente significantes em relação a fatores socioeconômicos analisados, entre os grupos ILTB e não-ILTB, em candidatos a TCTH, apenas uma tendência que os indivíduos sem ILTB tinham uma frequência maior de posse de aparelho televisor, podendo significar um maior poder de compra deste grupo. No entanto, esta observação não teve significância estatística na análise multivariada de regressão logística.

Observamos que ambos os grupos tinham um alto nível de escolaridade. Em ambos os grupos a maioria dos indivíduos eram classificados na classe social D, e a minoria foi classificada como pertencentes às classes sociais A e B. Foram observadas medianas semelhantes em relação à renda familiar mensal, em salários mínimos brasileiros entre os grupos ILTB e não-ILTB. Apesar da tendência observada do grupo não-ILTB ter uma frequência maior de indivíduos com aparelho televisor próprio, não foi observada nem tendência nem diferença estatisticamente significativa entre a frequência de indivíduos com automóvel próprio entre os grupos, outra variável que pode ajudar a estimar o poder de compra. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes também em relação a condições de moradia, com observações semelhantes em relação ao número de cômodos na casa e o número de pessoas que habitavam a mesma residência, entre os grupos ILTB e não-ILTB.

TB e ILTB são associadas a baixos níveis de condições socioeconômicas (7,9,10), no entanto nosso estudo não observou diferença significativa nas variáveis relacionadas a estas condições, entre os grupos ILTB e não-ILTB. A predominância de indivíduos de classes sociais mais baixas é justificada pelo estudo ser realizado em um hospital público, que atende ao Sistema Único de Saúde, que tem em sua maior parcela de atendimentos indivíduos pertencentes a estas classes sociais. O fato de ser um estudo com uma amostra pequena, de uma população específica, realizado em um centro localizado em um estado com condições socioeconômicas mais elevadas comparado com o restante do país, e com uma amostra de indivíduos predominantemente procedente deste estado, pode justificar a ausência de diferenças significantes entre os grupos ILTB e não-ILTB.

A maioria dos indivíduos candidatos a TCTH se autodeclarou como branco e pardo, em ambos os grupos ILTB e não-ILTB. Esta observação difere do observado na população geral com ILTB no Brasil, em que a maioria dos indivíduos se autodeclarou como negra (56,2%) (24).

O presente estudo tem algumas limitações que precisam ser consideradas na interpretação dos resultados. Apesar de ser um estudo prospectivo, nem todos os indivíduos conseguiram realizar ambos os testes que estavam sendo comparados (TCT e QFTG-Plus), questões logísticas e relacionadas à pandemia de Covid-19 influenciaram a realização de alguns testes e o seguimento dos indivíduos incluídos no estudo. A amostra do estudo foi pequena, apesar de ser comparável à maioria dos estudos prospectivos, unicêntricos, com o mesmo tempo de seguimento, e de predominância de transplantes autólogos, que são associados a um menor risco de reativação de TB. O estudo é unicêntrico, portanto muitos dos achados, principalmente relacionados às condições socioeconômicas e de distribuição epidemiológica da ILTB, não podem ser generalizados para a população de candidatos a TCTH.

Este estudo contribui para a descrição de ILTB em indivíduos candidatos e/ou submetidos a TCTH, em um centro de referência neste tipo de transplante no Brasil. A maioria dos estudos publicados na literatura até então são asiáticos, norte-americanos e europeus. Este estudo compara os resultados do TCT com o IGRA na população de indivíduos candidatos e submetidos a TCTH, não havendo estudos publicados na literatura científica que realizaram esta análise com o QFTG-Plus nessa população até então. Foram descritos neste estudo dados sobre as características sociais, econômicas e demográficas de



indivíduos com ILTB em candidatos a TCTH, estes dados são ainda escassos na literatura científica publicada até então.

## 6. Conclusões

- A prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas do HC-FMUSP foi de 17,1%.
- A concordância entre o teste cutâneo tuberculínico e o QuantiFERON-TB *Gold Plus*® foi moderada para o diagnóstico de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos candidatos e submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas.
- Os indivíduos candidatos e submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas com infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* no HC-FMUSP tem uma frequência maior de exposição prévia a casos de tuberculose, comparado com os indivíduos sem infecção, tendo este achado significância estatística.
- Não foram observados casos de reativação de tuberculose em indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas, após 12 meses de seguimento.
- Eventos adversos relacionados ao tratamento com isoniazida em monoterapia foram pouco frequentes e na maioria das vezes sem necessidade de troca do esquema terapêutico.

## 7. Anexos

### Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** TUBERCULOSE LATENTE EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

**Pesquisador:** silvia figueiredo costa

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 89764218.5.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.733.417

##### Apresentação do Projeto:

Projeto novo denominado "TUBERCULOSE LATENTE EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA".

##### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência de infecção latente de tuberculose em pacientes candidatas a transplante de medula óssea. O Estudo terá duas etapas retrospectivo e prospectivo. Levantamento de dados retrospectivo de janeiro a dezembro de 2017, e um período prospectivo de janeiro de 2018 a janeiro de 2020.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco importante aos pacientes, considero risco mínimo aos pacientes do grupo prospectivo, nos raros casos onde pode haver reação local com eritema e raramente formação de "bolhas" devido ao PPD. Benefícios: descrever os fatores de risco associados com tuberculose latente em candidatas a transplante de medula óssea.

Avaliar eventos adversos relacionadas ao tratamento de tuberculose latente com Isoniazida e descrevê-los.

Avaliar a reativação de tuberculose em pacientes pós transplante de medula óssea relacionada ao uso de profilaxia com INH

Comparar o uso do IGRA com PPD no diagnóstico de tuberculose latente em pacientes

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (continuação)



Continuação do Parecer: 2.733.417

transplantados de medula óssea.

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo que vai procurar infecção latente para tuberculose em transplantados de medula. Pode obter importante informação importante relacionado a esta questão.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

### Recomendações:

Aprovação.

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há inadequação. TCLE adequado para o grupo prospectivo.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos 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 ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1051902.pdf	16/05/2018 15:45:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	TBlatenteTMOCAPESQ2018.docx	06/04/2018 15:22:21	silvia figueiredo costa	Aceito
Folha de Rosto	FRTB2018.pdf	03/04/2018 09:43:17	silvia figueiredo costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TBlatenteTCLE.docx	02/03/2018 17:33:56	silvia figueiredo costa	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMATBlatente.docx	02/03/2018 17:31:56	silvia figueiredo costa	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

**Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (continuação)**

Continuação do Parecer: 2.733.417

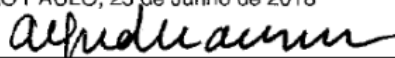
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 25 de Junho de 2018



Assinado por:

**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

## Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO-HCFMUSP

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DA PESQUISA

**Título da pesquisa - TUBERCULOSE LATENTE EM TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

**Pesquisador principal:** Silvia Figueiredo Costa

**Departamento/Instituto -** Moléstias Infecciosas e Parasitárias

Convidamos o(a) Sr(a) para participar desta pesquisa cujo objetivo é estudar tuberculose latente em pacientes que serão submetidos a transplante de medula óssea.

Algumas pessoas que entram em contato com tuberculose não desenvolvem doença. Este estado é chamado tuberculose latente. Caracteriza-se pela persistência e baixa taxa de multiplicação da tuberculose, sem manifestações clínicas ou radiológicas de doença. Entretanto, alguns pacientes que tiveram contato com a tuberculose no passado, podem por causa de alteração na defesa devido ao transplante desenvolverem tuberculose. Neste estudo serão realizados o teste na pele para avaliar o contato prévio com tuberculose que já é realizado na rotina do ambulatório do transplante de medula óssea e será coletada a amostra de sangue para realização de um novo teste.

Será colhida amostra de sangue junto com outros exames de sangue que fazem parte da rotina de avaliação antes da realização do transplante de medula óssea, e então o material será encaminhado para laboratório de análises.

Não há riscos para o paciente, os procedimentos de coleta são realizados na rotina do hospital e não são prejudiciais ao paciente.

A participação do paciente terá sido de grande valia para a comunidade científica, possibilitando um aprofundamento do conhecimento e estudar medidas a serem tomadas com pacientes futuros sob as mesmas condições a fim de prevenir tuberculose doença após o transplante de medula óssea. Você não receberá qualquer pagamento por sua participação neste estudo.

## Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido (continuação)

Você está sendo acompanhado no ambulatório do serviço de transplante de medula óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade da Universidade de São Paulo e será submetido a transplante autólogo no HC-FMUSP ou a transplante halogênico no hospital Brigadeiro, e, portanto, está sendo cuidado por equipes responsáveis, no HC-FMUSP. Se decidir aderir ao estudo, continuará recebendo dieta, cuidados de enfermagem, medicações prescritas, procedimentos médicos, invasivos ou não, e medidas de suporte de acordo com seus diagnósticos e evoluções, conforme decisões de seus cuidadores, independentemente das atividades da pesquisa.

Sua identidade será mantida em sigilo, sendo a divulgação dos resultados dos exames totalmente proibida a terceiros, ficando restrita à discussão em ambiente acadêmico com propósito científico, sem qualquer possibilidade de identificação dos pacientes por outros componentes da equipe de saúde, exceto pelos responsáveis diretos por seu tratamento. A sua participação deverá ser voluntária e consciente. Em qualquer momento, você terá o direito de desistir da pesquisa sem necessidade de dar explicações. A eventual desistência não acarretará prejuízo ou discriminação quanto à manutenção do seu tratamento reforçamos que não haverá qualquer prejuízo para o paciente que não quiser entrar na pesquisa, bem como se quiser sair a qualquer momento do andamento desta.

O material biológico coletado para esta pesquisa será armazenado de acordo com a resolução 441/2011, a fim de manter um banco para eventuais testes complementares no estudo sem necessidade de nova coleta, armazenado para fins de pesquisa, sem fins comerciais.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é a Profa Dra Silvia Figueiredo Costa que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 05403-000. Telefone(s) (11)2661-6530 e no Laboratório de Bacteriologia (LIM-54), prédio II, Instituto de

Medicina Tropical, Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 470 - Jardim América, São Paulo - SP, CEP: 05403-000 Telefone (11) 3061-7043 ou 3061-7030 E-mail: [costasilviaf@ig.com.br](mailto:costasilviaf@ig.com.br) e [silviacosta@usp.br](mailto:silviacosta@usp.br)

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

---

**Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido (continuação)**

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “.....”.  
Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável  
(.....) ou  
pessoa (s) por ele delegada (s) (.....) sobre a minha decisão em  
participar

nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais  
desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste  
estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via rubricada pelo  
pesquisador.

Assinatura do participante /representante

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

legal

-----

Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_



## Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido (continuação)

### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

.....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

..... CEP: ..... TELEFONE: DDD

(.....).....

## Anexo C – Tabelas

**Tabela 1 –** Características gerais da população de indivíduos candidatos e submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas

VARIÁVEL	Candidatos a TCTH (n = 211)	Submetidos a TCTH (n = 153)	
		Autólogo (n = 115)	Alogênico (n = 38)
Sexo masculino	124 (58,8%)	62 (53,9%)	24 (63,2%)
Idade, mediana (IIQ) anos	49,0 (33,0-59,0)	51,0 (39,0-60,0)	37,0 (23,8-49,3)
Comorbidades			
Hipertensão arterial sistêmica	59 (28,0%)	41 (35,7%)	7 (18,4%)
Diabetes <i>mellitus</i>	23 (10,9%)	17 (14,8%)	2 (5,3%)
TCTH prévio	13 (6,2%)	3 (2,6%)	5 (13,2%)
Tumor sólido	12 (5,7%)	6 (5,2%)	2 (5,3%)
Obesidade	11 (5,2%)	8 (7,0%)	2 (5,3%)
Distúrbio neuropsiquiátrico	10 (4,7%)	6 (5,2%)	1 (2,6%)
HIV	8 (3,8%)	5 (4,3%)	Zero
HBV	8 (3,8%)	4 (3,5%)	1 (2,6%)
Cardiopatía	8 (3,8%)	6 (5,2%)	1 (2,6%)
Pneumopatia	6 (2,8%)	2 (1,7%)	-
Doença renal crônica	2 (0,9%)	2 (1,7%)	-
Cirrose	1 (0,5%)	-	-

FONTE: próprio autor.

ABREVIACÕES: HBV: vírus da hepatite B, HIV: vírus da imunodeficiência humana, IIQ: intervalo interquartil, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

**Tabela 2 –** Frequência das doenças de base que indicaram o transplante de células tronco hematopoiéticas

DOENÇA DE BASE	Candidatos a TCTH (n = 211)	Submetidos a TCTH (n = 153)	
		Autólogo (n = 115)	Alogênico (n = 38)
Mieloma múltiplo	62 (29,4%)	51 (44,3%)	-
Linfoma não-Hodgkin	48 (22,7%)	27 (23,5%)	4 (10,5%)
Linfoma de Hodgkin	35 (16,6%)	24 (20,9%)	2 (5,3%)
Leucemia mieloide aguda	17 (8,1%)	1 (0,9%)	10 (26,3%)
Leucemia linfoide aguda	10 (4,7%)	-	9 (23,7%)
Tumor de células germinativas	10 (4,7%)	5 (4,3%)	-
Síndrome mielodisplásica	6 (2,8%)	-	4 (10,5%)
Leucemia linfoide crônica	4 (1,9%)	-	1 (2,6%)
Leucemia mieloide crônica	3 (1,4%)	-	2 (5,3%)
Aplasia de medula óssea	3 (1,4%)	-	3 (7,9%)
Amiloidose	3 (1,4%)	2 (1,7%)	-
Leucemia de células plasmocitárias	2 (0,9%)	2 (1,7%)	-
Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas	2 (0,9%)	-	1 (2,6%)
Síndrome POEMS	2 (0,9%)	2 (1,7%)	-
Imunodeficiência primária não-grave	1 (0,5%)	-	1 (2,6%)
Linfoma do mediastino de zona cinzenta	1 (0,5%)	1 (0,9%)	-
Adrenoleucodistrofia ligada ao X	1 (0,5%)	-	-
Mielofibrose	1 (0,5%)	-	1 (2,6%)

FONTE: próprio autor.

ABREVIACÕES: POEMS: *Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes*, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

**Tabela 3 –** Concordância dos resultados do QuantiFERON-TB Gold Plus® e do teste cutâneo tuberculínico nos 128 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas que realizaram ambos os testes

Teste cutâneo tuberculínico	QuantiFERON-TB Gold Plus®		TOTAL
	Positivo	Negativo	
≥ 5 mm	8	10	18
< 5 mm	6	98	104
TOTAL	14	108	122

Concordância absoluta = 0,869 (IC 95%: 0,793-0,921)

$\kappa$  = 0,426 (IC 95%: 0,193-0,658)

FONTE: próprio autor.

NOTA: seis indivíduos tiveram resultado do QuantiFERON-TB Gold Plus® indeterminado e não foram incluídos na análise.

**Tabela 4 –** Concordância dos resultados do QuantiFERON-TB Gold Plus® e do teste cutâneo tuberculínico nos 91 indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas que realizaram ambos os testes

Teste cutâneo tuberculínico	QuantiFERON-TB Gold Plus®		TOTAL
	Positivo	Negativo	
≥ 5 mm	6	8	14
< 5 mm	3	70	73
TOTAL	9	78	87

Concordância absoluta = 0,874 (IC 95%: 0,781-0,932)

$\kappa$  = 0,453 (IC 95%: 0,184-0,722)

FONTE: próprio autor.

NOTA: quatro indivíduos tiveram resultado do QuantiFERON-TB Gold Plus® indeterminado e não foram incluídos na análise.

**Tabela 5 –** Características clínicas e epidemiológicas dos grupos com e sem infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre os 211 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas

VARIÁVEL	ILTB (n = 36)	Não-ILTB (n = 175)	RR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	23 (63,9%)	101 (57,7%)	1,07 (0,75-1,52)	0,617 <sup>1</sup>
Idade, mediana (IIQ) anos	55,5 (40,0-61,8)	47,0 (31,0-58,0)	-	0,038 <sup>2</sup>
Contato com TB	14 (38,9%)	12 (6,9%)	4,36 (2,16-8,83)	< 0,001 <sup>3</sup>
Cicatriz da vacina BCG	30 (83,3%)	140 (80,0%)	1,02 (0,76-1,37)	0,819 <sup>2</sup>
Profissional da saúde	1 (2,8%)	13 (7,4%)	0,39 (0,05-2,90)	0,473 <sup>3</sup>
Uso regular de transporte público	27 (75,0%)	142 (81,1%)	0,96 (0,70-1,30)	0,541 <sup>1</sup>
Histórico de privação de liberdade	-	3 (1,7%)	0,69 (0,04-13,10)	1,0 <sup>3</sup>
HIV	-	8 (4,6%)	0,29 (0,02-4,96)	0,356 <sup>3</sup>
Hipertensão arterial sistêmica	13 (36,1%)	46 (26,3%)	1,27 (0,75-2,17)	0,321 <sup>1</sup>
Diabetes <i>mellitus</i>	5 (13,9%)	18 (10,3%)	1,31 (0,52-3,32)	0,557 <sup>3</sup>
Tumor sólido	1 (2,8%)	11 (6,3%)	0,46 (0,06-3,43)	0,696 <sup>3</sup>
TCTH prévio	1 (2,8%)	12 (6,9%)	0,42 (0,06-3,14)	0,702 <sup>3</sup>
Pneumopatia	1 (2,8%)	5 (2,9%)	0,97 (0,12-8,09)	1,0 <sup>3</sup>
Cardiopatia	-	8 (4,6%)	0,29 (0,02-4,96)	0,356 <sup>3</sup>
Obesidade	4 (11,1%)	7 (4,0%)	2,60 (0,80-8,46)	0,097 <sup>3</sup>
HBV	3 (8,3%)	5 (2,9%)	2,77 (0,69-11,11)	0,139 <sup>3</sup>
Cirrose	-	1 (0,6%)	1,59 (0,07-38,38)	1,0 <sup>3</sup>
Doença renal crônica	-	2 (1,1%)	0,96 (0,05-19,63)	1,0 <sup>3</sup>
Distúrbio neuropsiquiátrico	3 (8,3%)	7 (4,0%)	2,00 (0,54-7,39)	0,380 <sup>3</sup>
Etilismo	2 (5,6%)	30 (17,1%)	0,36 (0,09-1,44)	0,131 <sup>1</sup>
Tabagismo	13 (36,1%)	50 (28,6%)	1,19 (0,71-2,02)	0,484 <sup>1</sup>
Drogas ilícitas	-	12 (6,9%)	0,20 (0,01-3,36)	0,227 <sup>3</sup>

FONTE: próprio autor

ABREVIACÕES: BCG: bacilo de Calmette-Guérin, HBV: vírus da hepatite B, HIV: vírus da imunodeficiência humana, IC: intervalo de confiança, IIQ: intervalo interquartil, ILTB: infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, RR: risco relativo, TB: tuberculose, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

1 Qui-quadrado de Pearson

2 Teste U de Mann-Whitney

3 Teste exato de Fisher

**Tabela 6 –** Características demográficas dos grupos com e sem infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre os 211 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas

VARIÁVEL	ILTB (n = 36)	Não-ILTB (n = 175)	Valor de p
Naturalidade			0,434 <sup>1</sup>
Cidade de São Paulo	11 (30,6%)	51 (29,1%)	
Interior de São Paulo	11 (30,6%)	43 (24,6%)	
Região Nordeste	11 (30,6%)	53 (30,3%)	
Região Centro-Oeste	1 (2,8%)	1 (0,6%)	
Minas Gerais	2 (5,6%)	13 (7,4%)	
Região Norte	-	1 (0,6%)	
Região Sul	-	8 (4,6%)	
Outros países	-	5 (2,9%)	
Procedência			0,164 <sup>1</sup>
Cidade de São Paulo	12 (33,3%)	81 (46,3%)	
Interior de São Paulo	24 (66,7%)	82 (46,9%)	
Região Nordeste	-	8 (4,6%)	
Região Centro-oeste	-	1 (0,6%)	
Minas Gerais	-	2 (1,1%)	
Região Norte	-	1 (0,6%)	
Etnia auto-declarada			0,204 <sup>1</sup>
Branca	18 (50,0%)	86 (49,1%)	
Parda	15 (41,7%)	56 (32,0%)	
Negra	3 (8,3%)	20 (11,4%)	
Indígena	-	1 (0,6%)	
Não declarada	-	12 (6,9%)	

FONTE: próprio autor

ABREVIACÕES: ILTB: infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

1 Razão de verossimilhança

**Tabela 7 –** Características socioeconômicas e escolaridade dos grupos com e sem infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre os 211 candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas

VARIÁVEL	ILTB (n = 36)	Não-ILTB (n=175)	RR (IC 95%)	Valor de p
Escolaridade, mediana (IIQ) anos	11,0 (7,0-11,0) <sup>1</sup>	11,0 (6,0-11,0) <sup>2</sup>	-	0,788 <sup>3</sup>
Renda familiar, mediana (IIQ) salários mínimos brasileiros	3,0 (1,1-5,8) <sup>4</sup>	3,0 (1,5-4,0) <sup>5</sup>	-	0,698 <sup>3</sup>
Classe social			-	0,292 <sup>6</sup>
A	1 (3,2%) <sup>4</sup>	5 (3,4%) <sup>5</sup>		
B	-	9 (6,1%) <sup>5</sup>		
C	18 (58,1%) <sup>4</sup>	65 (43,9%) <sup>5</sup>		
D	8 (25,8%) <sup>4</sup>	34 (23,0%) <sup>5</sup>		
E	4 (12,9%) <sup>4</sup>	35 (23,6%) <sup>5</sup>		
Cômodos na casa, mediana (IIQ)	4,0 (3,3-5,0)	4,0 (3,0-5,0)	-	0,806 <sup>3</sup>
Número de pessoas na casa, mediana (IIQ)	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	-	0,850 <sup>3</sup>
Automóvel próprio	22 (61,1%)	107 (61,1%)	1,0 (0,70-1,44)	1,0 <sup>7</sup>
Aparelho televisor próprio	32 (88,9%)	169 (96,6%)	0,96 (0,73-1,26)	0,07 <sup>8</sup>

FONTE: próprio autor

ABREVIACÕES: IC: intervalo de confiança, IIQ: intervalo interquartil, ILTB: infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, RR: risco relativo.

1 Dois indivíduos não souberam informar (n = 34)

2 Dois indivíduos não souberam informar (n = 173)

3 Teste U de Mann-Whitney

4 Cinco indivíduos não souberam informar (n = 31)

5 Vinte e sete indivíduos não souberam informar (n = 148)

6 Razão de verossimilhança

7 Qui-quadrado de Pearson

8 Teste exato de Fisher



**Tabela 8** – Análises bivariada e multivariada de regressão logística envolvendo os 211 indivíduos candidatos a transplante de células tronco hematopoiéticas em relação a infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*

VARIÁVEL	Análise bivariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Contato com TB	8,64 (3,55-21,06)	< 0,001	7,94 (3,10-20,32)	< 0,001
Idade	1,03 (1,00-1,05)	0,046	1,02 (0,99-1,05)	0,220
Obesidade	3,00 (0,83-10,85)	0,094	3,61 (0,78-16,77)	0,101
Aparelho televisor próprio	0,39 (0,09-1,65)	0,200	0,35 (0,07-1,82)	0,210

FONTE: próprio autor

ABREVIACÕES: IC: intervalo de confiança, OR: *odds-ratio*, TB: tuberculose

**Tabela 9** – Características gerais dos 153 transplantes de células tronco hematopoiéticas, considerando os grupos com e sem infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*

VARIÁVEL	ILTB (n=26)	Não-ILTB (n=127)	RR (IC 95%)	Valor de p
TCTH alogênico	4 (15,4%)	34 (26,8%)	0,63 (0,24-1,65)	0,329 <sup>1</sup>
Tipo de TCTH quanto ao doador			-	0,665 <sup>2</sup>
Haploidêntico	2/4 (50,0%)	19/34 (55,9%)		
Doador aparentado totalmente compatível	1/4 (25,0%)	12/34 (35,3%)		
Doador não-aparentado totalmente compatível	1/4 (25,0%)	3/34 (8,8%)		
Fonte de células tronco			-	0,889 <sup>2</sup>
Sangue periférico	3/4 (75,0%)	24/34 (70,6%)		
Medula óssea	1/4 (25,0%)	9/34 (26,5%)		
Sangue de cordão umbilical	-	1/34 (2,9%)		
DECH aguda	1/4 (25,0%)	22/34 (64,7%)	0,51 (0,09-3,03)	0,280 <sup>3</sup>
Tempo pós transplante DECH aguda, mediana (IIQ) dias	D+107	31,5 (23,0-48,8)	-	0,174 <sup>4</sup>
DECH crônica	2/4 (50,0%)	12/34 (35,3%)	1,28 (0,37-4,38)	0,616 <sup>3</sup>
Tempo pós transplante DECH crônica, mediana (IIQ) dias	Indivíduo 1: D+137 Indivíduo 2: D+190	175,0 (152,3-267,0)	-	0,791 <sup>4</sup>

FONTE: próprio autor

ABREVIACÕES: DECH: doença do enxerto contra hospedeiro, IC: intervalo de confiança, IIQ: intervalo interquartil, ILTB: infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, RR: risco relativo, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

1 Qui-quadrado de Pearson

2 Razão de verossimilhança

3 Teste exato de Fisher

4 Teste U de Mann-Whitney

**Tabela 10** – Características clínicas e epidemiológicas dos grupos com e sem infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* entre os 153 indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas

VARIÁVEL	ILTB (n = 26)	Não-ILTB (n = 127)	RR (IC 95%)	Valor de p
Sexo masculino	15 (57,7%)	71 (55,9%)	1,02 (0,65-1,59)	1,0 <sup>1</sup>
Idade, mediana (IIQ) anos	54,5 (40,0-58,8)	47,0 (29,0-58,0)	-	0,086 <sup>2</sup>
Contato com TB	11 (42,3%)	9 (7,1%)	4,49 (2,01-10,02)	< 0,001 <sup>3</sup>
Cicatriz da vacina BCG	21 (80,8%)	94 (74,0%)	1,05 (0,74-1,50)	0,633 <sup>1</sup>
Profissional da saúde	1 (3,8%)	10 (7,9%)	0,51 (0,07-3,80)	0,691 <sup>3</sup>
Uso regular de transporte público	19 (73,1%)	105 (82,7%)	0,93 (0,64-1,35)	0,276 <sup>3</sup>
Histórico de privação de liberdade	-	2 (1,6%)	0,96 (0,05-19,50)	1,0 <sup>3</sup>
HIV	-	5 (3,9%)	0,45 (0,03-7,86)	0,589 <sup>3</sup>
Hipertensão arterial sistêmica	8 (30,8%)	40 (31,5%)	0,98 (0,51-1,91)	1,0 <sup>1</sup>
Diabetes <i>mellitus</i>	5 (19,2%)	14 (11,0%)	1,62 (0,63-4,18)	0,323 <sup>3</sup>
Tumor sólido	-	8 (6,3%)	0,30 (0,02-5,00)	0,353 <sup>3</sup>
TCTH prévio	1 (3,8%)	7 (5,5%)	0,71 (0,09-5,53)	1,0 <sup>3</sup>
Pneumopatia	-	2 (1,6%)	0,96 (0,05-19,50)	1,0 <sup>3</sup>
Cardiopatia	-	7 (5,5%)	0,33 (0,02-5,66)	0,603 <sup>3</sup>
Obesidade	4 (15,4%)	6 (4,7%)	2,96 (0,89-9,83)	0,067 <sup>3</sup>
HBV	3 (11,5%)	2 (1,6%)	6,67 (1,17-38,14)	0,035 <sup>3</sup>
Doença renal crônica	-	2 (1,6%)	0,96 (0,05-19,50)	1,0 <sup>3</sup>
Distúrbio neuropsiquiátrico	2 (7,7%)	5 (3,9%)	1,89 (0,39-9,23)	0,340 <sup>3</sup>
Etilismo	2 (7,7%)	18 (14,2%)	0,58 (0,14-2,34)	0,530 <sup>3</sup>
Tabagismo	9 (34,6%)	31 (24,4%)	1,31 (0,69-2,50)	0,404 <sup>1</sup>
Drogas ilícitas	-	10 (7,9%)	0,24 (0,01-4,03)	0,213 <sup>3</sup>

FONTE: próprio autor

ABREVIACÕES: BCG: bacilo de Calmette-Guérin, HBV: vírus da hepatite B, HIV: vírus da imunodeficiência humana, IC: intervalo de confiança, IIQ: intervalo interquartil, ILTB: infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, RR: risco relativo, TB: tuberculose, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas.

1 Qui-quadrado de Pearson

2 Teste U de Mann-Whitney

3 Teste exato de Fisher

**Tabela 11** – Análises bivariada e multivariada de regressão logística envolvendo os 153 indivíduos submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas em relação a infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*

VARIÁVEL	Análise bivariada		Análise multivariada	
	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Contato com TB	9,62 (3,43-26,98)	< 0,001	7,77 (2,65-27,73)	< 0,001
Idade	1,03 (1,00-1,06)	0,078	1,02 (0,99-1,06)	0,261
Obesidade	3,67 (0,96-14,06)	0,058	3,13 (0,70-13,87)	0,134
HBV	8,15 (1,29-51,52)	0,026	6,108 (0,76-49,04)	0,089

FONTE: próprio autor

ABREVIACÕES: HBV: vírus da hepatite B, IC: intervalo de confiança, OR: *odds-ratio*, TB: tuberculose

## 8. Referências

1. Manchester K. Tuberculosis and leprosy in antiquity: an interpretation. *Med Hist.* 1984 Apr;28(2):162–73.
2. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, May H, Lee OYC, Feldman M, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. *Tuberculosis (Edinb).* 2015 Jun;95 Suppl 1:S122-6.
3. Crubezy E, Ludes B, Poveda JD, Clayton J, Crouau-Roy B, Montagnon D. Identification of Mycobacterium DNA in an Egyptian Pott's disease of 5,400 years old. *C R Acad Sci III.* 1998 Nov;321(11):941–51.
4. Bañuls AL, Sanou A, Van Anh NT, Godreuil S. Mycobacterium tuberculosis: Ecology and evolution of a human bacterium. *J Med Microbiol.* 2015;64(11):1261–9.
5. Cambau E, Drancourt M. Steps towards the discovery of Mycobacterium tuberculosis by Robert Koch, 1882. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Mar;20(3):196–201.
6. Grange JM, Gandy M, Farmer P, Zumla A. Historical declines in tuberculosis: nature, nurture and the biosocial model. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001 Mar;5(3):208–12.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva; 2022.
8. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Tuberculose 2022. Brasília; 2022 Mar.
9. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet.* 2019 Apr;393(10181):1642–56.
10. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília; 2019.
11. Ernst JD, Trevejo-Nuñez G BN. Genomics and the evolution, pathogenesis, and diagnosis of tuberculosis. *J Clin Invest.* 2007;117(7):1738–45.
12. Mahon CR, Lehman DC. Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Elsevier; 2019. 554–579 p.
13. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid Molecular Detection of Tuberculosis and Rifampin Resistance. *New England Journal of Medicine.* 2010 Sep 1;363(11):1005–15.

14. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(22):2127–35.
15. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis*. 2015;95(4):373–84.
16. Smith DW, Wiegeshaus EH. What animal models can teach us about the pathogenesis of tuberculosis in humans. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 2:S385-93.
17. Lyon SM, Rossman MD. Pulmonary Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1).
18. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Sep;95(5):527–31.
19. Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2021 Dec 9;385(24):2271–80.
20. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva; 2018.
21. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2019 Sep;54(3):1900655.
22. Campbell JR, Winters N, Menzies D. Absolute risk of tuberculosis among untreated populations with a positive tuberculin skin test or interferon-gamma release assay result: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Mar 10;m549.
23. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. Brasília; 2022.
24. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Volume 53 Número 18. Brasília; 2022 Mar.
25. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, et al. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):45–55.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Mantoux: tuberculin skin test. 2003.
27. Ministério da Saúde. Técnicas de aplicação e leitura da prova tuberculínica. Brasília; 2014.

28. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475–527.
29. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Nov;10(11):1192–204.
30. Pai M, Denkinger CM, Kik S v, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):3–20.
31. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Codecasa L, Cugnata F, et al. First independent evaluation of QuantiFERON-TB Plus performance. Vol. 47, *The European respiratory journal*. England; 2016. p. 1587–90.
32. Rozot V, Vigano S, Mazza-Stalder J, Idrizi E, Day CL, Perreau M, et al. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8<sup>+</sup> T cells are functionally and phenotypically different between latent infection and active disease. *Eur J Immunol*. 2013 Jun;43(6):1568–77.
33. Chiacchio T, Petruccioli E, Vanini V, Cuzzi G, Pinnetti C, Sampaolesi A, et al. Polyfunctional T-cells and effector memory phenotype are associated with active TB in HIV-infected patients. *J Infect*. 2014 Dec;69(6):533–45.
34. Lancioni C, Nyendak M, Kiguli S, Zalwango S, Mori T, Mayanja-Kizza H, et al. CD8<sup>+</sup> T cells provide an immunologic signature of tuberculosis in young children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan;185(2):206–12.
35. Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2019 Nov;79(5):444–53.
36. Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2011 Nov;204 Suppl 4:S1120-9.
37. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):100–11.
38. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-gamma 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):e32482.

39. 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 Aug;15(8):1018–32.
40. Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff THM, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J Infect Dis*. 2002 Dec;186(12):1797–807.
41. Lewis FMT, Marsh BJ, von Reyn CF. Fish tank exposure and cutaneous infections due to *Mycobacterium marinum*: tuberculin skin testing, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug;37(3):390–7.
42. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-g assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One*. 2009 Dec;4(12):e8517.
43. Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. Vol. 11, *BMC health services research*. England; 2011. p. 247.
44. Oxlade O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. Vol. 8, *PloS one*. United States; 2013. p. e56044.
45. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Ampliação de uso do Teste de Liberação de Interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplantes de órgãos sólidos. Brasília; 2022 Jul.
46. Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis*. 1979 May;119(5):827–30.
47. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *The Lancet*. 1993 Jul;342(8866):268–72.
48. Hsu KH. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1984 Mar 9;251(10):1283–5.
49. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 8;365(23):2155–66.



50. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011 Jul;365(1):11–20.
51. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011 Dec;365(23):2155–66.
52. Kahwati LC, Feltner C, Halpern M, Woodell CL, Boland E, Amick HR, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2016 Sep.
53. 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. *European Respiratory Journal*. 2012 Oct;40(4):990–1013.
54. Cardona PJ. New Insights on the Nature of Latent Tuberculosis Infection and its Treatment. *Inflammation & Allergy-Drug Targets*. 2007 Mar 1;6(1):27–39.
55. de la Cámara R, Martino R, Granados E, Rodriguez-Salvanés F, Rovira M, Cabrera R, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Aug 1;26(3):291–8.
56. Abad CLR, Razonable RR. An update on Mycobacterium tuberculosis infection after hematopoietic stem cell transplantation in adults. *Clin Transplant*. 2018 Dec;32(12):e13430.
57. Ramos JF, Batista MV, Costa SF. Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013 Nov 4;5(1)e2013061.
58. Bergeron A. Tuberculosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: so many unresolved questions! *Bone Marrow Transplant*. 2021 Sep 18;56(9):2050–1.
59. Zeng QZ, Zhang YY, Wu YJ, Zhang ZY, Zhang JN, Fu HX, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Active Tuberculosis following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020 Jun;26(6):1203–9.
60. 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. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(10):1143–238.

61. Compagno M, Navarra A, Campogiani L, Coppola L, Rossi B, Iannetta M, et al. Latent Tuberculosis Infection in Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Retrospective Italian Cohort Study in Tor Vergata University Hospital, Rome. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 27;19(17):10693.
62. 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. *Transplant Infectious Disease*. 2013 Feb;15(1):104–9.
63. Lee YM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Kim DY, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of the interferon-gamma releasing assay for predicting active tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Infection*. 2014 Aug;69(2):165–73.
64. Qin LL, Wang QR, Wang Q, Yao H, Wen LJ, Wu LL, et al. T-SPOT.TB for Detection of Tuberculosis Infection among Hematological Malignancy Patients and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013 Dec 31;14(12):7415–9.
65. 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. *Transplant Direct*. 2015 Apr;1(3):1–5.
66. Cheng MP, Kuzstos AE, Bold TD, Ho VT, Glotzbecker BE, Hsieh C, et al. Risk of Latent Tuberculosis Reactivation After Hematopoietic cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Aug 16;69(5):869–72.
67. Bourlon C, Camacho-Hernández R, Fierro-Angulo OM, Acosta-Medina AA, Bourlon MT, Niembro-Ortega MD, et al. Latent Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Diagnostic and Therapeutic Strategies to Prevent Disease Activation in an Endemic Population. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020 Jul;26(7):1350–4.
68. de Oliveira Rodrigues M, de Almeida Testa LH, dos Santos ACF, Zanetti LP, da Silva Ruiz L, de Souza MP, et al. Latent and active tuberculosis infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a prospective cohort study. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Sep 8;56(9):2241–7.
69. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159.
70. Park JH, Choi EJ, Park HS, Choi SH, Lee SO, Kim YS, et al. Treatment of Latent Tuberculosis Infection Based on the Interferon- $\gamma$  Release Assay in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 5;71(8):1977–9.

71. Ryu MR, Park MS, Cho EH, Jung CW, Kim K, Kim SJ, et al. Comparative Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold Plus in Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Immunocompromised Patients. *J Clin Microbiol.* 2018 Nov;56(11).
72. Bettelli F, Giusti D, Morselli M, Colaci E, Nasillo V, Pioli V, et al. Epidemiology and clinical outcomes of latent tuberculosis infection in adults affected with acute leukemia or aplastic anemia: a retrospective single-center study. *Ann Hematol.* 2020 Sep 23;99(9):2201–3.
73. Gitman M, Vu J, Nguyen T, Chen C, Rotstein C. Evaluation of a Routine Screening Program with Tuberculin Skin Testing on Rates of Detection of Latent Tuberculosis Infection and Prevention of Active Tuberculosis in Patients with Multiple Myeloma at a Canadian Cancer Centre. *Current Oncology.* 2020 Jun 1;27(3):246–50.
74. Nooredinvand HA. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8920.
75. Wong RJ, Kaufman HW, Niles JK, Meyer WA, Chitnis AS. Prevalence of Hepatitis B Virus and Latent Tuberculosis Coinfection in the United States. *Journal of Public Health Management and Practice.* 2022 Sep;28(5):452–62.
76. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370–98.