

MARCELO NÓBREGA LITVOC

**Avaliação da incidência e fatores associados à infecção por
Mycobacterium tuberculosis em receptores de transplantes
de células tronco-hematopoiéticas no Estado de São Paulo**

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. Sílvia Figueiredo Costa

**SÃO PAULO
2021**

MARCELO NÓBREGA LITVOC

**Avaliação da incidência e fatores associados à infecção por
Mycobacterium tuberculosis em receptores de transplantes
de células tronco-hematopoiéticas no Estado de São Paulo**

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. Sílvia Figueiredo Costa

**SÃO PAULO
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Litvoc, Marcelo Nóbrega
Avaliação da incidência e fatores associados à
infecção por Mycobacterium tuberculosis em
receptores de transplantes de células tronco-
hematopoiéticas no Estado de São Paulo / Marcelo
Nóbrega Litvoc. -- São Paulo, 2021.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Sílvia Figueiredo Costa.

Descritores: 1.Tuberculose 2.Transplante de
medula óssea 3.Estudo multicêntrico 4.América
Latina 5.Medidas de ocorrência de doença
6.Tuberculose latente

USP/FM/DBD-462/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais

Ao Vicente (*in memoriam*)

Para Renata

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Silvia Costa Figueiredo, pelo apoio e incentivo ao longo dos anos, destacando-se como liderança acadêmica, exemplo de generosidade e rigor científico.

Aos membros da banca de qualificação: Professora Dra. Ana Marli Sartori, Dra. Elisa Mendes e Dr. André Costa Nathan, pelas valiosas contribuições e sugestões para a tese.

À Lígia Capuani, pelo suporte durante a realização do *record linkage* dos bancos de dados.

Ao Dr. Fabio Eudes Leal, sempre entusiasmado com a proposta do estudo, disponível para a discussão e parceiro na análise dos dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

Ao Dr. Sidney Bombarda do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE-SP) pelo apoio na execução do projeto.

À Suely Fukasawa do CVE-SP pelo preparo do banco de dados do Programa de Tuberculose.

Ao Dr. Diogo Boldim Ferreira, infectologista do Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP) e Hospital Brigadeiro, pelo apoio e participação dos centros.

À Dra. Lívia Caroline Barbosa Mariano, hematologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) pela contribuição com o projeto e acesso aos bancos de dados.

À Bruna Moraes e Leonardo Jun Otuyama, do Gerenciamento de Dados da Unidade de Terapia Celular do Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, sempre solícitos ao facilitar a busca e acesso dos prontuários.

Ao Dr. Otávio Ranzani pela generosidade e incentivo na realização do projeto.

Ao Dr. Danilo Noritomi, pelo grande apoio fundamental e ajuda em momentos difíceis da tese.

À amiga Dra. Ana Paula Porto, companheira querida das disciplinas de pós-graduação.

Ao Dr. Max Igor Banks Ferreira Lopes, amigo e parceiro desde o tempo de residência médica, sempre disposto a contribuir decisivamente no projeto em todas as fases de execução.

À amiga Dra. Karina Prandi Melillo, que contribuiu com a discussão hematológica do trabalho.

Aos grandes amigos Paulo de Tarso Dalledone Siqueira e Maurício Morales, que ajudaram na execução e compreensão dos complexos cálculos.

À Carolina Coutinho Barbosa, amiga de longa data pelas sugestões e ajuda na tradução do artigo.

Ao amigo Dr. Carlos Jardim Viana Poyares Jardim, pelo apoio e sugestões ao longo do tempo.

À Maria Helena Vargas, pela competência, disponibilidade e apoio na editoração e diagramação deste trabalho.

Aos colegas do ambulatório de tuberculose do HCFMUSP: Dr. Álvaro Furtado da Costa, Dr. Hermes Ryoiti Higashino e Dr. Igor Borges.

Aos amigos e colegas da Divisão de Infectologia do HCFMUSP, pela compreensão e apoio durante o período da elaboração da tese.

Aos colegas de equipe de infectologia: Dra. Christina Gallafrio Novaes, Dr. Bruno Randi e Dr. Gabriel Fialkowicz Leite.

Aos amigos padrinhos, Tatiana e Flávio, pela amizade, cumplicidade, carinho e convivência por todos os anos.

Aos amigos de toda a vida: Joana, Lígia, Sofia, Giselle, Moisés, Pedro Paulo, Roberto e Vladimir.

Ao meu irmão Rogério, queridos sobrinhos e familiares que tanto me apoiaram.

“A disease which medicine never cured, wealth warded off, or poverty could boast exemption from- which sometimes moves in giant strides, and sometimes at a tardy sluggish pace, but slow or quick, is ever sure and certain”

Charles Dickens

“O interesse pela doença e pela morte é apenas outra expressão do interesse pela vida.”

Thomas Mann
A montanha mágica

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. Serviço 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 Documentações; 2011.

Abreviatura 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	Justificativa	16
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo Primário	18
2.1	Objetivos Secundários	18
3	MÉTODOS.....	19
3.1	Análise Estatística.....	31
4	RESULTADOS.....	32
4.1	REREME	40
4.2	Tuberculose Pré-TCTH	44
5	DISCUSSÃO.....	49
6	CONCLUSÕES	61
7	ANEXO	63
8	REFERÊNCIAS.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	- Adenosina deaminase
anti-TNF	- Anti-fator de necrose tumoral
CNS	- Cartão Nacional de Saúde
CONITEC	- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
COVID-19	- <i>Coronavirus disease 19</i>
CVE-SES-SP	- Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" de São Paulo
DECH	- Doença do enxerto contra o hospedeiro
EBMT	- <i>European Blood Marrow Transplantation</i>
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
HPN	- Hemoglobinúria paroxística noturna
HR	- <i>Hazard ratio</i>
HSP-UNIFESP	- Hospital São Paulo-Universidade Federal do Estado de São Paulo
IBCC	- Instituto Brasileiro de Controle do Câncer
IDCOM	- Imunodeficiência combinada
IDNE	- Imunodeficiência não especificada
IGRA	- <i>Interferon gamma release assay</i>
anti-IL12/IL23	- anti-interleucina-12/anti-interleucina-23
IL-23	- Interleucina 23
ILMtb	- Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
INCA	- Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
LLA	- Leucemia linfoblástica aguda
LLC	- Leucemia linfocítica crônica
LMA	- Leucemia mieloide aguda
LMC	- Leucemia mieloide crônica
LNH	- Linfoma não Hodgkin
MM	- Mieloma múltiplo
MNT	- Micobactéria não <i>tuberculosis</i>
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial de Saúde

ONU	- Organização das Nações Unidas
OUTRASSID	- Outras imunodeficiências
PPD	- Derivado proteico purificado (teste de Mantoux)
PVHA	- Pessoas vivendo com HIV/aids
REDOME	- Rede nacional dos doadores de medula óssea
REREME	- Registro nacional de receptores de medula óssea
RIP	- Rifampicina+Isoniazida+Pirazinamida
RIPE	- Rifampicina+Isoniazida+Pirazinamida+Etambutol
SARS-COV2	- Síndrome respiratória aguda grave-Coronavirus 2
SDG	- Sustainable Development Goals
SES-SP	- Secretaria do Estado da Saúde do Estado de São Paulo
SIM	- Sistema de Informação de Mortalidade
SIR	- Standardized Incidence Ratio
SM	- Síndromes mielodisplásicas
TCTH	- Transplante de células tronco-hematopoiéticas
TDR	- Tuberculose droga resistente
TFPMN	- Transtornos funcionais de polimorfos nucleares
TOS	- Transplante de órgãos sólidos
UNESP	- Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
UNICAMP	- Universidade Estadual de Campinas
UNIFESP	- Universidade Federal do Estado de São Paulo- Escola Paulista de Medicina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos centros transplantadores de medula alogênico não aparentado no território nacional	7
Figura 2 - Gráfico representando o número de TCTH alogênicos não aparentados realizados por ano no período de 2007-2019, território nacional	8
Figura 3 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100.000 habitantes), Município de São Paulo, 2000 a 2019.....	28
Figura 4 - Casos novos de tuberculose e coeficiente (por 100.000 habitantes) de incidência no Estado de São Paulo, 2006 a 2020	28
Figura 5 - Curvas de sobrevida da coorte de seguimento de TCTH (autólogo, alogênico aparentado e não-aparentado) 2010-2020	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - <i>Linkage</i> dos registros de pacientes submetidos ao TCTH nos serviços transplantadores da cidade de São Paulo e banco de tuberculose do CVE-SES São Paulo. 2007-2016.....	34
Tabela 2 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos casos de tuberculose diagnosticados entre os transplantados autólogos e alogênicos nos 3 centros de transplante do Município de São Paulo 2007-2016	36
Tabela 3 - Densidade de incidência de tuberculose em TCTH- Hospitais do Estado de São Paulo-2007-2016: ajuste coorte espanhola.....	39
Tabela 4 - Densidade de incidência de tuberculose em TCTH- Hospitais do Estado de São Paulo- 2007-2016:ajuste dados coorte brasileira.....	40
Tabela 5 - Descrição de receptores alo-TCTH do REREME no Estado de São Paulo-2007-2016	41
Tabela 6 - Densidade de incidência e SIR de tuberculose pós-TCTH em receptores alogênicos não-aparentados no Estado de São Paulo: 2007- 2016	43
Tabela 7 - Casos de tuberculose antes da realização de TCTH em três serviços da cidade de São Paulo e REREME 2007-2016	45
Tabela 8 - Dados clínicos dos casos de Tuberculose antes dos TCTH (autólogoXalogênico) de três centros transplantadores: 2007-2016.....	48

RESUMO

Litvoc MN. *Avaliação da incidência e fatores associados à infecção por Mycobacterium tuberculosis em receptores de transplantes de células tronco-hematopoiéticas no Estado de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2021.

A tuberculose permanece como importante problema de saúde pública no Brasil, com incidência de 31,6 casos por 100.000 habitantes no ano de 2020. Como infecção oportunistas, apresenta relevância crescente em populações de pacientes imunossuprimidos, tais como pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA), candidatos a transplante de órgãos sólidos (TOS), transplantados de células tronco-hematopoiéticas (TCTH), pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, usuários de imunobiológicos, corticosteroide e outras categorias de imunodepressão. Quase inexistem dados sobre tuberculose na população submetida ao TCTH. A literatura internacional aponta frequências entre 0,0014 até 16% dos transplantes. Tal variação reflete as diferentes situações epidemiológicas dos grupos submetidos a transplante nas várias regiões do mundo. Há diferenças importantes em relação ao risco para tuberculose entre as modalidades de transplante autólogo e alogênico, e nesses especialmente nos não-aparentados. Trata-se de um estudo multicêntrico observacional de seguimento de uma coorte retrospectiva de pacientes (prognóstico) submetidos a TCTH no Estado de São Paulo no período de 2007 até o ano de 2016. Após convite aos principais centros transplantadores para compartilhamentos de dados sobre os transplantes realizados no período e acesso ao banco dos transplantes alogênicos não-aparentados do Registro nacional de receptores de medula óssea (REREME) foram elaborados dois bancos para realização de *linkage* com o banco do programa de tuberculose da Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP) no mesmo período. Foram identificados 15 casos de tuberculose no total de 2243 transplantes (1524 autólogos e 719 alogênicos), a partir do banco do HCFMUSP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), Hospital Brigadeiro e HSP-UNIFESP (Hospital São Paulo-Universidade Federal de São Paulo). Considerando-se os oito casos em autólogos e sete casos em alogênicos, a densidade de incidência calculada a partir do tempo de contribuição individual de cada paciente na coorte foi de 204 casos/100.000 pacientes-ano para autólogos, 357 casos/100.000 pacientes-ano para alogênicos e 255 casos/100.000 pacientes-ano para o total dos transplantes. Utilizando a média da incidência da cidade de São Paulo no período; 50,3 casos/100.000 habitantes, foram calculados os valores de *standardized incidence ratio* (SIR): 4,08 (IC 95% 2,04-8,05), 7,14 (3,38-

14,8) e 5,1 (3,09-8,33) respectivamente para os transplantes autólogo, alogênico e total. No banco do REREME, foram encontrados cinco casos de tuberculose em 1223 transplantes realizados no período, determinando uma densidade de incidência de 183 casos por 100.000 pacientes-ano, com SIR de 4,9 (IC 95%:1,8-11) comparado com a incidência do Estado de São Paulo neste período: 38,3 casos/100.000 habitantes. Foram identificados através do *record-linkage* um total de 28 casos de tuberculose anteriores à realização do transplante, com sete autólogos, quatro alogênicos e 17 alogênicos não aparentados. Nenhum caso apresentou reativação ou recidiva após o procedimento. As limitações do estudo estão relacionadas ao número restrito de centros colaboradores, pouca disponibilidade de informações clínicas e laboratoriais relacionadas ao transplante e fonte de dados secundárias de forma retrospectiva. Novos estudos multicêntricos colaborativos prospectivos são necessários para melhor compreensão da tuberculose nesta população e avaliação da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

Descritores: Tuberculose; Transplante de medula óssea; Estudo multicêntrico; América Latina; Medidas de ocorrência de doença; Tuberculose latente.

ABSTRACT

Litvoc MN. *Incidence and associated factors related to Mycobacterium tuberculosis infection in stem cell transplant recipients in the state of São Paulo* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2021.

Tuberculosis remains an important problem in Brazilian’s public health. In 2020, Brazilian tuberculosis’ incidence was 31,6 cases/100,000 inhabitants. As an opportunistic infection, tuberculosis is more relevant in different immunosuppressive conditions like HIV/aids, solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), cancer and several auto-immune diseases treated with anti-TNFs and other biologics agents. Data related to tuberculosis in HSCT are limited, and scientific literature relates a broad incidence variation from 0,0014 until 16% in international cohorts. These differences in incidence rates are a reflection of the diversity of epidemiological settings around the world. There is also important differences in the risk of tuberculosis between allogeneic and autologous transplantation, especially matched unrelated allogeneic category. This is a multicenter observational study that followed a retrospective HSCT cohort in the state of São Paulo from 2007 to 2016. As a collaborative study, we collected data from three transplant centers and the national matched unrelated allo-HSCT database-REREME. REREME is a task force group located at the National Institute of Cancer (INCA) that collects data from all matched unrelated donor allo-HSCT performed by public and private hospitals from the state of São Paulo. The data was grouped in two databases and linkage was performed with the São Paulo State Tuberculosis Control Program database. We identified 15 cases of tuberculosis in 2243 transplant recipients (1524 autologous and 719 allogeneic), from three hospitals: HCFMUSP (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), Hospital Brigadeiro and HSP-UNIFESP (Hospital São Paulo-Universidade Federal de São Paulo). Among these 15 cases, eight are autologous and seven allogeneic. We calculated the incidence density rate of tuberculosis using individual contribution from each patient from the cohort: 204 cases /100,000 patients-year for autologous, 357 cases/100,000 patients-year for allogeneic and 255 cases/100,000 patients-year for all transplants. The standardized incidence ratio (SIR) was calculated using the average tuberculosis incidence rate in the city of São Paulo (50.3 cases/100,000 inhabitants). The resulting SIR values are: 4.08 (CI 95%: 2.04-8.05), 7.14 (CI 95%: 3.38-14.8) and 5.1 (CI 95% 3.09-8.33) respectively for autologous, allogeneic and total. In the REREME database, five cases were identified among 1223 transplantations performed during the period of study, determining an incidence

density rate of 183 cases/100,000 patients-year, with a SIR of 4.9 (CI 95%:1.8-11) much higher than the incidence in the state of São Paulo in this period: 38.3 cases/100,000 inhabitants. Record linkage has also identified 28 tuberculosis cases diagnosed before transplantation: seven autologous, four allogenic and 17 matched unrelated allogeneic. None of these cases developed tuberculosis after transplantation, neither by reactivation nor new infection. The limitations of the study are related to the small number of collaborating centers, few clinical-laboratorial data from transplant centers databases and retrospective analysis. New multicenter collaborative studies are needed to better understand the manifestation of active tuberculosis and to assess latent tuberculosis infection in this population.

Descriptors: Tuberculosis; Bone marrow transplantation; Multicenter study; Latin America; Measures of disease occurrence; Latent tuberculosis.

1 INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a tuberculose permanece como um importante problema de saúde pública em todo o planeta, com cerca de 5,8 milhões de novos casos estimados no ano de 2020, incluindo aproximadamente 860,000 casos entre pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA)¹. Aproximadamente 56% pertencem ao sexo masculino, enquanto 33% são mulheres. O percentual de crianças acometidas é cerca de 11% do total. Dados do mesmo relatório mundial estimam um total de 1,3 milhão de mortes relacionadas à tuberculose, (variação de 1,2 a 1,4 milhão) além de 214.000 óbitos (variação de 187.000 a 242.000) na população de PVHA. Apesar da tendência de queda global comparada aos indicadores da década de 1990, a tuberculose está entre as 10 principais causas de morte em todo o mundo, sendo a mais letal dentre o rol de doenças infecciosas, atingindo patamares acima das mortes relacionadas à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estima-se que apenas 30 países concentrem cerca de 90% de todos os casos mundiais. Desde 2014-2015, a Organização das Nações Unidas (ONU) e a OMS vem executando ações integradas para implementação do programa *END TB*, com objetivos arrojados relacionados à redução da incidência de tuberculose em todos os países em 80% no ano de 2030 e 90% em 2035². Da mesma forma, pretende-se também reduzir a letalidade em 90% no ano de 2030 e 95% em 2035. Como última meta, almeja-se reduzir a zero os custos catastróficos para familiares por vidas perdidas por tuberculose. Tal estratégia

do ponto de vista de saúde pública é parte da terceira meta do programa da ONU de *Sustainable Development Goals* (SDG), traduzido nacionalmente como “objetivos de desenvolvimento sustentável”. Em novembro de 2017 o esforço culminou na elaboração da declaração de Moscou para o programa *END TB*, aprovada em 2018 na assembleia da ONU por diversos chefes de Estado³.

Cabe destacar no ano de 2020 a importante diminuição da notificação dos casos de tuberculose em todo os continentes, decorrentes da pandemia da síndrome respiratória aguda grave Coronavírus-2 (SARS-COV2), refletindo na acentuada queda artificial da incidência e aumento da mortalidade da doença em todas as regiões do mundo⁴. Os sistemas de vigilância epidemiológica sofreram impacto direto com as medidas de restrição social e confinamento. Da mesma forma, as equipes de saúde responsáveis pelo diagnóstico, tratamento e retenção dos pacientes com tuberculose foram deslocadas para outras atividades ligadas ao atendimento da população com *Coronavirus disease 19* (COVID-19). Estimam-se atrasos importantes na consolidação do programa *END TB* mundialmente e aumento sustentado dos óbitos relacionados à tuberculose nos próximos cinco anos pós-pandemia⁵.

O Ministério da Saúde do Brasil (MS), no ano de 2020, reportou o número total de 66819 casos de tuberculose no território nacional⁶, com incidência de 31,6 casos por 100.000 habitantes. O número total de retratamentos é 14083, com taxa de abandono de 11,6% das formas pulmonares, considerada alta pela OMS. Oficialmente foram relatados 913 casos de tuberculose droga resistente (TDR). O total de óbitos foi 4500 óbitos, com índice de mortalidade 2,2/100.000 habitantes, com destaque dos estados do Rio de Janeiro e Amazonas. Historicamente os valores

estimados de incidência pela OMS são sempre mais altos que os oficiais. No ano de 2020 a estimativa foi de 45 casos por 100.000 habitantes (variação de 38 a 52 casos)¹. A forma clínica mais importante é a pulmonar, respondendo por cerca de 88,0% das apresentações clínicas no Brasil, segundo a OMS.

No estado de São Paulo, os dados mais recentes apontam para uma incidência de 33 casos por 100.000 habitantes no ano de 2020, mais uma vez lembrando da queda artificial das notificações decorrentes da pandemia de COVID-19 em todas as regiões do mundo. A cidade de São Paulo apresenta incidência de 48 casos por 100.000 habitantes, com importantes variações entre os diferentes distritos e maior concentração de casos nas áreas periféricas.

A tuberculose apresenta importância crescente em populações de pacientes imunossuprimidos, tais como PVHA, candidatos a transplante de órgãos sólidos (TOS), transplantados de células tronco-hematopoiéticas (TCTH), pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, usuários de imunobiológicos, corticosteroides e outras categorias de imunodepressão⁷.

O TCTH é uma modalidade de tratamento no qual ocorre a infusão de células tronco obtidas do próprio paciente ou de um doador. A primeira tentativa foi realizada em 1957 por Donnell Thomas como novo tratamento oncológico; atualmente cerca de 50.000 TCTH são realizados anualmente em todo o mundo⁸. A infusão das células é precedida por rápido ciclo de radioterapia ou quimioterapia. As células tronco são células indiferenciadas com capacidade de multiplicação indefinida, podendo diferenciar-se em muitas células especializadas, sob determinados estímulos. As células tronco possuem origem embrionária ou não embrionária, podendo ser fetal ou de adulto, caracterizadas como

totipotentes/pluripotentes ou multipotentes⁹. Os TCTH podem ser classificados pela fonte do enxerto e pela relação entre o doador e o receptor. Em relação à fonte, as células podem ser obtidas da medula óssea, cordão umbilical ou do sangue periférico após estímulo com fatores de crescimento.

Para a classificação da relação entre o doador e receptor, o transplante pode ser autólogo, quando as próprias células tronco são coletadas do receptor ou alogênico, a partir da doação de outro indivíduo ou unidade(s) de cordão umbilical. Os transplantes alogênicos podem ser singênicos (doação de irmão geneticamente idêntico), aparentado haplo-idêntico ou não-aparentado. O transplante alogênico pode levar à uma reação do enxerto versus hospedeiro¹⁰, com forte associação com o aumento da letalidade do procedimento.

Dentre as principais indicações de tratamento com células-tronco hematopoiéticas, destacam-se: leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide crônica (LMC), síndromes mielodisplásicas (SM), doenças mieloproliferativas, linfoma não Hodgkin (LNH), leucemia linfocítica crônica (LLC), mieloma múltiplo (MM), carcinoma renal, câncer de ovário, tumor de células germinativas, amiloidose, anemia aplástica grave, hemoglobinúria paroxística noturna, anemia de Fanconi, talassemia maior, anemia falciforme e erros inatos do metabolismo.

Em artigo recente *do European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*¹¹, analisou-se as tendências das causas de letalidade precoce e tardia em pacientes transplantados, destacando-se a recidiva da doença de base, infecções, toxicidades e DECH para alogênicos não aparentados. A análise retrospectiva foi restrita à LLA, LMA e LMC entre 1980 e 2015 em 588 centros de 51 países. As categorias foram divididas em muito precoce (+30 dias), precoce (+100

dias), intermediária (+1 ano) e tardia (+5 anos). A letalidade deste período foi de 45,8% em 5 anos para todos os tipos de transplantes.

No Brasil, no ano de 2020, foram realizados 3195 TCTH: 1927 autólogos e 1268 alogênicos¹². Nove estados da federação realizaram transplantes, com 141 equipes atuantes. No Estado de São Paulo, no mesmo período, foram realizados 1528 TCTH, cerca de 47,8% do total de transplantes no território nacional, com 819 autólogos e 709 alogênicos. No período proposto para estudo, entre 2007 e 2016 foram executados no Estado de São Paulo 8728 TCTH, com 3583 alogênicos e 5145 autólogos. No Brasil, no mesmo período foram realizados 16712 TCTH, dos quais 6361 alogênicos e 10351 autólogos.

Na população infantil, dados da mesma publicação registraram 477 transplantes no Brasil em 2020, com 151 autólogos e 326 alogênicos. No Estado de São Paulo, foram 271 TCTH (56%), dos quais 75 autólogos e 196 alogênicos.

A sociedade brasileira de transplante de órgãos publica dados relacionados à sobrevida pós-TCTH de uma coorte em acompanhamento desde 2010, chegando ao décimo primeiro ano de seguimento com 68% de sobrevida na modalidade autólogo, 47% nos alogênicos aparentados e 41% em alogênicos não-aparentados.

Para a realização dos transplantes alogênicos não-aparentados há a necessidade de um grande banco de doadores, tal função é coordenada no Brasil pelo Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), denominado Registro Nacional de Doadores Voluntários de Medula Óssea (REDOME). O mesmo instituto cadastra os centros públicos e privados que realizam os transplantes alogênicos não-aparentados através da Rede Nacional de Receptores de Medula Óssea (REREME) em diversas cidades do Estado de São Paulo¹³.

Os centros transplantadores brasileiros para a modalidade alogênica não-aparentada distribuem-se regionalmente da seguinte forma a Figura 1.

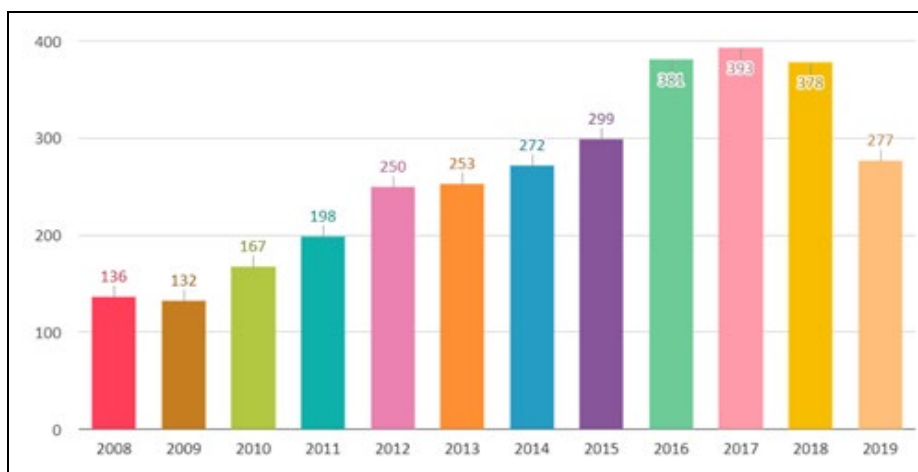


Fonte: REREME.2021¹⁴

Figura 1 - Distribuição dos centros transplantadores de medula alogênica não aparentada no território nacional

Desde o ano de 2008, o REREME tem realizado um número crescente de transplantes alogênicos não aparentados no território nacional. Entre 2007 e 2019 (dados incompletos), o total de transplantes foi 3136 (Figura 2).

O Estado de São Paulo conta atualmente com 21 centros transplantadores dos 50 cadastrados em território nacional, subdivididos em 16 centros na capital paulista e sete no interior. Do total, cinco são instituições universitárias públicas e 15 são fundações ou hospitais privados.



Fonte: REREME.2021¹⁴

Figura 2 - Gráfico representando o número de TCTH alogênicos não aparentados realizados por ano no período de 2007-2019, território nacional

As fases clássicas do TCTH são o período de condicionamento, enxertia e recuperação imune. O condicionamento é feito com medicações quimioterápicas e/ou radioterapia com o intuito de eliminar as células neoplásicas, geralmente realizado de 3 a 10 dias antes da infusão das células. A enxertia é confirmada pela “pega medular”, com manutenção do nível de neutrófilos acima de 500 células/mm^3 por 3 dias consecutivos, ocorrendo em média em torno do vigésimo primeiro dia (D+21). A recuperação imune ocorre até 1 ano após o transplante, destacando-se os marcos do trigésimo e centésimo dia pós-transplante (D+30 e D+100) como momentos de maior vulnerabilidade imunológica. O TCTH está relacionado a importantes alterações da imunidade celular e humoral, secundárias às medicações imunossupressoras utilizadas desde o período de condicionamento, acompanhando o momento da infusão de células, enxertia e estendendo-se no período pós-transplante¹⁴. A ocorrência da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), subdividida como aguda ou crônica determina ajustes nas medicações imunossupressoras que podem modular a resposta imunológica e o grau de imunodeficiência temporariamente. A literatura costuma classificar as complicações

infecciosas decorrentes do TCTH de acordo com o caráter cronológico, definidas como fase pré-enxertia e pós-enxertia, esta última subdividida entre precoce e tardia tendo o D+100 como o marco divisório. As complicações pré-enxertia incluem as infecções relacionadas à neutropenia, quebra de barreira e infecções de cateteres, destacando-se agentes bacterianos e vírus da família herpes, enterovírus e vírus respiratórios. Fungos das espécies *Candida* e *Aspergillus* também podem ocorrer neste momento. Na fase pós-enxerto precoce, destacam-se o Citomegalovírus e infecções por *Pneumocystis jirovecii*. A fase tardia inclui também o vírus Varicella Zoster e bactérias encapsuladas.

A tuberculose e outras doenças micobacterianas não pertencentes ao complexo tuberculosis (Micobactérias não *tuberculosis* [MNT]) apresentam-se como complicações tardias da fase pós-enxertia. Entretanto, há descrições de casos no primeiro mês após o transplante, com a maior concentração destes após 3 meses do procedimento¹⁵. O acometimento clínico das MNT está muitas vezes relacionado às infecções de dispositivos intravasculares de longa duração.

Com relação à *Mycobacterium tuberculosis*, postula-se que o principal mecanismo fisiopatológico esteja relacionado ao processo de reativação de uma infecção latente, entretanto não se pode excluir a possibilidade de primo-infecção e rápida progressão para doença ativa após o transplante, assim como reinfecção por uma nova cepa. A elucidação do exato mecanismo da doença não pode ser comprovada na grande maioria dos episódios, o que demandaria uma caracterização molecular e sequenciamento genético das cepas envolvidas¹⁶.

A incidência de tuberculose na população de TCTH é surpreendentemente baixa em comparação a outras modalidades de imunodepressão, como por exemplo a infecção pelo HIV ou transplante de órgãos sólidos. No entanto, ela se apresenta de

forma mais elevada do que na população em geral e as consequências da doença ativa após a realização do TCTH podem ser extremamente graves¹⁷. Para efeito de comparação, a literatura reporta uma chance dez vezes maior de tuberculose em TOS com variações importantes entre as modalidades de transplante.

A variação da incidência de tuberculose em receptores de TCTH em cada país guarda relação direta com a incidência global da doença em cada localidade, destacando-se o fato que na maioria das publicações foram encontrados os valores brutos de frequência ou densidade cumulativa. Os Estados Unidos da América apresentam incidência de 0,0014 até 3,0% dos TCTH nas diversas publicações realizadas. A Espanha apresenta uma incidência de 1,6%¹⁸. O Paquistão, país reconhecidamente endêmico para tuberculose apresenta frequência de 16%¹⁵. Estudo realizado na Turquia, publicado em 2000, mostra uma incidência de 1,4% em transplantados alogênicos¹⁹. Há diferenças em relação ao tipo de transplante, com maiores taxas de incidência em transplante alogênico com doadores não-aparentados e irradiação corporal total do que o transplante autólogo. O risco relativo foi de 23,9 e 4,9, respectivamente, enquanto a DECH apresentou risco relativo de 3,6. A diminuição de Linfócitos T CD4 relacionada à DECH e o uso de corticosteroide podem explicar a maior susceptibilidade à reativação da doença.

Em artigo de revisão publicado em 2010, foram identificados 25 relatos em língua inglesa no período de 1980 até 2009 envolvendo relatos/séries de casos, além de estimativa de incidência e prevalência da doença¹⁵. A maioria dos trabalhos são oriundos do continente asiático (48%), associados a outros cinco americanos, cinco do continente europeu, um da Austrália, um do Oriente Médio e um relato de caso argentino. Destaca-se um dos trabalhos norte-americanos, com a maior casuística da

época, 2241 pacientes transplantados. Na mesma publicação, é relatado um caso brasileiro de tuberculose pulmonar e pericárdica após TCTH.

O tempo para realização do diagnóstico da doença variou de +21 dias até +1410 dias, com média de 257 dias após o TCTH. O pulmão foi o sítio mais envolvido na grande maioria dos casos, com maior prevalência em transplantes alogênicos. A letalidade variou de forma importante, de 0% a 50%¹⁵. Com relação ao diagnóstico, outra revisão com 56 casos de tuberculose em TCTH evidenciou positividade de 55% das culturas realizadas²⁰. O critério histológico respondeu por 20,3% dos diagnósticos, enquanto as técnicas de biologia molecular foram utilizadas somente em 3,7% das ocasiões. Um estudo com número limitado de pacientes evidenciou a presença de lesões consolidativas na radiografia de tórax como aspecto sugestivo de doença ativa. A tomografia computadorizada de tórax por sua vez associou lesões nodulares em 71% dos casos, padrão de “árvore em brotamento” em 43% e opacidade em vidro fosco em 43%²⁰.

O grupo europeu de transplante de medula óssea EBMT realizou o trabalho mais abrangente do tema, ao enviar um questionário em 1999 para 420 centros de 37 países europeus e não-europeus, incluindo um centro brasileiro, para avaliação dos casos de doença micobacteriana no período de 1994 até o ano de 1998¹⁷. Somente 39 centros responderam ao questionário. O número total de casos relatados foi de 31 pacientes com doença micobacteriana pós-transplante. A média para o aparecimento da tuberculose foi de 29 dias pós-transplante, com extensão do tempo em indivíduos recebendo corticosteroide. A incidência em pacientes submetidos a transplante alogênico foi maior do que nos autólogos: os resultados foram 0,79% dos 1513 transplantes alogênicos e 0,23% dos 3012 transplantes autólogos. O pulmão está

presente em cerca de 55% dos sítios mais envolvidos, sendo a febre o sintoma mais comum (74% dos indivíduos). A tosse foi um sintoma presente em 48% dos casos, dispneia em 32% e hipoxemia em 29%. A letalidade foi de 16%, concentrando-se a totalidade dos óbitos em pacientes submetidos ao transplante alogênico. A utilização da vacina BCG no pré-transplante foi de 51% e apenas 10% dos transplantados realizaram investigação de infecção latente com o teste de derivado proteico purificado (PPD), também conhecido como teste de Mantoux.

Em 2017 foi publicado um estudo indiano retrospectivo de 175 TCTH alogênicos não aparentados em único centro de transplantes no período de janeiro de 2012 até dezembro de 2015, com detecção de cinco casos nesta população (incidência acumulada de 2,84%), com média de tempo de diagnóstico de 258 dias após o transplante²¹. Na Índia, onde a OMS estima uma incidência global de 211 casos por 100.000 habitantes, a densidade de incidência neste levantamento foi 1,9 caso/100 pessoas-ano. Dos cinco casos, quatro eram formas pulmonares e um caso de forma ganglionar. Em relação aos diagnósticos, 82,3% corresponderam às doenças hematológicas malignas, destacando-se leucemia mieloide aguda (n=69), leucemia linfoblástica aguda (n= 350), leucemia mieloide crônica (n = 18), linfoma não-Hodgkin (n = 7), linfoma de Hodgkin (n= 3), mieloma múltiplo (n = 4) e síndrome mielodisplásica (n = 6).

Outro importante tópico relacionado ao TCTH é a avaliação da infecção latente nesta população. As diretrizes de tratamento utilizam a medicação Isoniazida na dose de 5 mg/kg/dia (dose máxima de 300 mg/dia) por um período de 6 a 12 meses, com especial atenção ao desenvolvimento de toxicidade hepática. O uso da Rifampicina para tratamento de ILMtb por 4 meses foi comparado ao uso de

Isoniazida por 9 meses em estudo de intervenção aberto em 9 países liderado por grupo da *McGill University*. O tempo de observação foi de 28 meses, evidenciando-se não-inferioridade da Rifampicina e maiores taxas de adesão e segurança em termos de toxicidade hepática²².

No Brasil, utiliza-se atualmente a recomendação de 9 meses de tratamento com a Isoniazida⁷, entretanto a combinação de Rifapentina 900 mg+Isoniazida 900 mg uma vez por semana por 12 semanas tem sido adotada em muitos países com menor tempo de duração e maior adesão ao tratamento da ILMtb.

Tal recomendação já foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e deve ser adotada em breve no território nacional²³. No momento não há dados de eficácia e segurança do uso da combinação na população que submetida ao TCTH.

O *screening* periódico da Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILMtb) não é realizado em muitos serviços de TCTH, como foi demonstrado em inquérito descrito por Cordonnier *et al.*¹⁷. Apenas 10% dos centros realizam *screening* sistematicamente. Poucos estudos avaliaram fatores de risco e tratamento de ILMtb em pacientes TCTH. Um estudo sul-coreano com 295 TCTH evidenciou frequência de 3,1% casos de tuberculose²⁴. A análise multivariada mostrou que história de infecção latente e irradiação corporal total aumentaram o risco de tuberculose ativa, com risco relativo de 4,8 e 12,5 respectivamente. O tratamento da ILMtb baseado somente nas alterações radiológicas não apresentou impacto na incidência da doença. Outro estudo realizado na Turquia avaliou a frequência da positividade do PDD de 26 pacientes e seus doadores como preditores da incidência da doença e a efetividade do tratamento da ILMtb com Isoniazida para os indivíduos

com testes reatores²⁵. A positividade do teste cutâneo foi de 23% (n=6) entre receptores e 23 % (n=6) entre os doadores. Dois receptores e cinco doadores com testes reagentes receberam tratamento para ILMtb por 6 meses. Não houve detecção de casos de tuberculose doença neste centro, tanto no grupo que realizou PPD (n:26 pacientes) como no grupo que não realizou PPD (n:128 pacientes). Cabe ressaltar que o número de pacientes que realizaram teste cutâneo neste estudo foi bastante reduzido para análises mais detalhadas.

Um estudo sul-coreano publicado em 2013²⁶ avaliou infecção latente em 244 pacientes submetidos a TCTH simultaneamente com os testes PPD e *Interferon gamma release assay* (IGRA) (QuantiFERON-TB Gold In-Tube[®]). O índice de concordância (kappa) foi considerado baixo para os dois testes, mesmo com a análise separada para valores de PPD > de 5 mm e 10 mm.

Outro estudo Indiano²⁷, reportou 2,3% de infecções ativas por *Mycobacterium tuberculosis*, dentre 297 transplantados alogênicos, taxa considerada baixa para o local do estudo, questionando-se portanto o benefício do tratamento da ILMtb. Apesar das dificuldades logísticas para a realização do teste tuberculínico, assim como problemas com a sensibilidade dos resultados nesta população, o tratamento da ILMtb é uma questão que permanece em aberto.

Na América Latina, o primeiro estudo publicado sobre o tema foi realizado no México²⁸ e avaliou as indicações de tratamento da ILMtb tanto na população candidata a TCTH como nos doadores, cujo diagnóstico e tratamento poderiam teoricamente trazer impacto na distribuição da doença. Durante o período de 18 anos (2000-2018), 290 candidatos à TCTH (125 alogênico e 165 autólogos), além dos 119 doadores foram avaliados para ILMtb com PPD e exame radiológico (RX de tórax ou

tomografia de tórax). Os resultados evidenciaram frequência de 20% entre as duas categorias de transplante, enquanto os doadores apresentaram frequência de 41,2%. O efeito *booster* do teste cutâneo alcançou melhora da sensibilidade de 9%. No seguimento por 1 ano pós-transplante, não se observou nenhum caso de tuberculose ativa, com tratamento de 87,9% dos casos diagnosticados de ILMtb entre os auto-TCTH e 96,0% dos alo-TCTH.

Nas bases de dados pesquisadas, foi encontrada uma única publicação nacional realizada por de Oliveira *et al.*²⁹ no ano de 2021, relacionada à avaliação de ILMtb e estimativa de frequência da infecção em TCTH. Em um único centro transplantador do interior de São Paulo, o autor comparou a frequência de ILMtb nos candidatos a TCTH com os testes PPD e IGRA, seguido de um período observacional de 18 meses para avaliação do desenvolvimento de tuberculose ativa ao fim deste período. Aproveitou-se também para fazer o seguimento de uma segunda coorte pós-transplante com DECH crônica no intuito de determinar o surgimento de infecção micobacteriana. Considerou-se ILMtb os candidatos com PPD reator (5 mm), IGRA reagente ou indeterminado, além de evidência radiológica prévia. O primeiro grupo recebeu isoniazida por 9 meses caso o diagnóstico de ILMtb tenha sido realizado, entretanto a coorte de DECH crônica não recebeu o tratamento independentemente do resultado.

1.1 Justificativa

Não há estimativas da incidência de Tuberculose entre os receptores de TCTH no Estado de São Paulo, responsável por um número significativo de TCTH no território nacional, com candidatos provenientes de diversos estados da federação. Da mesma forma, não existem dados nacionais ou de outras localidades. As informações epidemiológicas, clínicas e laboratoriais podem ajudar a traçar um panorama que será útil no manejo dos pacientes submetidos a transplante, incluindo mudanças nos critérios de investigação diagnóstica e tratamento, instituição de medidas de tratamento de infecção latente e isolamento em pacientes com risco aumentado para este desfecho.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Estimar a incidência de tuberculose na população submetida a TCTH no Estado de São Paulo no período de 2007 até o ano de 2016.

2.1 Objetivos Secundários

Identificar possíveis fatores clínico-epidemiológicos-laboratoriais independentes associados ao diagnóstico de tuberculose em pacientes submetidos a TCTH no Estado de São Paulo.

Descrever a letalidade da população submetida ao TCTH que apresentou tuberculose em comparação ao grupo de transplantados que não apresentou tuberculose.

3 MÉTODOS

O desenho do trabalho é um estudo observacional de seguimento de uma coorte retrospectiva de pacientes submetidos a TCTH no Estado de São Paulo no período de 2007 até o ano de 2016. Ao contrário do consolidado programa de transplante de órgãos sólidos do Estado de São Paulo, não há um banco de dados ou programa unificado que disponibilize dados confiáveis dos TCTH realizados no Estado. Desta forma, optou-se por elaborar um banco de dados unificados dos principais centros transplantadores da capital e interior do Estado de São Paulo no período referido. O centro proponente do estudo é o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Inicialmente utilizou-se um levantamento prévio preliminar dos casos de tuberculose do TCTH do HCFMUSP, acrescido posteriormente do banco de dados da hematologia do mesmo instituto.

A equipe do estudo enviou cartas-convites do estudo colaborativo para hematologistas coordenadores dos serviços de TCTH, além de infectologistas responsáveis por controle da infecção destes serviços. Solicitou-se colaboração para o preenchimento de dados das fichas e/ou disponibilização do prontuário para análise de informações. O contato foi estabelecido por correio eletrônico, mensagens telemáticas, encontros presenciais e telefônicos. Os centros convidados foram:

Capital do Estado de São Paulo:

- Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM)

- Fundação Antônio Prudente Hospital AC Camargo
- Hospital Alemão Oswaldo Cruz
- Hospital e Maternidade São Camilo - Unidade Pompéia
- Hospital Israelita Albert Einstein
- Hospital Sírio Libanês
- Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC)
- Sociedade Hospital Samaritano
- Hospital Brigadeiro
- Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo
- Hospital Nove de Julho

Interior do Estado de São Paulo:

- Barretos: Fundação Pio XII- Hospital do Câncer de Barretos
- Jaú: Hospital Amaral Carvalho
- Ribeirão Preto: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
- Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual de Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

Como respostas, foram recebidas recusas formais para participar do projeto em quatro centros, por motivos diversos. Outros seis centros concordaram em participar, com assinatura da carta de aceite, e seis outros centros não responderam ao convite. Ao término do projeto, somente os serviços do Hospital São Paulo da UNIFESP e Hospital Brigadeiro colaboraram efetivamente com o envio dos dados e discussão do projeto.

O banco de dados formado a partir dos três hospitais conseguiu reunir informações demográficas e clínicas relacionadas aos TCTH, de forma não homogênea. As informações demográficas foram: nome, data de nascimento, sexo e nome da mãe. As informações do TCTH pesquisadas foram: tipo de transplante, número de transplantes, data (s) do(s) transplante(s), idade ao transplante e doença de base.

Não foram obtidas informações consistentes relacionadas às seguintes variáveis: etnia, procedência remota e atual, letalidade, sobrevida ao trigésimo dia (D+30) e sobrevida ao centésimo dia (D+100), DECH, esquema imunossupressor e regime de condicionamento.

Outro banco de dados utilizado de forma independente foi o Banco Nacional do REREME, serviço ligado ao INCA que permitiu identificar especificamente os receptores de TCTH alogênicos não-aparentados no estado de São Paulo e demais centros no Brasil no período de 2007 até 2016. O banco REREME apresentou as seguintes variáveis demográficas: nome, data de nascimento, sexo e procedência atual. As informações coletadas do TCTH foram: número de transplantes, data(s) do(s) transplante(s), idade ao transplante, doença de base, centro transplantador e óbito (sim/não).

Cabe ressaltar que o nome da mãe não foi um dado disponível, o que infelizmente dificultou a realização do *linkage* deste grupo. Também não foram obtidas informações consistentes relacionadas às seguintes variáveis: etnia, DECH, esquema imunossupressor e regime de condicionamento.

O banco de dados utilizados para o cruzamento com os casos transplantados foi o banco do programa de tuberculose da Secretaria Estadual da Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP) no período de 2007 até o ano de 2016. A permissão para uso

do banco nominal ocorreu através de solicitação aceita pelo comitê de pesquisa do Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

As variáveis demográficas deste banco foram: nome, data de nascimento, sexo, nome da mãe, etnia, naturalidade, procedência, escolaridade (anos de estudo), ocupação, endereço e Cartão Nacional de saúde (CNS). As informações clínico-laboratoriais pesquisadas foram: forma clínica (pulmonar X extrapulmonar), tipo de caso (novo X recidiva), diagnóstico microbiológico, realização de biópsia (critério histológico), padrão radiológico, status HIV, status etilismo, status drogadição, tabagismo, privação de liberdade, diabetes mellitus.

Em relação ao tratamento de tuberculose, as informações pesquisadas foram: data do início do tratamento, data do término do tratamento, esquema utilizado, local do tratamento e desfecho (óbito/cura/recidiva).

Os critérios de inclusão do estudo são: pacientes submetidos ao TCTH entre o período de 2007-2016 no Estado de São Paulo, de ambos os sexos, de qualquer idade. Não há critério de exclusão no estudo, exceto pela impossibilidade de identificação correta do caso. O diagnóstico de tuberculose é confirmado pela ficha de notificação compulsória do Centro de Vigilância Epidemiológica, independente do critério utilizado (microbiológico, histológico, radiológico, clínico, molecular, epidemiológico). Os pacientes que apresentaram como antecedente tuberculose ativa previamente à realização dos TCTH serão analisados separadamente.

Definições: o diagnóstico de tuberculose ativa foi dividido em confirmado, provável e possível. Os casos confirmados deveriam apresentar cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis* em amostra respiratória e/ou qualquer outro sítio pesquisado. Os casos prováveis necessitavam de um dos critérios em pacientes com

história clínica sugestiva de tuberculose: a) amplificação do DNA da *Mycobacterium tuberculosis* por teste rápido molecular ou teste comercial em amostra respiratória e/ou qualquer outro sítio pesquisado b) baciloscopia de amostra respiratória e/ou qualquer outro sítio pesquisado, c) evidência histopatológica compatível com tuberculose, como presença de granuloma com necrose caseosa, independente da presença de bacilo álcool-ácido resistente, d) exsudato com predomínio linfocítico com adenosina deaminase (ADA) elevada para os parâmetros diagnósticos em fluidos corpóreos como pleura, pericárdico, peritônio e líquido. Os casos possíveis deveriam apresentar sinais e sintomas clínicos, alterações radiológicas sugestivas sem evidência de outras etiologias infecciosas e resposta terapêutica favorável em situações clínicas quando outros agentes antibacterianos ou antifúngicos foram inefetivos³⁰. Desta forma, foi possível utilizar a combinação dos critérios: microbiológico, molecular, clínico, histológico, radiológico e epidemiológico para a classificação dos casos.

Para o diagnóstico da ILMtb, utilizou-se os cinco critérios diagnósticos, abaixo relacionados³¹:

- PPD com valor igual ou maior que 5 mm (população imunossuprimida).
- Evidência radiológica de contato prévio (lesão sequelar).
- IGRA reagente: QUANTIFERON[®]/ELISPOT[®] (testes comerciais).
- Critério epidemiológico: contato íntimo maior que 200 horas cumulativas³².
- Antecedente de tuberculose ativa não tratada.

Cabe ressaltar que o diagnóstico da forma latente da doença pressupõe a exclusão clínica-radiológica-laboratorial das formas ativas da doença, tanto do ponto de vista pulmonar como extrapulmonar.

Para identificação dos casos de tuberculose na população que realizou TCTH, o cruzamento dos bancos de dados foi feito pelo método de relacionamento probabilístico (*record linkage*), por meio do programa “recLink III”, software desenvolvido para identificação de pacientes entre diferentes bases de dados³³.

Para a realização do relacionamento probabilístico, pode-se utilizar a técnica determinística ou probabilística. O modelo determinístico utiliza as funções comparativas exatas e classificação baseada nas regras desenvolvidas a partir do conhecimento de especialistas; por outro lado, o modelo probabilístico utiliza funções comparativas aproximadas. Pesos diferentes são atribuídos para cada campo baseado no seu poder discriminatório e vulnerabilidade ao erro³⁴. Pode-se dividir as fases do processo da seguinte maneira:

- a) Fase de pré-processamento: objetiva corrigir erros e padronizar o conteúdo das variáveis (nome, nome da mãe, data de nascimento e sexo). Transformação dos dados inclui remoção da pontuação, acentos, espaços em branco, preposições, remoção de maiúsculas, números, remoção de termos com falta de informação, formatos de datas, endereços.
- b) *Parsing* (parceiramento): separação de fragmentos do primeiro nome, segundo nome e nome subsequente.
- c) *Substringing* (fragmentação). Transforma-se cada variável em outra contendo *soundex code*, com o objetivo de transformar o texto em código fonético.

O método probabilístico envolve as seguintes etapas: padronização, blocagem (*blocking*) e formação de *links* (*record pairs* para serem comparados). Utiliza-se algoritmos de comparação que geram scores de similaridade, classificados como pares verdadeiros, não pares e pares duvidosos. Procede-se então a revisão manual dos pares.

O banco de dados da Divisão de Tuberculose do Centro de Vigilância Epidemiológica da SES-SP foi denominado de “banco comparação”. Tal base de dados inclui 192.535 registros de casos no período de 2007 até o ano de 2016. Na primeira análise do banco, foram excluídos 19539 registros duplicados, restando 172996 registros originais de pacientes. Subtraindo-se 71 registros sem data de nascimento e nome da mãe, além de 460 registros sem o nome da mãe, chegou-se ao total de 172.925 pacientes.

Os demais bancos de dados dos serviços de transplante do estado de São Paulo foram denominados “bancos referência”, posteriormente agrupado em um único banco com os registros de cada serviço de saúde. O banco REREME foi analisado separadamente, restringindo-se à análise dos casos do estado de São Paulo, uma vez que a solicitação do banco nacional de tuberculose no mesmo período através do programa nacional de tuberculose do ministério da saúde não foi aceita, nem para realização do *linkage* no próprio ministério da saúde.

O banco “Referência” utilizou os seguintes identificadores: origem, nome da mãe e data de nascimento. Foi criado também o arquivo “Comparação CVE” com os seguintes campos: nome, sexo, origem, nome da mãe e data de nascimento.

O próximo passo foi transformar o arquivo referência e o arquivo comparação em formato .dbf. Preparou-se área de trabalho para rodar o RecLinkIII, passando pelas etapas de padronização/relacionamento/combinção em três passos de blocagem.

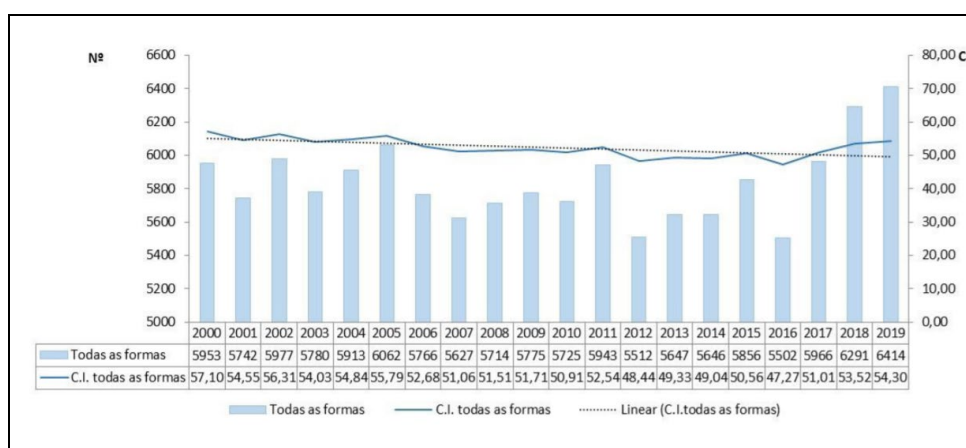
Os pares formados foram analisados manualmente e seus scores são verificados par a par. As maiores dúvidas ficam com os pares que ficaram na zona cinzenta para determinar se eram verdadeiros ou falsos (scores entre 6,0 e 10,1). A zona cinzenta é definida como a região com valores indeterminados para a identificação dos pares.

Foram considerados como desfecho primário a identificação dos casos de tuberculose nesta população específica durante o período de 2007 até 2016, permitindo a estimativa da incidência deste agravo.

A proposta inicial era escolher como desfecho secundário o óbito, classificado como precoce em 100 dias, médio em 1 ano e tardio em 5 anos em toda a coorte de seguimento. Nos casos de tuberculose, também poderiam ser determinados cura, óbito ou abandono como desfechos secundários. Infelizmente o desfecho óbito somente foi preenchido em 45% dos bancos de dados.

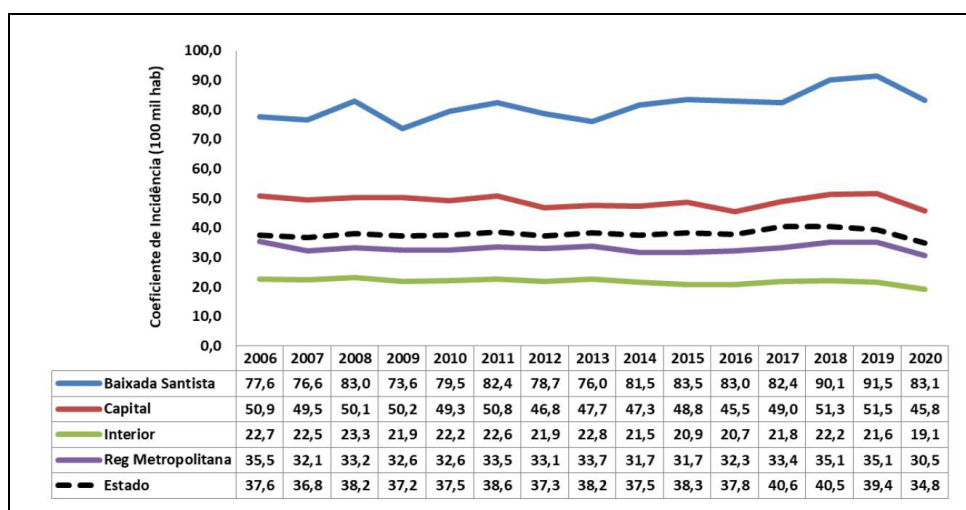
Em relação aos pacientes identificados, foram utilizadas fichas clínico-epidemiológicas-laboratoriais padronizadas (Anexo A), para coleta de informações, tanto nos bancos de dados pesquisados, quanto nos prontuários médicos disponíveis em cada serviço de origem.

A densidade de incidência foi calculada a partir do número total de casos de tuberculose ativa identificados, dividido pela soma dos pacientes-ano das coortes de seguimento. O tempo de permanência de cada paciente submetido à realização de TCTH foi dado pelo intervalo entre a realização do TCTH e a data final de acompanhamento, estipulada em 31/12/2016. Caso o desfecho seja o óbito, o intervalo de acompanhamento foi findado na data do ocorrido. Foi calculado também o *Standardized incidence ratio* (SIR), sigla em inglês para a taxa de incidência padronizada e utilizada para comparação com os valores de incidência de tuberculose na população em geral, de localidades onde os estudos são feitos; como a cidade de São Paulo, o Estado de São Paulo ou dados nacionais no mesmo período (Figuras 3 e 4).



São Paulo (Cidade)³⁵

Figura 3 - Coeficiente de incidência de tuberculose (por 100.000 habitantes), Município de São Paulo, 2000 a 2019



São Paulo (Estado)³⁶

Figura 4 - Casos novos de tuberculose e coeficiente (por 100.000 habitantes) de incidência no Estado de São Paulo, 2006 a 2020

Foi solicitado ao programa de tuberculose do Ministério da Saúde a liberação do Banco Nacional de Mortalidade (Sistema de Informação de Mortalidade [SIM]) e o Banco Nacional de Tuberculose no período estudado para determinar os desfechos da coorte em estudo e determinar os tempos de contribuição de cada paciente. Infelizmente não foi dada autorização para realizar o *linkage* com os bancos do presente estudo. Foi solicitado novamente a permissão para o cruzamento dos dados nacionais para o INCA, que também não autorizou a realização.

O único banco que apresentava o desfecho óbito foi o do REREME (alogênico não-aparentado). O banco unificado não disponibilizava dados consistentes deste desfecho. Desta forma, alternativamente, a literatura médica aponta um levantamento espanhol que utilizou uma estimativa de letalidade do TCTH em estudo nacional publicado em 2000¹⁸. Como neste caso também não havia dados sobre óbito, optou-se pela modelagem matemática com regressão exponencial e utilização de três equações que consideraram a perda de 20,0% nos primeiros 100 dias no TCTH alogênico e 40% de sobrevida ao final de 4 anos. Nos autólogos, considerou-se 10% de letalidade nos primeiros 100 dias e a mesma sobrevida de 40% em 4 anos. Para o grupo inteiro de TCTH, considerou-se 15% de letalidade no D+100 e sobrevida de 40% com 4 anos também. A equação para alogênicos foi $f(t)=0,60 \times e^{-1,481t} + 0,4$, para autólogos utilizou-se $f(t)=0,61 \times e^{-0,834t} + 0,4$ e para todos os transplantados $f(t)=0,60 \times e^{-1,07t} + 0,4$.

Foram realizados também os mesmos cálculos com a modelagem matemática com as equações exponenciais negativas utilizando-se as estimativas de sobrevida da coorte brasileira de TCTH¹². A ABTO acompanha uma coorte de 11864 transplantados desde 2010, subdivididos em autólogos (5932 indivíduos), alogênicos aparentados (4398 indivíduos) e não aparentados (1534 indivíduos). A curva de sobrevida computou perdas no primeiro ano de 14% para autólogos e 37% para alogênicos. Ao redor do quinto ano, com a formação do *plateau*, estabilizou-se em 73% a sobrevida em autólogo e 50% em alogênicos. Pelo fato de tratar-se de uma coorte do próprio país e o período de seguimento mais próximo do presente estudo realizado (2007-2016), foi considerada oportuna a realização dos cálculos com tais parâmetros. A regressão exponencial foi realizada com as seguintes fórmulas:

$$\text{Autólogo: } f(t) = 0,32 \times e^{-0,450t} + 0,68$$

$$\text{Alogênico: } f(t) = 0,53 \times e^{-1,019t} + 0,47$$

$$f(t) = A e^{-kt} + B$$

Onde:

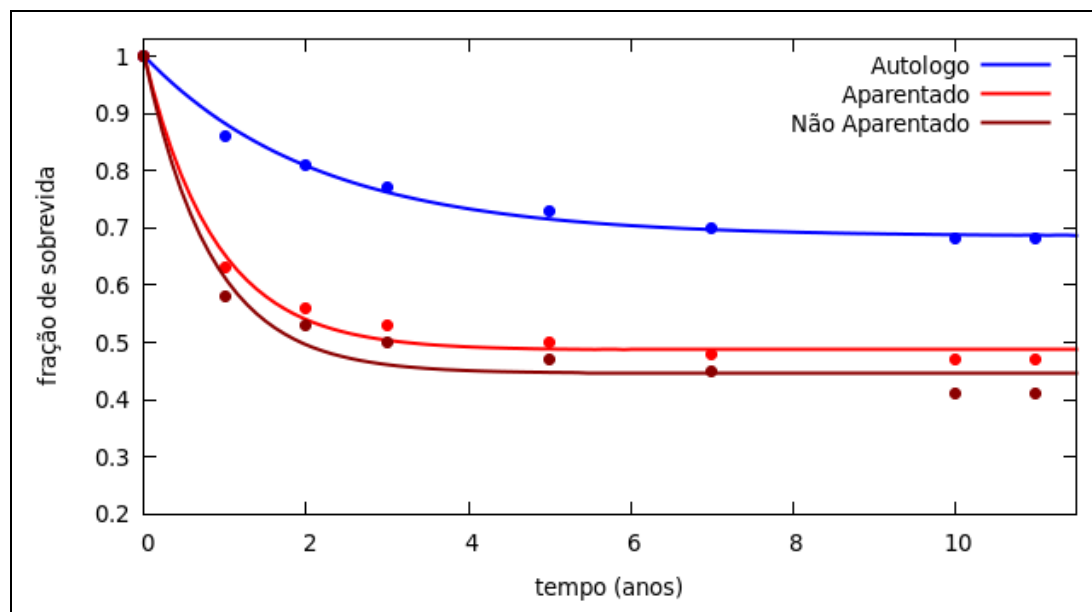
A= fração de mortes

B= fração de sobrevivida ao final de 11 anos

Valores ajustados da constante k: taxa de mortes por ano

t: tempo

O tratamento das curvas de sobrevivida das coortes de seguimento foi feito utilizando-se o software Gnuplot[®] para regressão exponencial pelo modelo “ajuste pelo método dos mínimos quadrados” (Figura 5).



ABTO. Brasil¹²

Figura 5 -Curvas de sobrevivida da coorte de seguimento de TCTH (autólogo, alogênico aparentado e não-aparentado) 2010-2020

3.1 Análise Estatística

Os dados foram armazenados na plataforma institucional REDCAP e posteriormente exportados para análise. Foi estimada a densidade de incidência de tuberculose entre os TCTH realizados no período determinado.

Variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas como média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram expressas em proporção. Estatística descritiva foi utilizada para a apresentação de todas as variáveis relevantes. A normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro-Wilks O teste *t* de *Student* para variáveis de distribuição normal, ou equivalente não paramétrico (Mann-Whitney) para os dados com distribuição não gaussiana, foram usados para a comparação das variáveis contínuas. As proporções das variáveis categóricas foram comparadas usando o teste de exato de Fisher. O estudo da probabilidade livre de ocorrência de tuberculose foi realizado através da Curva de Kaplan-Meier com teste log-rank.

As análises foram realizadas usando os programas SPSS[®]20 (Chicago, IL, EUA), Epi Info versão 7[®] (CDC, Atlanta, EUA) e GraphPad Prism 5[®] (San Diego, CA, EUA).

4 RESULTADOS

Realizou-se o *linkage* do banco “comparação” da SES-SP com 172.925 registros com o banco “referência” dos centros transplantadores com 2243 registros. No banco referência, descartou-se inicialmente 117 registros por entradas duplicadas, triplicadas ou por dados insuficientes que não permitiram a identificação correta dos casos. O Hospital das Clínicas da FMUSP contribuiu com 1574 TCTH, enquanto o Hospital Brigadeiro adicionou mais 380 TCHT. Por sua vez, o HSP-UNIFESP registrou outros 289 TCTH. O total de transplantes autólogos foi 1524, correspondendo a 67% do total realizado. Por sua vez, o total de alogênicos foi 719, correspondendo a 33% do total (Tabela 1). Com relação à distribuição por sexo, foi encontrado predomínio do sexo masculino com 1234 pacientes (55%) e 1009 pacientes do sexo feminino (45%). O Hospital São Paulo-Universidade Federal do Estado de São Paulo (HSP-UNIFESP), ao contrário dos outros dois serviços, realizou 51% de alogênicos e 49% de autólogos.

O cruzamento gerou 32 pares para verificação. Tais pares foram analisados manualmente, com solicitação de prontuários médicos físicos e eletrônicos, quando disponíveis, em cada serviço. Um total de 26 casos de tuberculose foram identificados, com 15 eventos após o TCTH e 11 anteriores ao procedimento. Restaram seis casos cujas informações não foram suficientes para identificação correta dos pacientes, sendo, portanto, descartados. Os casos de tuberculose pós-TCTH foram distribuídos da seguinte forma entre os centros transplantadores: 12 pacientes do HCFMUSP, um do Hospital Brigadeiro e dois do HSP-UNIFESP.

Dentre as categorias de TCTH, no primeiro hospital foram sete casos autólogos e cinco alogênicos. No Hospital Brigadeiro o único caso foi alogênico e no HSP-UNIFESP foi encontrado um transplante autólogo e um alogênico (Tabela 1).

Tabela 1 - *Linkage* dos registros de pacientes submetidos ao TCTH nos serviços transplantadores da cidade de São Paulo e banco de tuberculose do CVE-SES São Paulo. 2007-2016

Serviço transplantador	HCFMUSP	Hospital Brigadeiro	Hospital São Paulo-UNIFESP	Total
Registro	1658	391	311	2360
Duplicações	64	11	16	91
Triplicados	0	0	2	2
Dados insuficientes	20	0	4	24
Final	1574	380	289	2243
Autólogo (%)	1115 (70)	267 (70)	142 (49)	1524 (67)
F/M (n)	506/609	135/132	69/73	710/814
Alogênico (%)	459 (30)	113 (30)	147 (51)	719 (33)
F/M (%)	200/259	37/76	62/85	299/420
<i>Linkage</i>	23	3	6	32
TB pós-TCTH	12	1	2	15
TB pré-TCTH	6	2	3	11
Descartados	2	3	1	6

Com relação aos casos de tuberculose identificados previamente à realização do TCTH, os 11 casos distribuíram-se da seguinte maneira: seis deles no HCFMUSP (quatro autólogos e dois alogênicos), dois no Hospital Brigadeiro (alogênicos) e três no Hospital São Paulo-UNIFESP (um autólogo e dois alogênicos).

Comparando-se o total de transplantados autólogos e alogênicos, não há diferença significativa entre os dois grupos em relação à frequência de tuberculose (0,52% x 0,97%, teste exato de Fisher, $p=0,267$).

Analisando em conjunto os 15 casos de tuberculose após os TCTH, há uma distribuição de 11 pacientes do sexo masculino e quatro do sexo feminino. A média de

idade para o grupo foi 36,4 anos, com variações de 34,2 anos em alo-TCTH até 42,7 anos em autólogos. Com relação à etnia, observa-se o predomínio de brancos com 12 casos na soma total, com apenas um representante negro e um pardo. A escolaridade, na análise global, apresenta seis participantes com 4 a 7 anos de estudo, outros quatro com 8 a 11 anos e apenas um com 12 a 14 anos. Não há informações de seis participantes.

Todos os casos foram classificados como casos novos, tendo a forma pulmonar da doença como a mais prevalente em 13 indivíduos. Outros dois casos apresentaram formas extrapulmonares. O intervalo médio entre o TCTH e o diagnóstico de tuberculose foi de 613 dias, com variações extremas de 11 dias até 2484 dias. A média para alo-TCTH foi de 256 dias, enquanto a média de 926 dias foi o valor para auto TCTH. Utilizando a mediana de tempo, o valor para o transplante autólogo foi 542,5 dias e desvio padrão de 858,0 dias. Para os transplantes alogênicos observou-se o valor de 216 dias e desvio padrão de 229,4 dias. Onze pacientes confirmaram tuberculose ativa por critério microbiológico (baciloscopia positiva ou cultura positiva no escarro). Cinco radiografias de tórax foram consideradas suspeitas, duas foram consideradas normais, porém oito pacientes não realizaram o exame ou a informação não era disponível. O diagnóstico histológico não aparece como critério diagnóstico, seja por falta de informações sobre a realização do procedimento ou provável receio de realização do exame pelo risco de sangramento nesta população. Em cinco casos, o desfecho foi a cura da tuberculose, enquanto um óbito relacionado à tuberculose foi relatado. Óbitos não relacionados à tuberculose ocorreram em oito pacientes. Outro paciente não completou o tratamento e não há informações relativas ao último paciente (Tabela 2 e Gráfico 1).

Tabela 2 - Dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos casos de tuberculose diagnosticados entre os transplantados autólogos e alogênicos nos 3 centros de transplante do Município de São Paulo 2007-2016

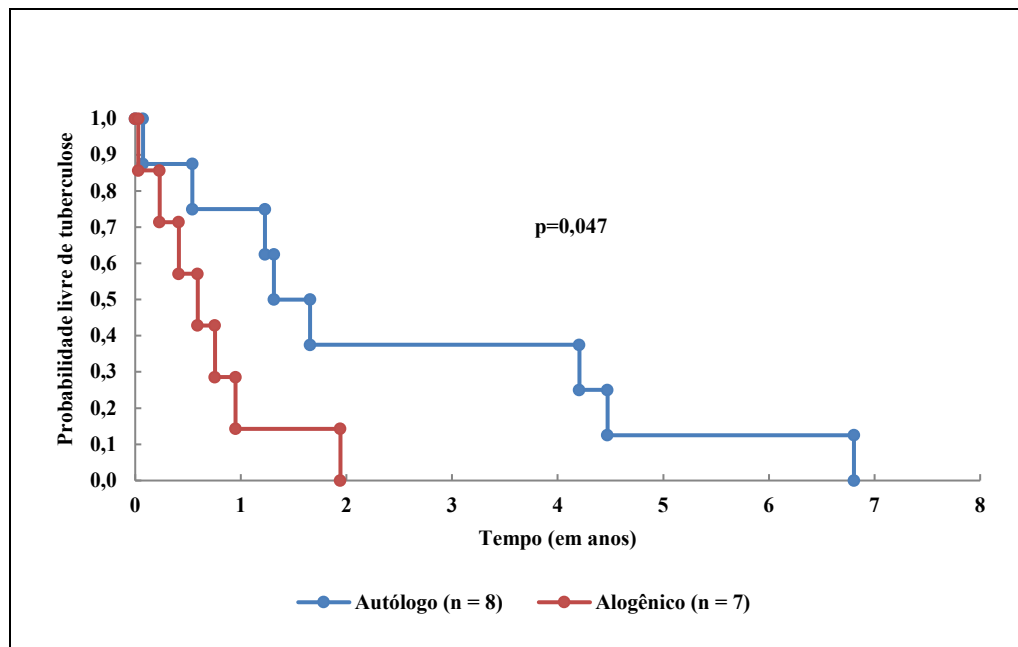
	Amostra (n=15)	Autólogo (n=8)	Alogênico (n=7)	p*
Sexo masculino	11 (73,3%)	6 (75,0%)	5 (71,4%)	1,000 ⁽¹⁾
Cor				1,000 ⁽¹⁾
Branca	12 (92,3%)	6 (85,7%)	6 (100,0%)	
Preta	1 (7,7%)	1 (14,3%)	0 (0,0%)	
Ignorada	2	1	1	
Escolaridade				0,217 ⁽¹⁾
0-7	8 (61,5%)	6 (75,0%)	2 (40,0%)	
8-11	4 (30,8%)	1 (12,5%)	3 (60,0%)	
12-14	1 (7,7%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Ignorada	2	0	2	
Procedência				0,044 ⁽¹⁾
São Paulo	6 (40,0%)	2 (25,0%)	4 (57,1%)	
Grande São Paulo	7 (46,6%)	6 (75,0%)	1 (14,3%)	
Litoral	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	
Outros	1 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	
Idade ao TCTH (em anos)				
Média (desvio-padrão)	37,35 (15,39)	40,08 (18,28)	34,24 (11,89)	0,485 ⁽²⁾
Tempo (em dias)				0,083 ⁽³⁾
Média (desvio-padrão)	613, 67 (714,90)	926,25 (858,93)	256,43(229,41)	
Mediana	347,00	542,50	261,00	
Forma				1,000 ⁽¹⁾
Pulmonar	13 (86,7%)	7 (87,5%)	6 (85,7%)	
Extrapulmonar	2 (13,3%)	1 (12,5%)	1 (14,3%)	
Diagnóstico microbiológico	12 (80,0%)	5 (62,5%)	7 (100,0%)	0,200 ⁽¹⁾
Radiologia				1,000 ⁽¹⁾
Suspeito	5 (62,5%)	3 (75,0%)	2 (50,0%)	
Normal	2 (25,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)	
Outro	1 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	
<i>Não realizado</i>	3	2	1	
<i>Sem informação</i>	4	2	2	
Histologia				-
<i>Não realizado</i>	7	5	2	
<i>Sem informação</i>	8	3	5	
Desfecho				0,402 ⁽¹⁾
Cura tuberculose	5 (38,4%)	4 (50,0%)	1 (20,0%)	
Óbito tuberculose	1 (7,7%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Óbito não-tuberculose	7 (53,9%)	3 (37,5%)	4 (80,0%)	
<i>Abandono</i>	1	0	1	
<i>Sem informação</i>	1	0	1	

(1) nível descritivo de probabilidade do teste exato de Fisher

(2) nível descritivo de probabilidade do teste t de Student

(3) nível descritivo de probabilidade do teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Gráfico 1 - Curva de Kaplan-Meyer da progressão da tuberculose entre transplantes autólogos e alogênicos. Coorte de três centros transplantadores da cidade de São Paulo. 2007-2016



Não há diferença estatisticamente significativa entre o grupo de autólogo e alogênico em relação ao sexo, etnia, escolaridade, idade, tempo, forma, diagnóstico microbiológico, radiologia e desfecho. Observamos que há diferença significativa entre os grupos em relação à procedência, o grupo de autólogo apresenta maior probabilidade de casos procedentes da Grande São Paulo e o grupo Alogênico da Cidade de São Paulo.

Pode-se observar pela curva de Kaplan-Meier que há diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tempo de ocorrência de tuberculose (teste log-rank, $p=0,047$).

Em relação ao tratamento utilizado, o esquema Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida/Etambutol (RIPE), implementado oficialmente pelo MS no Brasil em 2009, foi utilizado por sete pacientes. Outros sete pacientes utilizaram o esquema Rifampicina/Isoniazida/Pirazinamida (RIP), seguindo as

recomendações oficiais vigentes da época. Somente um paciente utilizou esquema alternativo para tratamento. Todos os pacientes apresentavam status sorológico não reagente para o HIV, não eram diabéticos e não tinham o tabagismo como hábito relatado. Todas as análises realizadas comparando os dois grupos não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes.

O cálculo da frequência simples de tuberculose nesta população demonstra valores de 0,46% do total de autólogos, 1,12% para alogênicos e média de 0,67% para a soma de todos os transplantes realizados. Para o cálculo da taxa da densidade de incidência, seria necessário utilizar o tempo de contribuição individual de cada participante da coorte, dado não disponível de forma consistente no banco de dados unificado. Para contornar tal deficiência, optou-se por utilizar um modelo matemático que estimasse o tempo de contribuição individual baseado na estimativa de sobrevida para cada modalidade de transplante segundo a literatura médica¹⁸.

Calculando-se a contribuição individual a partir das fórmulas utilizadas, chegou-se ao total de 4822 pacientes/ano, resultando no valor da densidade de incidência de 311 casos por 100.000 pacientes/ano para todos os TCTH. Quando foram analisados somente os pacientes que fizeram o transplante alogênico, pode-se observar a densidade de incidência de 437 casos por 100.000 pacientes/ano. Tal valor é aproximadamente 1,8 vezes maior que a incidência calculada para o transplante autólogo, 248 casos por 100.000 pacientes/ano (Tabela 3).

Tabela 3 - Densidade de incidência de tuberculose em TCTH- Hospitais do Estado de São Paulo-2007-2016: ajuste coorte espanhola

TCTH Eventos	Duração da observação (pacientes-ano)	Casos de tuberculose observado	Casos de tuberculose esperado	SIR (IC 95%)	Incidência casos/100.000 pacientes-ano
Total 2233	4822	15	2,42	6,19 (3,66-10,0)	311
Autólogo 1520	3220	8	1,61	4,96 (2,49-9,83)	248
Alogênico 713	1602	7	0,80	8,75 (4,13-18,1)	437

Na cidade de São Paulo, para termos comparativos, a incidência média neste período foi de 50,3 casos por 100.000 habitantes³⁵. Calculando-se o *SIR*, obtém-se o valor de 6,19 para todos os transplantes, com variações de 4,96 para autólogos e 8,75 para alogênicos.

Além do uso dos dados da literatura mundial, foi aplicada a mesma regressão exponencial com dados oriundos do seguimento da coorte brasileira. Calculou-se, a partir dos tempos de contribuição estimados, as densidades de incidências. Nos transplantes autólogos, foram encontrados valores de 204,6 casos/100.000 pacientes-ano. Em pacientes que realizaram transplante alogênico, o valor foi 357,9 casos/100.000 pacientes-ano, observando-se no total de TCTH o valor de 255,7 casos/100.000 pacientes-ano. Os valores de *SIR* foram 4,08 (2,04-8,05), 7,14 (IC 95% 3,38-14,8) e 5,1 (3,09-8,33) para os transplantes autólogos, alogênicos e total, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 - Densidade de incidência de tuberculose em TCTH- Hospitais do Estado de São Paulo- 2007-2016:ajuste dados coorte brasileira

TCTH Eventos	Duração da observação (pacientes-ano)	Casos de tuberculose observado	Casos de tuberculose esperado	SIR (IC 95%)	Incidência casos/100.000 pacientes-ano
Total 2233	5864	15	2,94	5,1 (3,09-8,33)	255
Autólogo 1520	3908	8	1,96	4,08 (2,04-8,05)	204
Alogênico 713	1955	7	0,98	7,14 (3,38-14,8)	357

4.1 REREME

O banco de dados do REREME de pacientes que foram submetidos à realização de TCTH alogênico não-aparentado no Estado de São Paulo no período de 2007 até 2016 totaliza o número de 1223 eventos, sendo 1172 considerados novos transplantes e 39 retransplantes, além de 12 que fizeram o primeiro transplante antes do início do estudo. Há um predomínio do sexo masculino, com 713 participantes (60%). Com relação ao número de óbitos, 440 pacientes faleceram totalizando 35,9% do total de transplantes, com média de tempo de 182,7 dias até o óbito. A média de idade dos pacientes submetidos ao TCTH foi de 26,5 anos (Tabela 5).

Tabela 5 - Descrição de receptores alo-TCTH do REREME no Estado de São Paulo-2007-2016

	Alo-TCTH	Alo-TCTH
Tuberculose	5	0
Sem tuberculose	0	1218
Sexo masculino (%)	3 (60%)	713 (58%)
Idade ao transplante (média; anos)	31,2	25
Letalidade	40	35,9
Sobrevida (mediana; dias)	1331	521
Desvio padrão	9,27	910
Transplante (%)		
1	4	1133
2	1	90
Leucemia linfoblástica aguda	1	359
Leucemia mieloide aguda	1	335
Leucemia mieloide crônica	1	96
Linfoma não-Hodgkin	1	23
Doença de Hodgkin	1	9
Leucemia crônica monocítica	0	5
Leucemia linfocítica crônica	0	4
Outras leucemias	0	36
Leucemia mielomonocítica aguda	0	9
Anemia aplástica	0	119
Outras anemias	0	18
Imunodeficiências	0	34
Outras causas	0	149
Não especificado	0	27
Total	5	1218

O *linkage* dos bancos de dados do REREME com o banco de dados do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" de São Paulo (CVE SES-SP) resultou em 23 registros, cinco casos de tuberculose após o transplante e 17 antes da realização do mesmo.

Foi identificada uma paciente com diagnóstico em 2016, porém transplantada em 2005 no Hospital do Câncer Amaral Carvalho, portando sem preencher os

critérios de inclusão do trabalho. O diagnóstico mais comum no grupo total de transplantados foi leucemia linfoblástica aguda com 359 transplantes, responsável por cerca de 30% dos transplantes realizados. O segundo diagnóstico mais comum foi a leucemia mieloide aguda com 335 casos, correspondendo a aproximadamente 28% dos casos e anemia aplástica com 119 casos, aproximadamente 10% do total.

Nesta coorte, foram identificados cinco pacientes com diagnóstico de tuberculose após o TCTH, acompanhados nos seguintes centros:

- Um no HCFMUSP
- Um no Hospital Israelita Albert Einstein
- Um no Hospital Sírio Libanês
- Dois no Hospital do Câncer Amaral Carvalho

Procedeu-se uma análise essencialmente descritiva em virtude da discrepância entre o tamanho dos grupos com e sem desenvolvimento de tuberculose como desfecho, reduzindo o poder dos testes estatísticos.

Em relação ao sexo, três eram do sexo masculino e dois do sexo feminino. A média de idade no momento de realização do TCTH foi de 31,4 anos. Com relação à doença de base, os cinco pacientes apresentaram os seguintes diagnósticos: leucemia aguda linfoblástica, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma não-Hodgkin e doença de Hokgkin.

Todos os casos foram considerados como novos, sendo que quatro apresentavam forma pulmonar da doença e apenas um tinha a forma meníngea. O intervalo entre o TCTH e o diagnóstico da tuberculose ocorreu em média 376 dias após o transplante. Apenas em um caso recuperou-se o agente etiológico com a pesquisa e cultura de BAAR positivos, corroborado pelo exame histopatológico também sugestivo.

Nos outros quatro casos não há registro de envio do material para exames microbiológicos ou histopatológicos. Radiologicamente, um paciente apresentava exame normal, enquanto os outros quatro pacientes tinham exames sugestivos de tuberculose pulmonar.

O desfecho foi de cura para quatro deles, com um abandono. Todos foram testados para o vírus HIV, com resultados negativos. Nenhum deles era tabagista ou apresentava antecedente de diabetes mellitus. O tratamento foi feito com esquema básico para tuberculose-RIPE.

Foi calculada a densidade de incidência, considerando os tempos de contribuição de cada paciente transplantado, até a data do óbito ou a data de término do seguimento da coorte, em 31/12/2016. Com o total de 2718 pacientes/ano e cinco casos de tuberculose ativa, a densidade de incidência calculada foi de 183 casos por 100.000 pacientes/ano e SIR 4,9 (IC 95% 1,8-11.0) (Tabela 6).

Foi utilizado como base de comparação a incidência de tuberculose no Estado de São Paulo no mesmo período estudado, com valor médio de 38,3 casos/100.000 pacientes/ano, como já foi demonstrado na Figura 4.

Tabela 6 - Densidade de incidência e SIR de tuberculose pós-TCTH em receptores alogênicos não-aparentados no Estado de São Paulo: 2007- 2016

Fonte	REREME-SP
Número de transplantes	1223
Casos de tuberculose	5
Frequência (%)	0,40
Pacientes-ano	2718
Densidade de incidência (casos/100.000 pacientes/ano)	183
SIR (IC95%)	4,9 (1,8 - 11)

4.2 Tuberculose Pré-TCTH

Foi identificado no *linkage* 28 pacientes que apresentaram o diagnóstico de tuberculose antes da realização do TCTH. Foram encontrados seis no Hospital das Clínicas (quatro autólogos e dois alogênico), dois no Hospital Brigadeiro (dois autólogos) e três no HSP-UNIFESP (um autólogo e dois alogênicos). No grupo REREME (alogênico não aparentado), o total de transplantados foi de 17 indivíduos, com a seguinte distribuição, pelos centros transplantadores (Tabela 7):

- Cinco no HCFMUSP
- Dois na UNIFESP
- Três no Hospital do Câncer
- Cinco no Hospital Israelita Albert Einstein
- Um no IBCC
- Um no São Camilo

Nenhum dos pacientes com diagnóstico de tuberculose ativa anterior ao transplante apresentou reativação da doença ou nova infecção por uma outra cepa após o TCTH. No grupo REREME, dos 17 pacientes, 12 eram do sexo masculino (70,5%) e 5 (29,4%) do sexo feminino (Tabela 7). Todos os casos notificados foram considerados novos, com a média de idade dos pacientes de 19,3 anos. Com relação à procedência, 16 (94,1%) pacientes eram do estado de São Paulo e 1 (5,9%) do estado do Maranhão. Os diagnósticos relacionados ao motivo do TCTH foram: leucemia mieloide aguda (LMA) 8 (47,0%), imunodeficiência combinada 3 (17,0%), transtorno funcional dos neutrófilos não especificado três (17,0%), imunodeficiência não-especificada 1 (5,8%) e outras deficiências combinadas 1 (5,8%) O total de 16 pacientes realizou 1 (94,1%) transplante enquanto somente 1 (5,9%) realizou dois transplantes no mesmo serviço. As formas

clínicas do episódio de tuberculose foram pulmonares em sete (41,1%) casos, disseminada em 4 (23,5%), linfonodal em 2 (11,7%), desconhecido em 2 (11,7%), óssea em 1 (11,7%) e “extrapulmonar” em 1 (11,7%).

Tabela 7 - Casos de tuberculose antes da realização de TCTH em três serviços da cidade de São Paulo e REREME 2007-2016

	HCFMUSP	Hospital Brigadeiro	Hospital São Paulo - UNIFESP	REREME-SP	Total
Autólogo	4	2	1	0	7
Alogênico	2	0	2	0	4
Alo não aparentado	0	0	0	17	17
Total	6	2	3	17	28
Sexo masculino	4	2	2	12	20
Sexo Feminino	2	0	1	5	8
Etnia					
Branca	3	0	3	0	6
Negra	2	0	0	0	2
Ignorada	1	2	0	17	20
Escolaridade (anos)					
Não alfabetizado	0	0	0	8	8
4-7	2	0	1	0	3
8-11	1	1	1	1	7
12-14	0	1	1	2	4
Analfabeto	0	0	0	1	1
Ignorado	0	0	0	5	5
Procedência					
São Paulo	3	0	2	16	19
Grande São Paulo	3	2	1	1	6
Ignorado	0	0	0	0	2
Idade ao TCTH anos	36,8	44	37	19,3	
Média de tempo Dias (anteriores ao TCTH)	585,3	1635	234	439,2	
Forma pulmonar	3	1	2	7	
Extrapulmonar					
Pleura	1	0	0	0	
Linfonodo	2	0	0	2	
Óssea	0	0	0	1	
Disseminada	0	1	0	4	
Não especificada	0	0	0	3	

Continua

Conclusão

	HCFMUSP	Hospital Brigadeiro	Hospital São Paulo - UNIFESP	REREME- SP	Total
Diagnóstico					
Microbiológico	3		1	5	
Radiologia	3	0	1	7	
Sugestivo	1	0	0	0	
Cavitário	0	0	0	6	
Sem alterações	2	0	0	4	
Não realizado	0	2	2	0	
Histologia	0	0	0	2	
Sugestivo	0	0	1	1	
Não realizado	3	1	0	14	
Sem informação	3	1	2	0	
Desfecho					
Cura	3	2	3	13	
Óbito NTB	0	0	0	2	
Óbito TB	0	0	0	0	
Abandono	3	0	0	0	
Desconhecido	0	0	0	2	
Tratamento					
RHZE	1	1	3	10	
RHZ	5	1	0	3	
Outros	0	0	0	3	
Desconhecido	0	0	0	1	
Diagnóstico					
LMC				1	
LMA				7	
IDCOM				3	
HPN				1	
TFPMN				3	
IDNE				1	
OUTRASID				1	
Classificação					
Novos	5	2	3	17	
Recidivas	1	0	0	0	

LMC: Leucemia mieloide crônica, LMA: Leucemia mieloide aguda, IDCOM: Imunodeficiência combinada, HPN: Hemoglobinúria paroxística noturna, TFPMN: Transtornos funcionais de polimorfos nucleares, IDNE: Imunodeficiência não especificada, OUTRASID: Outras imunodeficiências.

O diagnóstico de tuberculose ativa ocorreu em média 439.2 dias antes do TCTH. O esquema RIPE foi o mais utilizado, em 10 (58,0%) casos, o antigo RIP foi prescrito para 3 (17,6%) pacientes, “outros esquemas” também para 3 (17,6%) e 1 (5,8%) paciente recebeu “esquema desconhecido”. Com relação ao método diagnóstico, dos sete casos pulmonares, 3 (42,8%) paciente tiveram o critério microbiológico contemplado com baciloscopia de escarro negativo e três culturas positivas. Outros três pacientes com formas pulmonares não realizaram baciloscopia e cultura do escarro, enquanto um paciente teve os exames negativos.

Nos quatro casos disseminados, apenas um apresentou cultura positiva, sem descrição do sítio coletado, um caso não teve amostras coletadas, um apresentou somente pesquisa direta negativa e o último somente com cultura negativa.

Nas quatro formas extrapulmonares, o caso de tuberculose óssea teve a cultura positiva, uma forma ganglionar não teve o material enviado para diagnóstico microbiológico e o outro caso ganglionar teve a cultura negativa. Entretanto os achados histopatológicos eram sugestivos da doença. A forma não especificada não teve material enviado para microbiologia ou histopatologia. Dois pacientes não tiveram a forma clínica detalhada (“desconhecido”).

O diagnóstico histopatológico foi realizado em apenas 3 (17,6%) dos 17 pacientes. O status para a infecção pelo vírus HIV foi conhecido em 16 pacientes, com resultados não- reagentes e um paciente sem registro do exame. Nenhum paciente apresentava fatores de risco como diabetes mellitus e tabagismo.

No grupo dos três centros transplantadores, foram encontrados sete casos autólogos e quatro alogênicos. Entre os primeiros destacam-se quatro casos do sexo masculino e média de idade em 36,8 anos, enquanto no segundo grupo todos os casos

são do sexo masculino, com média de 40,5 anos de idade. Os transplantes ocorreram 907,8 dias e 282 dias após os diagnósticos de tuberculose nas categorias autólogo e alogênico. Há um predomínio da forma pulmonar nas duas modalidades de transplante (cinco casos autólogos e três alogênicos), com dois casos confirmados microbiologicamente para cada grupo. O desfecho foi cura em cinco casos dos autólogos e três dos alogênicos, com dois abandonos no primeiro grupo e um no segundo grupo. Utilizou-se o esquema RIPE em cinco casos nos autólogos e dois casos no alogênico, enquanto o RIP foi utilizado nos demais casos (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados clínicos dos casos de Tuberculose antes dos TCTH (autólogoXalogênico) de três centros transplantadores: 2007-2016

	Autólogo (7 casos)	Alogênico (4 casos)
Sexo M	4	4
Sexo F	3	0
Idade ao TCTH (em anos)	36,8	40,5
Média de tempo (tuberculose-TCTH)	907,8	282
Pulmonar	5	3
Extrapulmonar	2	1
Microbiológico	2	2
Cura	5	3
Abandono	2	1
RHZE	5	2
RHZ	2	2

5 DISCUSSÃO

O objetivo primário do estudo era determinar a densidade de incidência de tuberculose na população submetida ao TCTH no Estado de São Paulo. Com a recusa inicial e pouca colaboração dos centros transplantadores no estado, o estudo ficou restrito a três centros transplantadores da cidade de São Paulo, que apesar da relevância tanto assistencial como acadêmica, não representam a totalidade do Estado. Por outro lado, a cidade de São Paulo aglutina serviços de excelência e funciona como polo de atração de saúde para outras cidades e unidades federativas do país, refletindo maior diversidade de origem dos participantes do estudo.

O número de transplantes realizados neste período nos centros estudados foi 2243, bastante elevado e significativo se compararmos com revisões da literatura mundial. Em artigo de 2018, Lee *et al.*³⁰ selecionaram 845 pacientes submetidos ao alo-TCTH, com maior enfoque no cálculo da densidade de incidência e avaliação do tratamento da ILMtb. Em outro estudo taiwanês, um inquérito nacional avaliou 2040 transplantes por um período de 10 anos em território nacional³⁷. A incidência cumulativa foi de 688 casos por 100.000 pessoas/ano. Dados latino-americanos trabalharam com uma população de 290 candidatos ao TCTH (125 alogênicos e 165 autólogos) e um grupo de doadores para avaliação de ILMtb²⁸. O único estudo brasileiro, cujo objetivo principal foi a comparação entre testes para ILMtb, realizou o seguimento prospectivo de 126 indivíduos, estimando também a frequência de tuberculose ativa pós-TCTH²⁹.

Grande parte das publicações relata apenas a frequência dos episódios de tuberculose, como no artigo de revisão do período de 2010 até 2018, no qual ocorreu um aumento do número de transplantes em países com maior endemicidade³⁸. Tal artigo teve como objetivo principal complementar a primeira revisão de 2010, citada na introdução do presente estudo¹⁵. Abad *et al.*³⁸ selecionaram três revisões retrospectivas, duas coortes prospectivas e 11 relatos de caso, totalizando 47 casos de tuberculose. A maioria dos relatos eram asiáticos, com a frequência média de 2,3% dos transplantes, variando de 0,18% até 2,9%, valor máximo apresentado na Índia. Em relação ao tipo de transplante, 45 dos 47 casos diagnosticados de tuberculose ocorreram em transplantados alogênicos. Tal estudo contribui com o casuística dos países com maior prevalência e incorporação de tecnologia crescente para realização de transplantes. Destacou-se na presente revisão os sete casos descritos de tuberculose em transplantes autólogos, modalidade menos associada com o risco da doença nesta revisão.

Desta forma, os 2243 transplantes avaliados neste levantamento acabam ganhando relevância pelo número significativo de participantes. Assim, a análise paralela do subgrupo dos transplantes alogênicos-não aparentados distribuídos pelo maior estado da federação em termos populacionais confere uma amostra mais abrangente e representativa, contando com mais 1223 TCTH. Observa-se, portanto, a análise de 3466 TCTH em grupos diferentes. No mesmo período, o Estado de São Paulo realizou 8728 transplantes, portanto obteve-se dados de 39,5% dos TCTH realizados no período.

Há uma clara vantagem em utilizar a densidade de incidência ao invés da incidência cumulativa ou a mera frequência, apresentada na maioria dos

levantamentos e publicações. A densidade de incidência permite determinar um peso adequado para a parcela do tempo de contribuição de cada transplantado, refletindo no denominador ajustado para pacientes/ano, o que permite estabelecer comparações populacionais e o cálculo do SIR. Para eventos que são mais raros, tal ajuste melhora a compreensão real do problema. Na literatura o estudo de Lee *et al.*³⁰ e de la Camara *et al.*¹⁸ são os principais a utilizar tal estratégia. O presente estudo demonstra incidência intermediária entre a coorte espanhola e sul-coreana. Mesmo quando o desfecho do TCTH não é conhecido, a modelagem matemática permitiu a estimativa da letalidade do procedimento e o provável tempo de contribuição para cada evento. Foram utilizadas as mesmas equações e o modelo foi ajustado à estimativa brasileira no ano de 2020. Interessante comparar as taxas nos dois tempos de transplantes separados por duas décadas de progresso médico-tecnológico no manejo do transplante e suas intercorrências, além das características epidemiológicas de cada país. As densidades de incidências baseadas em dados brasileiros são menores, refletindo a menor letalidade, maior contribuição de pacientes/ano e conseqüentemente maior sobrevida da população transplantada. O período do presente estudo, entre 2007 e 2016, aproxima-se mais da coorte brasileira em andamento desde 2010 do que do estudo espanhol de Camara *et al.*¹⁸ no final da década de 1990.

Na literatura, um estudo chinês recentemente publicado em 2020 apresenta um desenho não usual para a maioria dos trabalhos nesta área de estudo³⁹. Trata-se de um caso-controle aninhado, também com 10 anos de seguimento, porém um número de 6236 transplantados alogênicos. É a maior casuística publicada de alogênicos. Um conjunto de 31 pacientes foi identificado como casos de tuberculose,

o grupo controle aninhado foi elaborado com três controles para cada caso, com 99 controles no total. Mesmo com esta casuística enorme, a frequência foi apresentada como 0,5% do total de transplantes realizados, sem o cálculo da densidade de incidência, que traria melhor dimensão da doença.

No presente estudo, a frequência dos alogênicos do REREME foi 0,4%, enquanto o total de alogênicos da coorte foi 1,14%. Uma melhor compreensão é obtida com os resultados da densidade de incidência dos três centros paulistanos: 204 casos/100.000 pacientes/ano para autólogos, 357 casos por 100.000 pacientes/ano para alogênicos e 255 casos/100.000 pacientes/ano para o grupo completo de transplantados. Tais valores estão em consonância com os dados da literatura, com tendência de maior risco na categoria alogênica.

Na análise multivariada de Zeng *et al.*³⁹ somente o antecedente de tuberculose tratada previamente ao transplante permaneceu com diferença estatisticamente significativa, com *hazard ratio* (HR) de 7,109, intervalo de confiança de 95% com os valores de 2,724 até 18,553 e $p < 0,001$. Outros fatores de risco não foram associados com o desenvolvimento da tuberculose, como: DECH, pega medular e doença de base. Onze pacientes com história prévia de doença tratada apresentaram tuberculose no pós-transplante, podendo corresponder à reativação (mais provável) ou infecção por nova cepa. Não foi demonstrada diferença de letalidade entre os grupos. A tuberculose ocorreu em média 135 dias após a data do TCTH.

No presente estudo, a média de tempo para TCTH autólogos foi de 926,3 dias, enquanto o intervalo para os alogênicos foi 256,4. Utilizando a mediana para análise do tempo, obteve-se o valor de 542,5 dias para o transplante alogênico e 216 dias para o autólogo, apesar dos valores não foi demonstrado diferença estatisticamente significativa.

Quando foram comparados especificamente com o grupo estadual de alogênicos não-aparentados (REREME), o tempo médio entre a realização do TCTH e o diagnóstico de tuberculose foi ainda maior, 376 dias. Pode-se observar a manutenção da diferença entre os tipos de transplante, mais uma vez condizente com a literatura e mostrando uma maior precocidade no transplante alogênico. Com relação à idade da realização do TCTH, a média foi 42,7 para autólogos e 34,2 para alogênicos, entretanto sem diferença estatisticamente significativa.

Interessantemente, 78,8% das formas clínicas no estudo chinês foram pulmonares, enquanto no presente estudo foi de 85,7% da casuística apresentava formas pulmonares também. Em pacientes imunodeprimidos, como TOS, pessoas vivendo com HIV/aids e pacientes submetidas ao uso de imunobiológicos, há a maior frequência de formas extrapulmonares e paucibacilares, o que dificulta muito o diagnóstico nestas situações. Entretanto, tanto na literatura como no levantamento do presente estudo, foram verificados percentuais semelhantes àqueles encontrados nas populações dos países envolvidos, com maior envolvimento pulmonar³⁹.

Os valores de SIR para autólogo, alogênico e total foram respectivamente 4,08; 7,14 e 5,1, utilizando-se a incidência de tuberculose na cidade de São Paulo (50,3 casos/100.000 habitantes), mais alta que a média do Estado de São Paulo e o território nacional. Tais valores mensuram o aumento do risco em comparação à população geral. Outras imunossupressões clássicas como uso de imunobiológico, corticoterapia e tratamento de neoplasias apresentam risco menor de desenvolvimento de tuberculose. O risco é levado em consideração nas determinações do tratamento de ILMtb em diversas condições, porém ainda permanece controversa no TCTH.

A avaliação e importância do diagnóstico da ILMtb nesta população. Em 2019, um novo artigo revisou o risco de reativação de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em diversas situações de imunodepressão como TCTH, transplante de órgãos sólidos, infecção pelo vírus HIV e uso de imunobiológicos⁴⁰. Analisa também a estratégia de tratamento da infecção latente em contactantes de pacientes bacilíferos. A questão levantada pela análise é a real persistência de forma latente viável de *Mycobacterium tuberculosis* em todos os indivíduos, mesmo após tratamento efetivo, apta a reativar em situações de imunodepressão. O grupo defende que um percentual de pacientes é capaz de eliminar definitivamente a micobactéria após contato por doença tratada ou mesmo infecção assintomática prévia. Desta forma, o uso de exames como o PPD ou os IGRAs não funcionam como bons marcadores biológicos entre forma latente viável e contato prévio com cura microbiológica. Tal fato contribuiria para a explicação da baixa incidência relativa na literatura de tuberculose em pacientes submetidos a TCTH, apesar do grau extremo de imunossupressão.

Em 2019 foi publicado um estudo de coorte retrospectiva para avaliar tratamento de infecção latente e frequência de tuberculose ativa entre 2531 pacientes (1252 autólogos e 1279 alogênicos) submetidos a TCTH de 2010 até 2015 em dois hospitais em Boston, com um seguimento de 7323 pessoas-ano⁴¹. Diferente de muitos serviços de transplante de células tronco, os respectivos serviços realizam PPD obrigatoriamente ou IGRA em determinadas situações para todos os transplantes alogênicos. Nenhum caso de tuberculose ativa foi verificado nesta coorte durante o estudo, com uma incidência de 0% (95% IC, 0,0-1,07 casos/100 pessoas-ano) em uma combinação de 341,6 pessoas-ano de seguimento. Nenhum caso foi identificado entre os 63 pacientes identificados como ILMtb pós-TCTH (95% IC,

0,00-1,66 casos/100 pessoas-ano), incluindo 29 pacientes que não receberam tratamento (95% IC, 0,00-4,06/100 pessoas-ano). Não houve nenhum caso de tuberculose no resto da coorte, resultando em uma incidência de 0% (95% IC, 0,0-0,05 casos/100 pessoas-ano) em um seguimento de 6981 pessoas-ano.

A análise dos transplantados alogênicos não-aparentados evidenciou no estado de São Paulo o total de 17 pacientes com tuberculose prévia à realização do TCTH, em média 439,2 dias antes do transplante. Não houve reativação ou nova infecção micobacteriana diagnosticada neste grupo até o final do seguimento. A média de seguimento foi 1456 dias após o transplante, ocorrendo óbitos não relacionados à tuberculose. A análise do total de pacientes do HCFMUSP, Hospital Brigadeiro e HSP-UNIFESP também apontou 11 casos de tuberculose ativa previamente ao TCTH (sete autólogos e quatro alogênicos), com médias de diagnóstico de 907,8 dias e 282 dias antes dos procedimentos para autólogos e alogênicos. Nenhum deles apresentou tuberculose após a realização do transplante.

Por outro lado, o estudo chinês com a maior casuística também identificou 11 pacientes com antecedente de tuberculose tratada anteriormente ao transplante que apresentaram novamente o diagnóstico de doença ativa. Tal fator, permaneceu na análise multivariada como fator de risco para desenvolvimento de tuberculose pós realização de transplante³⁹.

Desta forma, no presente estudo não foram observadas reativação da doença ou infecção por nova cepa, sinalizando a possibilidade de “cura microbiológica” após tratamento, ação duradoura profilática da isoniazida utilizada como parte do tratamento da doença ativa e especificidade dos esquemas de imunossupressão no TCTH que não aumentem o risco de reativação por *Mycobacterium tuberculosis*.

Na revisão da literatura de tuberculose em TCTH, pode-se observar a pouca adesão dos serviços ao *screening* de ILMtb e decisão favorável ao tratamento quando o diagnóstico é estabelecido. No estudo clássico multicêntrico de Cordonnier *et al.*¹⁷, apenas 10% dos serviços relataram preocupação sistemática com *screening* para ILMtb.

O primeiro estudo latino-americano que avaliou a frequência de ILMtb encontrou uma discrepância importante entre os candidatos ao TCTH e doadores, com o dobro da frequência entre os últimos. Assumindo que o perfil epidemiológico de exposição à tuberculose foi semelhante entre os grupos, questiona-se a sensibilidade dos testes em populações imunossuprimidas, especialmente o teste cutâneo²⁸. Tal lacuna poderia ser corrigida com os testes de IGRA, pouco avaliados nestas situações.

Nos casos de tuberculose identificados, buscando-se a informação nos prontuários disponíveis do centro que contribuiu com o maior número de indivíduos, não foram encontradas informações fidedignas sobre investigação e critérios diagnósticos utilizados. O banco do CVE-SES trazia informações mais completas sobre a tuberculose, mas não havia nenhuma sinalização ou informação sobre a doença de base. Compreende-se que a ficha de notificação compulsória de tuberculose reserva somente o campo “outros” para o preenchimento da condição de comorbidade. Cabe discutir uma limitação importante do estudo, que além de ser retrospectivo e dependente de dados secundários, baseou-se na qualidade do preenchimento das fichas de notificação compulsória de tuberculose. Mesmo com um sistema reconhecidamente eficiente como o *TBweb*, o profissional de saúde que preenche a ficha e alimenta a base de dados não necessariamente atendeu o paciente diagnosticado. Muitas vezes a notificação é encarada pelos profissionais de saúde como uma tarefa tediosa, longa e sem importância para a qualidade dos dados.

A falta de informações regionais ou nacionais de agravos como tuberculose nos obriga a assumir dados da literatura de outros países como referência para tomada de decisões. O desejo de estimar a incidência da doença em situações específicas como o TCTH norteou a proposta de avaliação multicêntrica com o objetivo de dar maior relevância para o estudo. Infelizmente a maioria dos centros não conseguiu participar ou simplesmente não demonstrou interesse no projeto. A pandemia do COVID-19 certamente contribuiu para a maior dificuldade em realizar trabalhos colaborativos no período de 2020-2021, mas o histórico de participação limitada dos centros já foi demonstrado por Cordonnier *et al.*¹⁷ na tentativa frustrada de receber informações através de questionários de um grande número de centros.

Neste contexto, determinar a densidade de incidência daria uma melhor medida da importância da doença e facilitaria a comparação com outras populações. Mesmo informações absolutamente relevantes sobre droga resistência e multi-drogaresistência são subestimadas pela falta de inquéritos nacionais recentes e baixa testagem laboratorial, destacando-se o início tímido de iniciativas de sequenciamento genético de cepas isoladas.

Há uma certa limitação de dados mais precisos de tuberculose nas diversas categorias de imunossupressão como TOS, uso de imunobiológicos ou doenças neoplásicas. E mesmo com os dados imprecisos, reforça-se a impressão na prática clínica do menor número de casos em TCTH em comparação com as outras condições. Apesar do descompasso entre o potente esquema imunossupressor que leva a taxas de letalidade entre 40% e 60% e os diversos agentes infecciosos como causa de óbito, a tuberculose não figura como preocupação frequente no manejo dos pacientes. A divulgação das taxas de densidades de incidências entre 204 e 357 casos por 100.000 pacientes-ano pode mudar a percepção do risco de tuberculose nesta população.

Foram encontradas diversas limitações durante a realização do estudo. Infelizmente não foi possível a participação de maior número de centros transplantadores, o que certamente daria maior representatividade amostral ao estudo. Outro grande empecilho foi a falta de dados complementares e fundamentais nos bancos de dados de cada centro transplantador. Detalhamento da sobrevida no D+30, D+100 e seguimento ao menos por cinco anos pós-TCTH seriam fundamentais no acompanhamento. Detalhamento dos regimes de condicionamento, uso e duração de corticoterapia, DECH e mesmo informações sobre as doenças de base ajudariam bastante. Caso tais informações fossem disponibilizadas, poderia ter realizado análises univariadas e multivariadas com o intuito de estabelecer fatores de risco relacionados a cada categoria de transplante. Por este motivo, a análise acabou sendo predominantemente descritiva. O fato de ser um levantamento retrospectivo feito em bancos de dados e registros de prontuários quando estes estavam disponíveis traz inevitavelmente dúvidas e limitações sobre o correto preenchimento dos bancos.

Outro item importante observado na literatura que tratam de tuberculose e TCTH é a avaliação de ILMtb e a discussão do tratamento após realização do *screening*. Cabe ressaltar que nos bancos de dados dos serviços participantes, não há menção sobre investigação da infecção latente. Tradicionalmente não há preocupação por parte dos médicos transplantadores (hematologista/infectologistas) nesta avaliação. Um dos motivos é o uso quase exclusivo do PPD como único critério diagnóstico por parte das equipes de saúde, com pior desempenho em população imunossuprimida. Outros testes como o IGRA, avaliação radiológica ou inquérito epidemiológico de risco não são utilizados com frequência. O percentual de serviços que realizam tal avaliação no inquérito já citado foi de apenas 10%. Novas avaliações com os testes IGRA nesta população imunossuprimida, como realizado

pelo único estudo brasileiro, poderiam melhorar o diagnóstico da infecção latente. A linfopenia permanece um desafio na interpretação dos testes, com maior probabilidade de resultados indeterminados pelo IGRA.

Da mesma forma, a decisão pelo tratamento da infecção latente quando esta é diagnosticada, muitas vezes é postergada ou simplesmente desconsiderada, por receio da toxicidade dos esquemas disponíveis, interações medicamentosas, tempo prolongado de tratamento ou mesmo descrédito com relação ao benefício futuro no sentido de diminuir a possibilidade de reativação. Tais questionamentos não entram na discussão institucional antes do uso de drogas imunobiológicas, cuja liberação é vinculada à obrigatoriedade do *screening* pré-tratamento. Neste caso, não me refiro somente ao uso de anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) com os maiores riscos de reativação, mas também outras drogas como anti-interleucina-12/anti-interleucina-23 (anti-IL12/IL23), menos associadas com o risco de tuberculose. Os novos esquemas de tratamento da infecção latente como a associação de Rifapentina 900 mg associado à Isoniazida 900 mg administrados uma vez por semana por período de 12 semanas precisam ser avaliados também nesta população, facilitando a adesão e propiciando tratamentos supervisionados.

Finalmente, faz-se necessário entender e estudar melhor os agravos como a tuberculose na população brasileira, nas mais diversas situações clínicas, especialmente nas situações de imunodepressão. O seguimento de coortes multicêntricas de pacientes, com ênfase no diagnóstico e acompanhamento deste e outros agravos infecciosos permitiriam uma melhor qualidade dos dados e decisões mais embasadas.

6 CONCLUSÕES

- A densidade de incidência de tuberculose foi de 255 casos por 100.000 pacientes/ano para todos os TCTH. Ao analisar somente os pacientes que fizeram o transplante alogênico, pode-se observar a densidade de incidência de 357 casos por 100.000 pacientes/ano. Tal valor é aproximadamente 1,75 vezes maior que a incidência calculada para o transplante autólogo, 204 casos por 100.000 pacientes/ano. Na cidade de São Paulo, para se obter comparativos, a incidência média neste período foi de 50.3 casos por 100.000 habitantes.

- A forma clínica predominante nos casos de tuberculose após a realização de TCTH foi a forma pulmonar com 85,7% dos indivíduos. No subgrupo de alogênicos não-aparentados, 80% dos casos apresentaram forma pulmonar.

- O intervalo de tempo médio entre a realização do alo-TCTH e o diagnóstico de tuberculose foi 256 dias, enquanto a média de 926 dias foi o valor para auto TCTH. A mediana de tempo para o transplante autólogo foi 542,5 dias e desvio padrão de 858,0 dias.

- Em todos os grupos nenhum dos pacientes com diagnóstico de tuberculose ativa anterior ao transplante apresentou reativação da doença ou nova infecção por outra cepa após o TCTH. O tempo de seguimento livre foi maior que o intervalo costumeiramente encontrado nos casos de tuberculose pós-TCTH.

7 ANEXO

Anexo A - Ficha clínica epidemiológica laboratorial

Confidential

TB TCTH
Record ID 15
Page 2 of 8

DEMOGRAFIA

IDENTIFICAÇÃO

REGISTRO HOSPITALAR

DATA DE NASCIMENTO

SEXO

- MASCULINO
 FEMININO

NOME DA MÃE

ENDERECO

COR

- BRANCA
 NEGRA
 PARDA
 AMARELA
 NAO IDENTIFICADA/DECLARADA

NACIONALIDADE

- BRASILEIRO
 AMERICA LATINA
 AMERICA DO NORTE
 EUROPA
 ASIA
 AFRICA
 DESCONHECIDA

NATURALIDADE

- CAPITAL
 GRANDE SAO PAULO
 LITORAL SP
 INTERIOR SP
 SUDESTE
 SUL
 NORDESTE
 CENTRO-OESTE
 NORTE
 DESCONHECIDA

naturalidade

procedência recente

09/12/2019 15:43

projectredcap.org



PROCEDENCIA RECENTE

- CAPITAL
- GRANDE SAO PAULO
- LITORAL SP
- INTERIOR SP
- SUDESTE
- SUL
- NORDESTE
- CENTRO-OESTE
- NORTE
- DESCONHECIDA

ESCOLARIDADE (ANOS COMPLETOS)

- 1-4 ANOS
- 5-8 ANOS
- 9-11 ANOS
- 12-17 ANOS
- > 18 ANOS
- DESCONHECIDA

PROFISSAO

CNS

Confidential

TB TCTH
Record ID 15
Page 4 of 8

ASPECTOS CLINICOS

DOENÇA HEMATOLÓGICA DE BASE

- LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
- LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
- LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
- LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA
- SINDROME MIELODISPLÁSICA
- LINFOMA NÃO HODGKIN
- LINFOMA HODGKIN
- MIELOMA MÚLTIPLO
- TALASSEMIA MAJOR
- DOENÇA FALCIFORME
- ANEMIA DE FANCONI
- ANEMIA APLÁSTICA GRAVE
- HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA
- TUMOR DE CÉLULAS GERMINATIVAS
- ERROS INATOS DO METABOLISMO
- AMILOIDOSE
- OUTRAS

Outro motivo

ESTÁGIO DA DOENÇA NO TRANSPLANTE

- ATIVA
- REMISSÃO COMPLETA
- REMISSÃO PARCIAL
- RECÍDIVA
- RECAÍDA
- REFRATÁRIA
- DESCONHECIDO

DATA DO TRANSPLANTE

TIPO DE TRANPLANTE

- AUTÓLOGO
- ALOGÊNICO APARENTADO
- ALOGÊNICO NÃO APARENTADO
- ALOGÊNICO HAPLOIDÉNTICO
- NÃO REALIZADO

FONTE

- MEDULA
- SANGUE PERIFÉRICO
- CORDÃO

DOENÇA DO ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

- SIM
- NÃO

CONDICIONAMENTO

- CICLOFOSFAMIDA
- ETOPOSÍDE
- CITARABINA
- MELFALANO
- BUSSULFANO
- CARMUSTINA
- LOMUSTINA
- FLUDARABINA
- GENCITABINA
- DESCONHECIDO
- TBI

DATA DO INÍCIO DO CONDICIONAMENTO

MIELOABLATIVO

- SIM
- NÃO
- DESCONHECIDO

DATA DA ENXERTIA

MUCOSITE

- NÃO
 - GRAU I
 - GRAU II
 - GRAU III
 - GRAU IV
-

Infusão de linfócitos do doador (DLI)	<input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> DESCONHECIDO
NEUTROPENIA-diagnóstico (< 500)	<input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> DESCONHECIDO
LINFÓCITOS-diagnóstico	_____
DOSE DE CORTICÓIDE	_____
DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS	<input type="checkbox"/> PREDNISONA <input type="checkbox"/> MMF <input type="checkbox"/> CSA <input type="checkbox"/> TACROLIMUS <input type="checkbox"/> MTX <input type="checkbox"/> OUTRAS
SCREENING PARA ILTB	<input type="radio"/> SIM <input type="radio"/> NAO <input type="radio"/> DESCONHECIDO
VALOR DO PPD	<input type="radio"/> < 05mm <input type="radio"/> 05-10mm <input type="radio"/> >10mm <input type="radio"/> NÃO REALIZADO

CRITÉRIO DIAGNÓSTICO	<input type="checkbox"/> PESQUISA POSITIVA <input type="checkbox"/> CULTURA <input type="checkbox"/> MOLECULAR <input type="checkbox"/> HISTOLOGIA <input type="checkbox"/> RADIOLOGICO <input type="checkbox"/> CLINICO
MNT	<input type="radio"/> M.abscessus <input type="radio"/> M.kansasi <input type="radio"/> M.avium <input type="radio"/> M.intracelluar <input type="radio"/> OUTRA <input type="radio"/> NÃO IDENTIFICADA
RADIOLÓGICO ATIVO	<input type="checkbox"/> LESAO ESCAVADA ESPESSA <input type="checkbox"/> NODULOS CENTROLOBULARES SEGMENTARES <input type="checkbox"/> NODULOS CENTROLOBULARES CONFLUENTES <input type="checkbox"/> ESPESSAMENTO DE PAREDES BRÔNQUICAS <input type="checkbox"/> MASSAS <input type="checkbox"/> BRONQUIECTASIAS <input type="checkbox"/> CONSOLIDAÇÕES <input type="checkbox"/> SEM ALTERAÇÕES <input type="checkbox"/> DESCONHECIDO
RADIOLÓGICO SEQUELA	<input type="checkbox"/> NÓDULO CALCIFICADO <input type="checkbox"/> BANDAS <input type="checkbox"/> CAVIDADES DE PAREDES FINAS <input type="checkbox"/> BRONQUIECTASIAS DE TRAÇÃO <input type="checkbox"/> ESPESSAMENTO PLEURAL <input type="checkbox"/> SEM ALTERAÇÕES <input type="checkbox"/> DESCONHECIDO

HISTOLOGIA

TABAGISMO

- NÃO
 SIM
 DESCONHECIDO

ETILISMO

- NÃO
 SIM
 DESCONHECIDO

DROGADIÇÃO

- NÃO
 SIM
 DESCONHECIDO

PRIVAÇÃO DE LIBERDADE

- SIM
 NÃO
 DESCONHECIDO

DIABETES MELLITUS

- NÃO
 SIM
 DESCONHECIDO

HIV

- NÃO REAGENTE
 REAGENTE
 DESCONHECIDO

TEMPO ENTRE TRANSPLANTE E DIAGNÓSTICO

ESQUEMA TERAPÊUTICO

- RIPE
 RIP
 ESQUEMA ALTERNATIVO
 MDR
 MACROLÍDEO
 ETAMBUTOL

DATA INICIO TRATAMENTO TUBERCULOSE

TOXICIDADE

- NÃO
 HEPATOTOXICIDADE
 FARMACODERMIA
 NEUROLÓGICA
 DESCONHECIDO

TRATAMENTO PRÉVIO

- SIM
 NÃO

DESFECHO TUBERCULOSE

- CURA
 RECIDIVA
 SEQUELA
 SUSPENSÃO
 ÓBITO
 DESCONHECIDO

DESFECHO HEMATOLÓGICO

- CURA
 RECIDIVA
 ÓBITO
 DESCONHECIDO

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [acesso em: 2021 out 22]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346387>.
2. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [acesso em: 2021 nov 13]. 113 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206499>.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [acesso em: 2021 nov 15]. 113 p. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf.
4. World Health Organization. Tuberculosis deaths rise for the first time in more than a decade due to the COVID-19 pandemic [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [acesso em: 2021 nov 15]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/14-10-2021-tuberculosis-deaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>.
5. Zumla A, Marais BJ, McHugh TD, Maeurer M, Zumla A, Kapata N, Ntoumi F, Chanda-Kapata P, Mfinanga S, Centis R, Cirillo DM, Petersen E, Hui DS, Ippolito G, Leung CC, Migliori GB, Tiberi S. COVID-19 and tuberculosis- threats and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):757-60.

6. Brasil. Brasil Livre da Tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. *Bol Epidemiol.* 2019;50(9):1-18.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis.* Brasília: Ministério da Saúde, 2019. p. 25-363.
8. Bazinet A, Popradi G. A general practitioner's guide to hematopoietic stem-cell transplantation. *Curr Oncol.* 2019;26(3):187-91.
9. Silva Junior FC da, Odongo FCA, Dulley FL. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(Supl. 1):53-8.
10. Dykewicz CA, Centers for Disease C, Prevention, Infectious Diseases Society of A, American Society of B, Marrow T. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):139-44.
11. Styczyński J, Tridello G, Koster L, Iacobelli S, van Biezen A, van der Werf S, Mikulska M, Gil L, Cordonnier C, Ljungman P, Averbuch D, Cesaro S, de la Camara R, Baldomero H, Bader P, Basak G, Bonini C, Duarte R, Dufour C, Kuball J, Lankester A, Montoto S, Nagler A, Snowden JA, Kröger N, Mohty M, Gratwohl A; Infectious Diseases Working Party EBMT. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. *Bone Marrow Transplantat.* 2020;55(1):126-36.

12. Dimensionamento dos transplantes no Brasil em cada estado 2020 (2013-2020)-SBTO [Internet]. 2020 [acesso em: 2021 jul 21]. Disponível em: <https://site.abto.org.br/publicacao/xxvi-no-4-anual/>
13. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. REDOME | REDOME - Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea - Site Oficial [Internet]. 2021 [acesso em: 2021 10 set 10]. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/o-redome/conheca-o-redome/>
14. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435-55.
15. Russo RL, Dulley FL, Sukanuma L, França IL, Yasuda MA, Costa SF. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant patients: case report and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14 Suppl 3:e187-91.
16. Shea KM, Kammerer JS, Winston CA, Navin TR, Horsburgh CR Jr. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. *Am J Epidemiol.* 2014;179(2):216-25.

17. Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, Held TK, Akan H, Ward MS, Fabian K, Ullmann AJ, Wulffraat N, Ljungman P, Alessandrino EP, Pretnar J, Gmür J, Varela R, Vitek A, Sica S, Rovira M; European Blood and Marrow Transplant Group Infectious Diseases Working Party. Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1229-36.
18. de la Cámara R, Martino R, Granados E, Rodriguez-Salvanés FJ, Rovira M, Cabrera R, López J, Parody R, Sierra J, Fernández-Rañada JM, Carreras E. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(3):291-8.
19. Budak-Alpdogan T, Tangün Y, Kalayoglu-Besisik S, Ratip S, Akan H, Baslar Z, Soysal T, Bayik LA, Koç H. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(4):370-4.
20. Akan H, Arslan O, Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant patients. *J Hosp Infect*. 2006;62(4):421-6.
21. Agrawal N, Aggarwal M, Kapoor J, Ahmed R, Shrestha A, Kaushik M, Bhurani D. Incidence and clinical profile of tuberculosis after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(1). .

22. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Kim H, Obeng Baah J, Marks GB, Long R, Hoepfner V, Elwood K, Al-Jahdali H, Gninafon M, Apriani L, Koesoemadinata RC, Kritski A, Rolla V, Bah B, Camara A, Boakye I, Cook VJ, Goldberg H, Valiquette C, Hornby K, Dion MJ, Li PZ, Hill PC, Schwartzman K, Benedetti A. Four months of rifampin or nine months of isoniazid for latent tuberculosis in adults. *N Engl J Med.* 2018;379(5):440-53.
23. Brasil. Nota informativa nº 5/2021 - CGDR/.DCCI/SVS/MS; 2021 [acesso em: 2021 nov-12]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/files/sistemas/silt/NOTA-INFORMATIVA-N-5-RIFAPENTINA.pdf>
24. Lee J, Lee MH, Kim WS, Kim K, Park SH, Lee SH, Lee KE, Park J, Park JO, Jung CW, Im YH, Kang WK, Park K. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea. *Int J Hematol.* 2004;79(2):185-8.
25. Tavit B, Gulhan B, Ozcelik U, Cetin M, Tezcan I, Tuncer M, Uckan D. Tuberculin skin test positivity in pediatric allogeneic BMT recipients and donors in Turkey. *Pediatr Transplant.* 2007;11(4):414-8.
26. Moon SM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Yoon DH, Suh C, Kim DY, Lee JH, Lee JH, Lee KH, Kim SH. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(1):104-9.

27. George B, Mathews V, Srivastava A, Chandy M. Infections among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(3):311-5.
28. Bourlon C, Camacho-Hernández R, Fierro-Angulo OM, Acosta-Medina AA, Bourlon MT, Niembro-Ortega MD, Gonzalez-Lara MF, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A. Latent Tuberculosis in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Diagnostic and Therapeutic Strategies to Prevent Disease Activation in an Endemic Population. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1350-54.
29. de Oliveira Rodrigues M, de Almeida Testa LH, Dos Santos ACF, Zanetti LP, da Silva Ruiz L, de Souza MP, Colturato VR, Machado CM. Latent and active tuberculosis infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a prospective cohort study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2241-7.
30. Lee HJ, Lee DG, Choi SM, Park SH, Cho SY, Choi JK, Kim SH, Choi JH, Yoo JH, Cho BS, Eom KS, Lee S, Kim YJ, Kim HJ, Min CK, Kim DW, Lee JW, Min WS, Jung JI. The demanding attention of tuberculosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: High incidence compared with general population. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173250.
31. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R; CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-17):1-141.

32. Narain R. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis.* 1980;121(1):189-90.
33. World Health Organization. Assessing tuberculosis under-reporting through inventory studies. World Health Organization; 2012, p. 68-83 [acesso em: 2021 out 22]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/78073>.
34. Oliveira GP, Bierrenbach AL, Camargo KR Júnior, Coeli CM, Pinheiro RS. Accuracy of probabilistic and deterministic record linkage: the case of tuberculosis. *Rev Saude Publica.* 2016;50:49.
35. São Paulo (Cidade). Boletim epidemiológico tuberculose [internet]. 2020 [acesso em: 2020 set 25]. Disponível em: www.prefeitura.sp.gov.br/covisa.
36. São Paulo (Estado). Boletim especial tuberculose 2006 a 2020 (revisado em 5 de outubro de 2021) [internet]. 2021 [acesso em: 2021 ago 29]. Disponível em: https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/tuberculose/doc/boletim2021_especial_tuberculose.pdf.
37. Fan WC, Liu CJ, Hong YC, Feng JY, Su WJ, Chien SH, Chen TJ, Chiang CH. Long-term risk of tuberculosis in haematopoietic stem cell transplant recipients: a 10-year nationwide study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(1):58-64.
38. Abad CLR, Razonable RR. An update on Mycobacterium tuberculosis infection after hematopoietic stem cell transplantation in adults. *Clin Transplant.* 2018;32(12):e13430.

39. Zeng QZ, Zhang YY, Wu YJ, Zhang ZY, Zhang JN, Fu HX, Wang JZ, Wang FR, Yan CH, Mo XD, Wang Y, Chen YH, Chang YJ, Xu LP, Liu KY, Huang XJ, Zhang XH. Frequency, Risk factors, and outcome of active tuberculosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(6):1203-9.
40. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Is Mycobacterium tuberculosis infection life long? *BMJ.* 2019;367:15770.
41. Cheng MP, Kuzstos AE, Bold TD, Ho VT, Glotzbecker BE, Hsieh C, Baker MA, Baden LR, Hammond SP, Marty FM. Risk of Latent Tuberculosis Reactivation After Hematopoietic cell Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2019;69(5):869-72.