

ISABELA DIAS LAUAR

**Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em Transplante de  
Fígado: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG**

Belo Horizonte

2014

ISABELA DIAS LAUAR

**Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em Transplante de  
Fígado: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto

Orientadora: Professora Luciana Costa Faria  
Co-orientadora: Professora Wanessa Trindade Clemente

Belo Horizonte  
2014

L366i Lauar, Isabela Dias.  
Infecção latente por Mycobacterium tuberculosis em  
Transplante de Fígado [manuscrito]: experiência do Hospital das  
Clínicas da UFMG. / Isabela Dias Lauar. -- Belo Horizonte: 2014.  
61f.  
Orientador: Luciana Costa Faria.  
Coorientador: Wanessa Trindade Clemente.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,  
Faculdade de Medicina.

1. Infecção. 2. Mycobacterium tuberculosis. 3. Transplante de  
Fígado. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Faria, Luciana Costa. II.  
Clemente, Wanessa Trindade. III. Universidade Federal de Minas  
Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM : WI 770

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS****Reitor**

Professor Jaime Arturo Ramírez

**Vice-Reitora**

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

**Pró-reitor de Pós-Graduação**

Professor Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**Pró-reitora de Pesquisa**

Professora Adelina Martha dos Reis

**FACULDADE DE MEDICINA****Diretor**

Professor Tarcizo Afonso Nunes

**Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Professor Unai Tupinambás

**Coordenadora do Centro de Pós-Graduação**

Professora Sandhi Maria Barreto

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto****Coordenadora**

Professora Teresa Cristina Abreu Ferrari

**Sub-coordenador**

Paulo Caramelli

**Colegiado**

Professor Marcus Vinícius Melo de Andrade

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Professor Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Professor Francisco Eduardo Costa Cardoso

Professor Paulo Caramelli

Professora Valéria Maria Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos (Representante discente)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO  
ADULTO

UFMG  
■

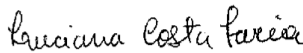
## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Infecção latente por Mycobacterium tuberculosis em Transplante de Fígado:  
experiência do Hospital das Clínicas da UFMG**

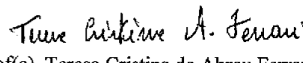
**ISABELA DIAS LAUAR**


Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS AO APARELHO DIGESTIVO.

Aprovada em 10 de julho de 2014, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Luciana Costa Faria - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Wanessa Trindade Clemente  
UFMG

  
Prof(a). Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
UFMG

  
Prof(a). Edson Abdala  
Faculdade de Medicina da USP

Belo Horizonte, 10 de julho de 2014.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA **ISABELA DIAS LAUAR**

Realizou-se, no dia 10 de julho de 2014, às 14:00 horas, sala 029, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Infecção latente por Mycobacterium tuberculosis em Transplante de Fígado: experiência do Hospital das Clínicas da UFMG*, apresentada por ISABELA DIAS LAUAR, número de registro 2012656034, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Luciana Costa Faria - Orientador (UFMG), Prof(a). Wanessa Trindade Clemente (UFMG), Prof(a). Teresa Cristina de Abreu Ferrari (UFMG), Prof(a). Edson Abdala (Faculdade de Medicina da USP).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
 Belo Horizonte, 10 de julho de 2014.

*Luciana Costa Faria*

Prof(a). Luciana Costa Faria ( Doutora )

*Wanessa Trindade Clemente*

Prof(a). Wanessa Trindade Clemente ( Doutora )

*Teresa Cristina de Abreu Ferrari*

Prof(a). Teresa Cristina de Abreu Ferrari ( Doutora )

*Edson Abdala*

Prof(a). Edson Abdala ( Doutor )

  
**CONFERE COM ORIGINAL**  
 Centro de Pós-Graduação  
 Faculdade de Medicina - UFMG

## AGRADECIMENTO

Agradeço a todos que de alguma forma participaram dessa etapa. Às queridas professoras Luciana Costa Faria e Wanessa Trindade Clemente pelos ensinamentos, pelo incentivo em prosseguir e pelo apoio na execução da tarefa em todas as suas etapas. À minha mãe, sempre muito presente, grande incentivadora e inspiração para a vida acadêmica. Ao Hugo, meu marido e companheiro, pela paciência, compreensão, palavras e gestos de carinho, nos momentos mais difíceis e cansativos. Ao meu pai, pela ajuda na correção gramatical e ortográfica, assim como aos meus irmãos e demais familiares e amigos que também se sentem felizes e orgulhosos ao acompanharem o cumprimento de mais uma etapa.

Além disso, agradeço imensamente toda a equipe do transplante hepático do Hospital das Clínicas da UFMG, sem os quais esse trabalho não teria sido possível. Também agradeço à pós-graduação da Faculdade de Medicina da UFMG, pela oportunidade de seguir me aprimorando, em especial ao Fernando pela disponibilidade e empenho em ajudar com a análise estatística.

## RESUMO

Pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos apresentam risco de adoecimento por tuberculose (TB) e mortalidade associada maior que a população geral. A maioria dos casos de TB pós-transplante decorre da reativação de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTBI). No transplante hepático, o tratamento da ILTBI é mais difícil em função da potencial hepatotoxicidade dos medicamentos utilizados. O Brasil apresenta um contexto particular, com sobreposição entre área endêmica de TB e elevado número absoluto de transplantes. **Objetivo** - Avaliar a prevalência da ILTBI, diagnosticada pelo teste tuberculínico (TT), os fatores clínicos e laboratoriais relacionados, e a instituição do tratamento preventivo, em pacientes transplantados de fígado. **Método** - Análise retrospectiva dos prontuários de pacientes submetidos a transplante hepático no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2012. **Resultados** - Durante esse período houve 429 transplantes hepáticos em pacientes elegíveis para a análise. Observamos que 49,7% dos pacientes foram submetidos ao TT pré-transplante. O TT foi positivo em 16,4% deles, sendo que a presença de contato prévio com pacientes portadores de TB e a classificação de *Child A*, quando comparada a *Child C*, apresentaram associação com positividade. O tratamento da ILTBI foi prescrito para 34,3% dos pacientes com resultado positivo, e a terapia preventiva foi mantida por seis meses ou mais em 25% desses pacientes. **Conclusão** - Em nosso trabalho observamos prevalência menor que a esperada de ILTBI, provavelmente em função das limitações do TT para rastreamento de pacientes com função hepática comprometida. O tratamento de ILTBI é difícil nesses pacientes com função hepática frágil. É necessário melhorar o diagnóstico e tratamento de ILTBI, tendo em vista ser a TB doença de elevada morbi-mortalidade em população extremamente vulnerável.

Palavras-chave: Tuberculose latente, *Mycobacterium tuberculosis*, transplante de fígado.

## ABSTRACT

Patients undergoing solid organ transplantation are at higher risk for tuberculosis (TB) than general population, with also increased mortality. Most cases of post-transplant TB arise from reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection (LTBI). In liver transplantation (LT), treatment of LTBI is even more difficult because of hepatotoxicity associated with the drugs used. Brazil presents a particular context, with overlap between TB endemic area and high number of transplants performed. The aim of this study was to evaluate the prevalence of LTBI, diagnosed by tuberculin skin test (TST), clinical and laboratory factors associated, and the institution of preventive therapy in liver transplant recipients. A retrospective analysis of medical records from patients who underwent liver transplantation between January 2005 and December 2012 was performed. There were 429 liver transplant patients eligible for analysis and 49.7% underwent TST pre-transplant. The TST was positive in 16.4% of them, and the presence of previous contact with TB patients and Child A classification, when compared with Child C, were associated with positivity. Treatment of LTBI was prescribed to 34.3% of the patients with a positive result, and the preventive therapy was maintained for six months or more in 25% of these patients. In our study we observed a lower prevalence of LTBI, than expected, probably due to limitations of TST for tracking patients with impaired hepatic function. Treatment of LTBI is difficult in these patients with impaired liver function. It is necessary to improve diagnostic methods and treatment of LTBI since TB is a disease with high morbidity and mortality in extremely vulnerable population.

Keywords: Latent tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, liver transplantation.



**LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO**

Figura 1 – Total de pacientes transplantados e total incluído na análise ----- 47

Figura 2 – Realização de teste tuberculínico por ano de transplante ----- 48

Figura 3 – Curva de sobrevida de pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2012, com teste tuberculínico positivo e negativo ----- 48

## LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 – Características clínicas e resultado do teste tuberculínico em 213 pacientes cirróticos, submetidos a transplante hepático, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2012 --- 49

Tabela 2 – Resultados de exames laboratoriais e do teste tuberculínico em 213 pacientes cirróticos, submetidos a transplante hepático, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2012 --- 49

Tabela 3 – Taxas de incidência de tuberculose por grupo de 100.000 habitantes, no Brasil e em unidades federadas, por ano de diagnóstico entre 2005 e 2013 ----- 50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti-TB	Medicamento anti-tuberculose
AST	Aspartato aminotransferase
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
ELIG	Ensaio baseado na liberação de interferon-gama
HC UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
ILTB	Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPD	Derivado Proteico Purificado
RNI	Razão normalizada internacional do tempo de protrombina
RT	Radiografia de tórax
TCT	Tomografia computadorizada de tórax
TH	Transplante hepático
TOS	Transplante de órgãos sólidos
TT	Teste tuberculínico

## SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
1.1 Introdução	12
1.2 Incidência de tuberculose pós-transplante	13
1.3 Fatores de risco e formas de aquisição	14
1.4 Avaliação pré-transplante	15
1.5 Tratamento da tuberculose latente	18
2 OBJETIVOS	21
2.1 Objetivos gerais	21
2.2 Objetivos específicos	21
3 MÉTODOS	22
3.1 Seleção de pacientes	22
3.2 Coleta de dados	22
3.3 Análise Estatística	23
REFERÊNCIAS	24
4 NOTA EXPLICATIVA	27
5 ARTIGO CIENTÍFICO	28
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
APÊNDICES	
Figuras	47
Tabelas	49
ANEXOS	
Manual para publicação da “Liver transplantation”	51
Termo de aprovação do comitê de ética	60

# 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

## 1.1 Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial esteja infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, apenas uma parcela, aproximadamente 5 a 20%, desenvolverá doença em algum momento ao longo da vida [1]. Alguns fatores estão relacionados ao aumento do risco de progressão da infecção para a doença ativa, dentre eles podemos citar a imunossupressão, desnutrição, presença de *diabetes mellitus* e abuso de álcool [1,2].

Segundo dados da OMS, em 2012 foram diagnosticados e notificados 8,6 milhões de casos de tuberculose (TB) no mundo, com 1,3 milhões de mortes. A incidência mundial da doença é estimada em 122 casos/100.000 habitantes por ano [1]. A estimativa de incidência para o Brasil é de 35,4/100.000 habitantes por ano [2]. Apesar do declínio dessa taxa ao longo dos anos, o país ainda figura entre os 22 países responsáveis por 81% dos casos mundiais [1,2]. Os números do Brasil ainda são muito superiores aos de países desenvolvidos, como os Estados Unidos e grande parte da Europa Ocidental, cuja incidência geral de TB é menor que 20/100.000 habitantes por ano, incidência considerada baixa [1].

Quando consideramos a frequência de TB entre pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (TOS), as taxas variam de 1,2 a 6,4% na maioria dos países desenvolvidos, podendo chegar a até 15% em áreas altamente endêmicas, sendo o risco estimado 36 a 74 vezes maior que na população geral [3,4].

Além da maior incidência da doença, observa-se também que a letalidade associada é maior entre os receptores de TOS: varia de 19-40%, podendo ser até 10 vezes maior que aquela encontrada na população geral [3,4]. A presença de doença disseminada, episódios de rejeição prévia e o uso de imunossupressores OKT3 ou anticorpos depletórios de linfócitos são fatores associados a maior risco de morte [4,5].

O diagnóstico e o tratamento da TB nos pacientes submetidos a TOS impõem uma série de desafios à equipe assistencial [6]. Isso decorre da dificuldade de diagnóstico, em virtude da apresentação muitas vezes atípica da doença nesse grupo, além de problemas relacionados ao tratamento, devido à frequente interação medicamentosa entre os fármacos anti-tuberculose (anti-TB) e imunossupressores, e a potencial hepatotoxicidade dos medicamentos habitualmente utilizados [5,6]. Isso se torna particularmente difícil em pacientes submetidos ao transplante hepático (TH) [6, 7].

O Brasil apresenta um contexto epidemiológico particular, com sobreposição entre área endêmica de TB e elevado número absoluto de transplantes realizados. O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) é um importante centro de transplantes no Estado de Minas Gerais, especialmente no que se refere ao TH (Tabela 1). Dessa forma, é necessária especial atenção a essa enfermidade dentro das particularidades da população de candidatos e transplantados de fígado. A partir do momento que conhecermos os fatores que podem aumentar ou reduzir o risco de adoecimento nesses pacientes é possível propor medidas para melhorar a assistência.

Tabela 1 – Transplantes de fígado ocorridos no Hospital das Clínicas da UFGM e total do estado de Minas Gerais entre 2005 e 2013

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
HC-UFGM	68	59	54	68	47	74	62	61	34
Minas Gerais	75	66	62	82	55	77	78	109	74

UFGM = Universidade Federal de Minas Gerais

## 1.2 Incidência de tuberculose pós-transplante

Os pacientes submetidos a TOS estão sob maior risco de adoecimento, mas o risco não é igual para todos os tipos de transplante, sendo o transplantado de pulmão aquele com risco mais elevado. Um estudo de coorte, realizado na Espanha e publicado em 2009 [7], incluiu um total de 4.388 receptores de TOS, e identificou 21 casos de TB. A incidência de TB foi maior entre os receptores de TOS (512 casos/100.000 habitantes por ano), quando comparada à da população geral do país (18,9 casos/100.000 habitantes por ano). Os receptores de transplante pulmonar foram o grupo de maior risco para o desenvolvimento da doença, atingindo uma incidência de 2.072 casos/100.000 habitantes por ano. Para os transplantados de fígado, a incidência observada foi de 541 casos/100.000 habitantes por ano, também superior à da população geral (28,6 vezes maior) [7].

Analisando os dados de uma revisão sistemática com metanálise dos casos de TB em transplantados de fígado [8], observa-se que a prevalência de TB neste grupo chega a ser 18 vezes maior que na população geral. A prevalência global estimada para os transplantados de fígado foi de 1,3% (104/8296), com diferenças geográficas: menor nos centros americanos e canadenses (0,6%), em comparação com europeus (1,4%) e outros centros não norte americanos/europeus (2,2%). Houve diferença significativa relacionada a essas variações

regionais ( $p < 0,001$ ). A estimativa de incidência anual para todos os centros transplantadores em conjunto foi de 450 casos/100.000 pacientes transplantados. Além disso, observou-se que o risco de morte chega a ser até quatro vezes maior nesse grupo [8].

No Brasil, não existem muitos estudos e/ou dados epidemiológicos disponíveis sobre a ocorrência de TB em transplantados de fígado. Clemente et al revisaram os registros hospitalares de 319 pacientes submetidos ao TH no Hospital das Clínicas da UFMG, entre 1994 e 2007, e observaram cinco casos de TB, com uma frequência correspondente a 1,57% e sobrevida de 100% [9]. Agoglia et al realizaram análise de prontuários de 191 pacientes submetidos ao transplante de fígado no Hospital Geral de Bonsucesso, no Rio de Janeiro, entre 2001-2009 [10]. Houve três casos de TB, com frequência semelhante ao trabalho anterior (1,57%), também sem relato de óbitos [10].

### **1.3 Fatores de risco e formas de aquisição**

No período pós-transplante, o desenvolvimento de TB pode ser decorrente da reativação de infecção latente do próprio receptor ou do enxerto, de reinfecção exógena ou de infecção primária [5]. A reativação de infecção latente do próprio paciente é responsável pela maioria dos casos de TB no período pós-transplante [3]. A reativação de infecção latente no enxerto (transmissão doador-receptor) também pode ocorrer em qualquer tipo de enxerto, sendo mais comum nos receptores de transplante de pulmão, sendo responsável por cerca de 5% de todos os casos de TB pós-transplante [11]. A infecção primária ou reinfecção (nosocomial ou comunitária) pode ser responsável por casos de TB, especialmente em regiões de elevada endemicidade da doença [5,6]. Após a exposição, o risco de progressão para doença é bem elevado nesse grupo de pacientes [5].

Alguns fatores de risco já foram relacionados ao risco aumentado de desenvolver TB no período pós-transplante. Podemos citar: a história prévia de exposição ao *M. tuberculosis*, evidenciada pela reatividade ao teste tuberculínico (TT), ou alteração radiológica compatível (sem tratamento prévio), episódios de rejeição com necessidade de intensificação da imunossupressão, presença de Diabetes Mellitus ou outras infecções (micoses profundas, doença por citomegalovírus, nocardia e pneumocistose) [4,6,12]. Além desses fatores, a idade mais avançada do paciente também foi relacionada como importante fator de risco para desenvolvimento de TB em transplantados [7].

Outros fatores de risco que elevam o risco de TB na população geral também devem se aplicar aos pacientes transplantados (desnutrição, tabagismo e infecção pelo HIV, entre outros) [6].

Dentre os imunossuppressores, o uso de Muromonab-CD3 ou anticorpos anti-linfócitos T está relacionado a maior risco de desenvolver TB [6, 12].

#### **1.4 Avaliação pré-transplante**

Tendo em vista ser a reativação do *M. tuberculosis* no receptor o principal mecanismo de adoecimento por TB após o transplante, é recomendado que se faça o rastreamento dessa infecção nos candidatos [13].

Não existe, até o momento, um exame padrão-ouro para diagnosticar a infecção latente por *M. tuberculosis* (ILTB). Para tentar identificar os pacientes com maior risco de ILTB, está recomendado realizar a avaliação cuidadosa da história clínica do paciente à procura de exposições prévias ao *M. tuberculosis* (domiciliar, profissional ou nosocomial), relatos de passado de TB, observando os detalhes sobre o tratamento prévio (esquema terapêutico e duração), além de avaliação de tratamentos prévios de ILTB [11,13].

A detecção de resposta imune celular contra antígenos do *M. tuberculosis* é a forma mais utilizada para avaliar a presença de ILTB. Pode ser realizada através do TT ou de ensaios baseados na liberação de interferon-gama (ELIG). A Sociedade Americana de Transplantes recomenda a realização de TT para todos os candidatos a TOS, independentemente da história prévia de vacinação com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) [13, 14]. No entanto, o desempenho desse teste para diagnóstico de ILTB, em candidatos ao transplante hepático é limitado, em função da elevada proporção de resultados falso-negativos [15]. Em estudo retrospectivo, com análise de prontuários de 547 pacientes transplantados de fígado, entre 1988 e 1998, observou-se que nenhum dos pacientes com TT positivo teve diagnóstico de TB após o transplante, independentemente do fato de ter ou não recebido tratamento preventivo. Já entre os 284 pacientes com TT negativo, cinco (1,76%) tiveram diagnóstico de TB [16].

Uma alternativa para melhorar a sensibilidade do TT seria a realização de novo TT, com intervalo de uma a três semanas do primeiro, para tentar a ativação imunológica através do efeito *booster*. Para considerar o segundo exame positivo, é necessário um incremento na induração encontrada no primeiro teste de no mínimo 10 mm. No entanto, mesmo com a sua utilização, o subdiagnóstico continua elevado [17].



Em função das limitações observadas com o TT, novos testes têm sido desenvolvidos. Atualmente estão disponíveis comercialmente dois tipos de ensaios baseados na liberação de interferon-gama (ELIG): o T-SPOT.TB e o QuantiFERON-TB Gold In-Tube.

Quando comparados ao TT, os ELIG apresentam certas vantagens. A primeira é a melhor especificidade, visto que o resultado do TT pode ser influenciado por vacinação prévia por BCG ou exposição a outras micobactérias, o que não ocorre com os ELIG, que utilizam peptídeos sintéticos semelhantes a derivados do *M. tuberculosis*, mais específicos que aqueles utilizados no TT [18]. Além disso, há a vantagem operacional por se tratar de exame realizado em visita única – ao contrário do TT, que exige retorno do paciente 48-72h após [18, 19]. A presença de controles negativos e positivos nos ELIG é vantajosa no sentido de diferenciar o verdadeiro negativo daqueles casos onde há anergia ou imunossupressão muito intensa (controle positivo com resultado indeterminado/negativo) [19], mas em alguns casos foi observada uma elevada proporção de resultados indeterminados [20,21,22].

Diferenças na sensibilidade dos ELIG em relação ao TT têm sido pesquisadas, embora isso ainda seja bastante controverso. Os estudos comparativos entre ELIG e TT, realizados em pacientes candidatos ao transplante de fígado, têm mostrado concordância entre os testes [20,21,23]. Até o momento, ainda são escassos os estudos comparativos com os dois testes em pacientes imunocomprometidos, principalmente em regiões de alta prevalência da doença, a exemplo do Brasil, onde o teste ELIG não é comercializado ou utilizado rotineiramente, de forma que não há evidências suficientes para recomendar um teste (ELIG) em substituição a outro (TT) [5].

É importante e sempre necessário descartar TB no paciente diante de um desses testes positivos (TT e/ou ELIG) [6]. Se houver dados clínicos e/ou radiológicos compatíveis com TB, inclusive lesões residuais, deve ser realizada baciloscopia e cultura de escarro [6]. Se isso não for possível, é recomendado que se faça broncoscopia com cultura do aspirado ou lavado broncoalveolar ou a realização de biópsias na suspeita de TB extra-pulmonar [6].

Além da análise da resposta imunológica celular, para avaliar a presença de sinais sugestivos de ILTB, está recomendada a avaliação radiológica à procura de sequelas de doença que possam funcionar como focos latentes [11]. Essa avaliação pode ser feita com radiografia de tórax (RT) ou tomografia computadorizada de tórax (TCT). Apesar da RT ser habitualmente o exame de eleição, alguns sinais de ILTB podem passar despercebidos nesse método, e serem vistos somente na TCT [23].

Realizou-se uma análise retrospectiva de pacientes transplantados de fígado, com objetivo de definir a capacidade da TCT, realizada no período pré-transplante, em prever o

desenvolvimento de TB pós-transplante [23]. Foram identificados 36 casos de TB pós-transplante e estes pacientes foram pareados com 144 controles sem a doença, para comparar características clínicas e radiológicas. Não se observou diferença significativa entre as características clínicas dos pacientes, no entanto, as alterações radiológicas foram mais frequentes entre os pacientes que tiveram TB após o transplante do que no grupo controle, tanto na TCT (40% versus 17,3%,  $p=0,018$ ), quanto na RT (25% versus 11,8%,  $p=0,044$ ), com maior diferença relacionada à TCT. Sendo assim, a sensibilidade da TCT, para avaliar alterações sugestivas de ILTB, é maior que a da RT. Dentre os 10 pacientes que tiveram TB após o transplante, e que haviam sido submetidos a TCT no período pré-transplante, cinco (50%) apresentavam anormalidades somente na TCT, com RT normal. No entanto, 15 pacientes que tiveram TB após o transplante apresentavam uma TCT normal prévia. Isso demonstra que, apesar de ter a capacidade de prever um aumento de risco de desenvolvimento de TB após o transplante, seu uso isoladamente é limitado, reforçando-se a ideia anteriormente descrita da dificuldade do diagnóstico da ILTB pré-transplante pela ausência de um exame padrão-ouro. Outro dado importante no estudo apresentado é o fato de 70% das lesões pulmonares, na fase de doença, estarem localizadas no mesmo sítio onde eram vistas as alterações sugestivas de ILTB. Esse achado corrobora a tese de que a maioria dos casos de doença ativa se dá por reativação de ILTB.

No estudo anteriormente descrito, com análise retrospectiva de pacientes transplantados entre 1988 e 1998 [16], observou-se que o risco de desenvolver TB foi maior entre pacientes com achados radiológicos de TB progressa, independentemente do resultado do TT (RR 27,8; 95% IC 3,2-147). Pacientes com alterações radiológicas compatíveis com passado da doença e TT negativo apresentaram maior risco de reativação (RR 12,2; 95% IC 1,8-81,9). Segundo os autores do estudo, a ausência de reatividade no TT poderia indicar uma deficiência imunitária com elevação do risco de reativação de foco latente sob imunossupressão [16].

Embora a reativação de foco latente no enxerto (transmissão doador-receptor) seja a forma de aquisição em menos de 5% dos casos de TB pós-transplante [4,11], a avaliação do doador também é muito importante [6,11]. No caso de doador vivo, está recomendada a avaliação de risco, baseada nas exposições prévias e também a realização do TT ou de ELIG [11]. No doador falecido não é possível a realização do TT, e não há validação para realizar ELIG, mas a avaliação criteriosa da história clínica e possíveis exposições ou contato com *M. tuberculosis* devem ser analisadas [11]. Caso haja suspeita diagnóstica de TB em potencial doador, a doação de qualquer órgão está contra-indicada. [4, 6, 11].

## 1.5 Tratamento da tuberculose latente

Os pacientes com ILTB submetidos a TOS apresentam risco elevado de desenvolver TB, estando indicado o tratamento dessa infecção como forma de evitar o adoecimento. No entanto, devido à ausência de um exame padrão-ouro para identificação destes pacientes, e tendo em vista os riscos associados ao uso da medicação, especialmente com relação à hepatotoxicidade, alguns centros de transplante não realizam o tratamento de maneira rotineira.

Em revisão sistemática de sete estudos, dois prospectivos e cinco retrospectivos, que avaliaram a eficácia do tratamento da ILTB com isoniazida em candidatos ao TH, foi observado que, entre 238 pacientes com algum fator de risco para ILTB pré-transplante (resultado de TT positivo, alteração radiográfica ou história clínica), o uso de isoniazida por no mínimo seis meses foi associado à redução significativa no desenvolvimento de TB após o transplante (0% versus 8,2%,  $p=0,022$ ) [8]. Esse resultado fortalece o benefício em se tratar os pacientes com ILTB, como forma de prevenir o adoecimento por TB no período pós-transplante.

O tratamento da ILTB em candidatos ou transplantados está indicado diante da constatação de uma ou mais das seguintes condições: TT positivo inicial (induração  $\geq 5$  mm), ou na sequência de um "efeito booster" positivo (aumento da induração  $\geq 10$  mm, após um segundo teste), história prévia de TB tratada incorretamente, contato direto com uma pessoa infectada, ou lesões residuais de TB na RT (lesões fibronodulares apicais, nódulo solitário calcificado, linfonodos calcificados ou espessamento pleural) sem tratamento prévio [3,5,6,13].

A escolha do medicamento para tratar ILTB recai especialmente na isoniazida, em dose de 5 a 10mg/kg/dia até dose máxima de 300mg diariamente, durante nove meses, associada à vitamina B6 (piridoxina) [14]. Regimes alternativos incluem isoniazida duas vezes por semana durante nove meses [25], isoniazida diária por seis meses [25], rifampicina diariamente por quatro meses [25], rifampicina e isoniazida diariamente por três meses [26], rifapentina e isoniazida uma vez por semana por três meses [27]. O esquema anteriormente utilizado de rifampicina associado à pirazinamida por dois meses não é mais recomendado devido à elevada hepatotoxicidade [28,29,30].

O Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC - *Center for Disease Control and Prevention*) [25] e a Sociedade Americana de Transplantes (*American Society of*

*Transplantation*) [11] recomendam, de forma preferencial, nove meses de isoniazida para o tratamento da infecção latente, em relação a outras terapias potenciais, devido a sua baixa hepatotoxicidade e maior eficácia. Regimes contendo rifampicina podem ser considerados em pacientes em risco para ILTB resistente à isoniazida [28]. O Ministério da Saúde (MS) do Brasil estabelece que o tratamento da ILTB deve ser realizado com isoniazida por um período mínimo de seis meses, com 180 doses, podendo-se estender o uso por até nove meses para completar as doses, em caso de necessidade de interrupção [31].

De maneira geral, para outros tipos de TOS, o tratamento da ILTB deve ser realizado antes do transplante, em função da ausência de imunossupressores nessa fase, uma vez que pode haver interação desses fármacos com os medicamentos anti-TB, dificultando ajustes de doses e elevando o risco de hepatotoxicidade [3,12]. No entanto, no caso específico do TH, a maioria dos especialistas recomenda atrasar o tratamento até o período pós-transplante, quando a função do enxerto estiver estável. Essa diferença decorre do potencial hepatotóxico dos medicamentos anti-TB, que poderia ocasionar descompensação dos pacientes em lista de espera, sem disponibilidade de órgãos para transplante [6,12]. Em pacientes que estão usando isoniazida, é importante ressaltar que o aumento nos níveis de transaminases séricas não deve ser automaticamente atribuído à droga. Um diagnóstico específico deve ser buscado com a biópsia do fígado, se necessário [11,14].

Avaliação sistemática em busca de eventos adversos relacionados ao tratamento da ILTB deve ser realizada [25]. É recomendada a realização de exames laboratoriais com dosagem de aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e bilirrubinas, com periodicidade quinzenal por seis semanas, e depois, mensalmente [13]. O aumento de AST ou ALT, entre um e meio a três vezes acima do valor de referência, é comum, e não deve definir suspensão da terapia mas, nesse caso, a revisão laboratorial deve ser mais frequente [11,13]. A suspensão da terapia está recomendada quando o aumento for maior que três vezes o valor de referência das transaminases em pacientes sintomáticos ou maior que cinco vezes, ainda que assintomático [25,31]. Nesses casos deve-se buscar tratamentos alternativos com etambutol e quinolonas, por exemplo [5,6].

O risco de hepatotoxicidade, associado ao uso de isoniazida na população geral, é em torno de 0,6%. Essa incidência foi calculada em uma metanálise, que analisou os dados de cerca de 38.000 pacientes submetidos ao tratamento da ILTB com isoniazida, em que foram encontradas oscilações de 0 a 2,9% [32]. No entanto, alguns estudos posteriores mostraram taxas menores, oscilando entre 0,1 e 0,3%. [33, 34]

No caso específico dos candidatos ou transplantados de fígado, a incidência de hepatotoxicidade observada é, em geral, mais elevada. Ao avaliar a instituição de profilaxia nos pacientes transplantados em um hospital universitário espanhol, notou-se que em 8% dos pacientes houve necessidade de suspensão da medicação, em função de hepatotoxicidade associada à isoniazida, comprovada por biópsia [35]. Houve recuperação completa após a suspensão do fármaco, e nenhum paciente apresentou disfunção grave do enxerto associada [35].

Estudo brasileiro, que avaliou de maneira retrospectiva os pacientes transplantados de fígado submetidos a profilaxia com isoniazida, observou que 20% dos pacientes descontinuaram o uso do medicamento [10]. No entanto, não ficaram definidos os critérios utilizados para considerar hepatotoxicidade.

Um outro trabalho brasileiro, por sua vez, também em análise retrospectiva de pacientes submetidos ao TH, em um centro de referência ligado à Universidade de Campinas, observou que não houve necessidade de suspensão da isoniazida em nenhum paciente [36]. Nesse estudo, os pacientes foram tratados profilaticamente antes do transplante, embora essa não seja a prática na maioria dos centros no Brasil, justamente pelo risco de hepatotoxicidade relacionado a esse medicamento [36].

Quando a doença não pode ser descartada, recomenda-se iniciar o tratamento para TB até finalização dos resultados de culturas [3]. Se após oito semanas de incubação das amostras, as culturas são negativas para o *M. tuberculosis* e as RT permanecem normais, o tratamento é suspenso [3,6]. Considera-se a ILTB tratada, caso tenha recebido rifampicina e pirazinamida durante as oito semanas [25], caso contrário, poderá finalizar o tratamento com isoniazida [3].

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar a prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*, diagnosticada pelo teste tuberculínico, nos pacientes submetidos ao transplante de fígado, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2012.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Avaliar:

- a. dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de pacientes transplantados de fígado que realizaram o TT no período pré-transplante e sua associação com o resultado do mesmo;
- b. a frequência de uso e a tolerância à isoniazida.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Seleção de pacientes

Foram selecionados para o estudo pacientes submetidos ao transplante hepático, no HC-UFMG, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2012.

Critérios de exclusão: idade menor que 18 anos, necessidade de transplante na ausência de cirrose hepática (outras indicações).

O trabalho foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

#### 3.2 Coleta de dados

Foi realizada análise retrospectiva de dados registrados em prontuário eletrônico elaborado pelo Grupo de Transplantes do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG. Foi avaliada a realização do TT, no período pré-transplante, com registro da data e resultado do exame. O TT foi considerado positivo caso apresentasse induração maior ou igual a cinco milímetros, entre 48 e 72 horas após a aplicação intradérmica de 2U de Derivado Protéico Purificado (PPD - RT 23).

Para aqueles que realizaram o TT, foram colhidas as seguintes informações: data do transplante, sexo, idade na data do transplante, etiologia da cirrose hepática, dosagens séricas de albumina, creatinina, sódio, bilirrubinas, hemoglobina e a razão normalizada internacional do tempo de protrombina (RNI) - todos realizados na data mais próxima à da realização do TT, no período pré-transplante. Realizou-se a classificação de *Child-Turcotte-Pugh (Child)*, usando a dosagem sérica de albumina, bilirrubina e RNI, e os dados clínicos (presença e grau de encefalopatia hepática e ascite) mais próximos à realização dos exames. Os resultados das dosagens séricas de creatinina, bilirrubina total e sódio e o valor do RNI foram utilizados para o cálculo do escore de *Model for End-Stage Liver Disease (MELD)* e MELD-Na.

Além dos dados acima descritos, foram coletadas informações registradas em prontuário sobre diagnóstico e tratamento prévio para TB, contato conhecido com pacientes portadores de TB (epidemiologia positiva) e diagnóstico de TB após o transplante.

O tratamento de ILTB com isoniazida 5-10mg/kg/dia, com dose máxima de 300mg/dia, passou a ser indicado sistematicamente no grupo responsável por TH no HC-

UFMG, a partir de julho de 2010. A medicação é iniciada no período pós-transplante, após estabilização de enzimas hepáticas, com duração prevista de seis meses.

Para os pacientes que tinham indicação de receber profilaxia com isoniazida para tratamento de ILTB, foram coletados dados sobre a prescrição da medicação, data de início e término da mesma, dose utilizada, necessidade de interrupção por eventos adversos, incluindo suspeita de hepatotoxicidade, e dosagens de enzimas hepáticas após o início da medicação.

A ocorrência de óbito após o transplante também foi avaliada com registro da data do óbito. Foram observados os óbitos ocorridos até 30/11/2013.

### **3.3 Análise estatística**

Os resultados foram analisados com o programa estatístico SPSS 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Foi realizada inicialmente análise descritiva, utilizando frequências e porcentagens para as variáveis categóricas, e medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas.

As variáveis foram comparadas entre os grupos com ou sem ILTB, utilizando-se o teste *t* de *Student* para variáveis contínuas com distribuição normal, o teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas com distribuição não-normal e os testes quiquadrado e exato de Fisher para comparar variáveis categóricas. Foi realizado modelo de regressão logística na análise multivariada com inclusão de variáveis que apresentassem *p valor* < 0,20 na análise univariada.

Para a análise de sobrevida pós-transplante utilizou-se a curva *Kaplan-Meier* e o teste de *Log-Rank* para comparação dos pacientes com e sem ILTB, diagnosticada pela positividade no TT.

Para todas as análises estatísticas, foi considerado significativo um *p valor* < 0,05.



## REFERÊNCIAS

1. WHO. Global tuberculosis report 2013. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1). Acessado em 05/02/2014.
2. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. - Volume 44 - nº 02 – 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/10/Boletim-Tuberculose-2014.pdf>. Acessado em 27/04/2014.
3. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis 2005; 40 (4): 581-587.
4. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis 1998; 27(5): 1266-77.
5. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: A TBNET Consensus statement. Eur Respir J 2012; 40: 990-1013.
6. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Clin Infect Dis. 2009; 48 (9): 1276-84.
7. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM. et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. Clin Infect Dis. 2009; 48(12): 1657-65.
8. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Liver Transpl. 2009; 15(8): 894-906.
9. Clemente WT, Faria LC, Lima SS et al. Tuberculosis in liver transplant recipients: a single Brazilian center experience. Transplantation. 2009; 87(3): 397-401.
10. Agoglia L, Balbi E, Halpern M et al. Tuberculosis in liver transplant recipients: prophylaxis in an endemic area. Transplant Proc. 2011; 43(1): 199-202.
11. Subramanian A, Morris M.I. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013; 13: 68-76.
12. Doblas A, Alcaide F, Benito N, Gurguí M and Torre-Cisneros J. Tuberculosis in solid organ transplant patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30 (Supl 2): 34-39.

13. Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009; 9 (Suppl 4): S57-62.
14. Munksgaard B. Mycobacterium tuberculosis. *Am J Transplant.* 2004; 4 (Suppl. 10): 37–41.
15. Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16 (10): 1129-35.
16. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, Gonzalez J, Navasa M, Rimola A. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* 2002; 74: 1381-1386.
17. Casas S, Muñoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, Andreu A, Rafecas AG, Alcaide F, Santin M. Comparison of the 2-Step tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17: 1205-1211.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection — United States, 2010. *MMWR* 2010; vol.59. 26p.
19. European Center for Disease Prevention and Control. Use of interferon gamma release assays in support of tuberculosis diagnosis. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control, 2011.
20. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, Doucette K, Shokoples S, Peleg AY, Cobos I, Kumar D. Comparison of Quantiferon-TB Gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transpl.* 2007; 7: 2797-2801.
21. Richeldi L, Losi M, D’Amico R, Luppi M, Ferrari A et al. Performance os tests for latent tuberculosis in diferent groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009; 136: 198-204.
22. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latente tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2011; 17: 306-314.
23. Lindemann M, Dioury Y, Beckebaum S, Cicinnati VR, Gerken G, Broelsch CE, Wrighton-Smith P, Grosse-Wilde H. Diagnosis of tuberculosis infection in patients awaiting liver transplantation. *Hum Immunol.* 2009; 70: 24-28.
24. Lyu J, Lee S, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2011; 17: 963-968.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep.* Jun 9 2000; 49 (RR-6): 1-54.

26. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standart therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 670-676.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR*. 2011 Dec 9;60(48):1650-3.
28. Pérez-Camacho I, Rivero-Juaréz A, Kindelán JM, Rivero A. Present-day treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (Supl 1): 41-46.
29. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010; 15: 603-622.
30. Centers for Disease Control And Prevention (CDC); American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR*. Aug 8 2003; 52(31): 735-9.
31. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284p. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1527](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527). Acessado em 20/05/2012.
32. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a metanalysis. *Chest* 1991; 99: 465-471.
33. Lobue P, Moser K, Menzies D. Use of Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection in a Public Health Clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 443-447.
34. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Toxic Hepatitis with Isoniazid and Rifampin: A Meta-analysis. *JAMA* 1999; 281: 1014-1018.
35. Fabrega E, Sampedro B, Cabezas J, Casafont F, Mieses MA, Moraleja I, Crespo J, Pons-Romero F. Chemoprophylaxis with isoniazid in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2012; 18: 1110-1117.
36. Stucchi RSB, Boin IFSF, Angerami RN, Zanaga L, Ataide EC, Udo EY. Is isoniazid safe for liver transplant candidates with latent tuberculosis? *Transplant Proc* 2012; 44: 2406-2410.

#### **4 NOTA EXPLICATIVA:**

De acordo com o Regulamento do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (PG-CASA), a critério do orientador e do estudante, o trabalho final de Mestrado poderá ser apresentado sob a forma de um volume contendo:

I - Título;

II - Antecedentes científicos;

III - Justificativa e objetivos;

IV - Detalhamento da metodologia;

V - Um artigo científico, escrito de acordo com as normas de uma determinada revista científica de reconhecida qualidade na área, a partir de listagem definida pelo Colegiado do Programa, e estar em condições de ser submetido à mesma para publicação;

VI – Considerações finais.

Dessa maneira, apresento a seguir o artigo a ser enviado, após tradução para a língua inglesa, para a revista *Liver Transplantation* – Qualis A2.

## 5 ARTIGO CIENTÍFICO

### Título:

Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis* em Transplante de Fígado: Experiência de um centro brasileiro

*“Latent tuberculosis infection in liver transplantation: a single Brazilian center experience”<sup>1</sup>*

### Autores:

1. Isabela Dias Lauer – [belalauar@yahoo.com.br](mailto:belalauar@yahoo.com.br) - School of Medicine - Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brasil.
2. Luciana Costa Faria – [lucostafaria@hotmail.com.br](mailto:lucostafaria@hotmail.com.br) – School of Medicine – Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brasil.
3. Wanessa Trindade Clemente – [wanclemente@yahoo.com.br](mailto:wanclemente@yahoo.com.br) – School of Medicine – Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, Brasil.

**Palavras chave:** tuberculose latente, transplante hepático, tratamento preventivo, profilaxia, teste tuberculínico

**Key words:** latent tuberculosis, liver transplantation, preventive treatment, chemoprophylaxis, tuberculin skin test

---

<sup>1</sup> Lista de abreviaturas e siglas: CHC = carcinoma hepatocelular; Child = Child-Turcotte-Pugh; HC-UFGM = Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ILTB = Infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis*; MELD = Model For End-Stage Liver Disease; *M. tuberculosis* = *Mycobacterium tuberculosis*; RNI = razão normalizada internacional do tempo de protrombina; TB = Tuberculose; TH = Transplante hepático; TT = Teste tuberculínico.

### Resumo

Pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos apresentam risco de adoecimento por tuberculose (TB) e mortalidade associada maior que a população geral. A maioria dos casos de TB pós-transplante decorre da reativação de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). No transplante hepático, o tratamento da ILTB é mais difícil pelo potencial hepatotóxico dos medicamentos. O Brasil apresenta um contexto particular, com sobreposição entre área endêmica de TB e elevado número de transplantes. O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência da ILTB, diagnosticada pelo teste tuberculínico (TT), características clínicas e laboratoriais relacionadas, e a instituição do tratamento preventivo em pacientes transplantados de fígado. Foi realizada análise retrospectiva dos prontuários de pacientes transplantados entre janeiro de 2005 e dezembro de 2012. Houve 429 transplantes hepáticos de pacientes elegíveis para a análise. Observamos que 49,7% foram submetidos ao TT pré-transplante. O TT foi positivo em 16,4% deles, sendo que a presença de contato prévio com pacientes portadores de TB e a classificação de *Child-Turcotte-Pugh* (*Child*) A, quando comparada a *Child* C, apresentaram associação com a positividade. O tratamento da ILTB foi prescrito para 34,3% dos pacientes com resultado positivo, e mantido por seis meses ou mais em 25% desses pacientes. Em nosso estudo observamos prevalência menor que a esperada de ILTB, provavelmente em função das limitações do TT para rastreamento de pacientes com função hepática comprometida. O tratamento de ILTB é difícil nesses pacientes com função hepática frágil. É necessário melhorar o diagnóstico e tratamento de ILTB, tendo em vista ser a TB doença de elevada morbi-mortalidade em população extremamente vulnerável.

Palavras-chave: Tuberculose latente, *Mycobacterium tuberculosis*, transplante de fígado.

### Abstract

Patients undergoing solid organ transplantation are at higher risk for tuberculosis (TB) than the general population with also increased mortality. Most cases of post-transplant TB arises from reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection (LTBI). In liver transplantation (LT), treatment of LTBI is even more difficult because of hepatotoxicity associated with the drugs used. Brazil presents a particular context, with overlap between TB endemic area and elevated number of transplants. The aim of this study was to evaluate the prevalence of LTBI, diagnosed by tuberculin skin test (TST), clinical and laboratory factors associated, and the institution of preventive therapy in liver transplant recipients. A retrospective analysis of medical records from patients who underwent liver transplantation between January 2005 and December 2012 was performed. There were 429 liver transplant patients eligible for analysis and 49.7% underwent TST pretransplant. The TST was positive in 16.4% of them, and the presence of previous contact with TB patients and Child-Turcotte-Pugh (*Child*) A classification, when compared with *Child* C, were associated with positivity. Treatment of LTBI was prescribed to 34.3% of the patients with a positive result, and the preventive therapy was maintained for six months or more in 25% of these patients. In our study, we observed a lower prevalence of LTBI than expected, probably due to limitations of the TST for tracking patients with impaired hepatic function. Treatment of LTBI is difficult in these patients with impaired liver function. It is necessary to improve the diagnostic methods and treatment of LTBI since TB is a disease with high morbidity and mortality in extremely vulnerable population.

Keywords: Latent tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, liver transplantation.

## Introdução

A Organização Mundial de Saúde estima que um terço da população mundial esteja infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (1). No entanto, apenas uma parcela, aproximadamente 5 a 20%, desenvolverá doença ativa em algum momento ao longo da vida (1,2). O risco estimado de apresentar tuberculose (TB) é 36 a 74 vezes maior em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, com letalidade associada variando de 10 a 40%, até 10 vezes maior, quando comparamos com a população geral (3,4).

A reativação de infecção latente por *M. tuberculosis* (ILTB) é responsável pela maioria dos casos de TB pós-transplante (5,6,7). Até o momento, não existe um exame padrão-ouro para diagnosticar a ILTB, sendo assim, o diagnóstico permanece um desafio. A detecção de resposta imune celular contra antígenos do *M. tuberculosis* é a forma mais utilizada para avaliar a presença de ILTB. A Sociedade Americana de Transplantes recomenda a realização de teste tuberculínico (TT) para todos os candidatos a TOS, independentemente da história prévia de vacinação com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) (7,8). Além disso, está recomendado realizar avaliação cuidadosa da história clínica do paciente à procura de exposições prévias ao *M. tuberculosis* (domiciliar, profissional ou nosocomial), relatos de passado de TB ou ILTB, observando os detalhes sobre o tratamento prévio (esquema terapêutico e duração) e avaliação radiológica à procura de sequelas de doença que possam funcionar como focos latentes (8,9,10).

De maneira geral, para prevenir o adoecimento, está indicado o tratamento da ILTB tão logo seja identificada (3). No entanto, para pacientes submetidos ao transplante hepático (TH), o tratamento preventivo da ILTB pode ser particularmente complicado em função da potencial hepatotoxicidade dos fármacos habitualmente utilizados, sendo recomendado postergar o início para o período pós-transplante (11). O uso de isoniazida durante seis a nove meses é o tratamento de escolha da ILTB (11,12).

O Brasil apresenta um contexto epidemiológico particular, com sobreposição entre área endêmica de TB e elevado número absoluto de transplantes realizados. O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é responsável pela maioria dos TH realizados no estado (13,14). O objetivo principal deste trabalho foi determinar a prevalência de tuberculose latente, diagnosticada pelo teste tuberculínico, nos pacientes submetidos ao TH, no HC-UFMG, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2012. Os objetivos secundários foram a investigação da associação entre a ILTB e características clínicas, epidemiológicas e resultados de exames laboratoriais dos pacientes, além de avaliar a frequência de utilização e a tolerância ao tratamento preventivo da ILTB.

## Pacientes e métodos

Pacientes submetidos ao TH, no HC-UFMG, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2012, foram selecionados para o estudo. Foram excluídos aqueles com idade menor que 18 anos e os que necessitaram de transplante na ausência de cirrose hepática. O trabalho foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

### *Coleta de dados*

Os dados registrados em prontuário eletrônico, elaborado pelo Grupo de Transplantes do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC-UFMG, foram analisados de maneira retrospectiva. Foi avaliada a realização do TT no período pré-transplante para todos os pacientes transplantados com registro da data e resultado do exame. O TT foi considerado positivo caso apresentasse induração maior ou igual a cinco milímetros, entre 48 e 72 horas após a aplicação intradérmica de 2U de Derivado Protéico Purificado (PPD - RT 23).

Para aqueles que realizaram o TT, foram colhidas as seguintes informações: data do transplante, sexo, idade na data do transplante, etiologia da cirrose hepática, dosagens séricas de albumina, creatinina, sódio, bilirrubinas, hemoglobina e a razão normalizada internacional do tempo de protrombina (RNI) – todos exames realizados na data mais próxima à da realização do TT, no período pré-transplante. Realizou-se a classificação de *Child-Turcotte-Pugh (Child)* utilizando a dosagem sérica de albumina, bilirrubina e RNI, e os dados clínicos mais próximos à realização dos exames. Os resultados das dosagens séricas de creatinina, bilirrubina total e sódio e o valor do RNI foram utilizados para o cálculo do escore de *Model For End-Stage Liver Disease (MELD)* e *MELD-Na*.

Além dos dados acima descritos, foram coletadas informações registradas em prontuário sobre diagnóstico e tratamento prévios para TB, contato conhecido com pacientes portadores de TB (epidemiologia positiva), e diagnóstico de TB após o transplante.

O tratamento de ILTB com isoniazida 5-10mg/kg/dia, com dose máxima de 300mg/dia, passou a ser indicado sistematicamente no grupo responsável por TH no HC-UFMG, a partir de julho de 2010. A medicação é iniciada no período pós-transplante, após estabilização de enzimas hepáticas, com duração prevista de seis meses.

Foram coletados dados dos pacientes que receberam prescrição de isoniazida - data de início e término da mesma, dose utilizada, necessidade de interrupção por eventos adversos,



incluindo suspeita de hepatotoxicidade, e dosagens de enzimas hepáticas após o início da medicação.

A ocorrência de óbito após o transplante também foi avaliada, com registro da data do óbito. Observados os óbitos ocorridos até 30/11/2013.

### *Análise estatística*

Os resultados foram analisados com o programa estatístico SPSS 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Foi realizada inicialmente a análise descritiva, utilizando frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas. As variáveis foram comparadas entre os grupos com ou sem ILTB, utilizando-se o teste *t* de *Student* para variáveis contínuas com distribuição normal, o teste de *Mann-Whitney* para variáveis contínuas com distribuição não-normal e os testes quiquadrado e exato de *Fisher* para comparar variáveis categóricas. Foi realizado modelo de regressão logística na análise multivariada com inclusão de variáveis que apresentassem *p* valor < 0,20 na análise univariada.

Para a análise de sobrevida pós-transplante, utilizou-se a curva *Kaplan-Meier* e teste de *Log-Rank* para comparação dos pacientes com e sem ILTB.

Para todas as análises estatísticas foi considerado significativo um *p* valor < 0,05.

## **Resultados**

### *Amostra*

No período de janeiro de 2005 a dezembro de 2012, foram realizados 497 transplantes de fígado no HC-UFMG. Foram excluídos do estudo 48 pacientes com menos de 18 anos, e 20 pacientes sem cirrose hepática. Foram então incluídos 429 pacientes, tendo o TT sido realizado antes do transplante em 213 desses (49,7%) (Figura 1).

Análise histórica registra o aumento progressivo na realização do teste. Em 2005, aproximadamente 7% dos pacientes transplantados foram submetidos ao exame no período pré-transplante. Em 2012, em torno de 96,4% dos pacientes realizaram o rastreamento para tuberculose latente (Figura 2).

Dentre os pacientes transplantados que realizaram o TT, no período pré-transplante, o exame foi negativo em 178 (83,6%) e positivo em 35 (16,4%). Foram analisados os dados

clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, registrados em prontuário desses 213 pacientes, também relativos ao período pré-transplante.

#### *Características clínico-laboratoriais dos pacientes*

A idade dos pacientes variou de 18,4 a 74 anos, com média de 53,2 (DP  $\pm$  11,0) anos, e mediana de 54,9 anos. Houve predominância do sexo masculino (153 pacientes - 71,8%). A reatividade ao TT foi semelhante entre pacientes do sexo masculino (16,3%) e feminino (16,7%) (Tabela 1).

A história prévia de contato com pacientes com TB, que foi considerada como epidemiologia positiva, esteve presente em 18 (8,5%) pacientes. Não houve associação significativa entre a epidemiologia positiva e a reatividade ao TT ( $p = 0,09$ ), em análise univariada. (Tabela 1).

Dois pacientes apresentaram TB previamente, sendo um em 1967 (45 anos antes do transplante), e outro em 1973 (39 anos antes). Nenhum dos dois se recordava de qual havia sido o esquema utilizado no tratamento.

As etiologias mais frequentes para a cirrose hepática dos pacientes foram a infecção por vírus da hepatite B e C (68 casos – 31,9%) e a cirrose etanólica (64 casos – 30%). Os demais casos corresponderam a cirrose com origem criptogênica, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária, cirrose biliar primária, colangiopatia autoimune, entre outros. (Tabela 1)

Os pacientes com diagnósticos de cirrose autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e colangiopatia autoimune apresentaram frequência significativamente menor de TT positivo que os pacientes com outros diagnósticos ( $p = 0,01$ ). (Tabela 1)

Quarenta e um pacientes (19,2%) tiveram diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) associado. Dentre esses, 11 apresentaram TT positivo pré-transplante. Observou-se frequência significativamente maior de TT positivo nos pacientes com CHC (26,8%) em relação àqueles sem CHC associado (14%) ( $p = 0,046$ ). (Tabela 1). Entre os pacientes com CHC houve predominância de MELD menor que 20 (97,6%), tendo apenas um paciente apresentado MELD maior, ou igual a 20. Em relação à classificação *Child*, 23 (56,1%) pacientes foram categorizados como *Child A*, 15 (36,6%) como *Child B* e 3 (7,3%) como *Child C*.

Em relação aos parâmetros laboratoriais avaliados, os valores médios observados foram: albumina = 3,14 (DP  $\pm$  0,6) g/dl; RNI = 1,62 (DP  $\pm$  0,43); bilirrubina total = 4,33 (DP

$\pm 5,96$ ) mg/dl; creatinina = 0,99 (DP  $\pm 0,62$ ) mg/dl; hemoglobina = 12,22 (DP  $\pm 1,85$ ) g/dl; sódio = 137,67 (DP  $\pm 4,73$ ) mEq/l. (Tabela 2)

Houve diferença significativa entre o valor do sódio sérico observado nos pacientes com TT positivo e naqueles com TT negativo ( $p = 0,04$ ). Pacientes com TT positivo apresentaram dosagem sérica de sódio mais elevada do que aqueles com TT negativo (139,5 *versus* 137,3 mEq/l, respectivamente). Para os outros parâmetros laboratoriais não foi observada diferença significativa (Tabela 2).

O MELD calculado variou de 6 a 34, com mediana de 16 e média de 16,4. Quando calculado o MELD-Na, houve variação de 7 a 35, com mediana de 18 e média de 18,2. Em relação à classificação de *Child*, observamos que 18,3% dos pacientes foram categorizados como *Child A*, 50,2% como *Child B* e 31,5% como *Child C*. Não houve associação entre o valor do escore MELD e da classificação de *Child* com a positividade no TT ( $p = 0,22$  e  $p = 0,14$ , respectivamente), mas quando analisamos o escore MELD-Na, houve associação significativa entre valores mais baixos de MELD-Na e o resultado positivo do TT (MELD-Na médio de 16,51 entre positivos *versus* 18,47 entre negativos, com valor de  $p = 0,045$ ) (Tabela 2).

Na análise multivariada por regressão logística, sete variáveis foram incluídas (idade, presença de CHC, *Child*, MELD-Na, epidemiologia positiva, dosagem de sódio e de albumina). Observou-se associação significativa entre a epidemiologia positiva para TB e o resultado positivo do TT ( $p < 0,01$ ; OR = 6,66; 95% IC: 3,17-14,08). Além disso, pacientes que foram classificados como *Child A* também apresentavam mais chance de resultado positivo, quando comparados àqueles classificados como *Child C* ( $p = 0,03$ ; OR = 3,18; 95% IC: 1,14-8,89).

### *Sobrevida*

Entre os pacientes que faleceram, a sobrevida pós-transplante apresentou mediana de 17 dias. Na análise por percentis, 75% dos pacientes faleceram antes de 63 dias pós-transplante.

Não houve diferença significativa entre a sobrevida no pós-transplante entre os pacientes com resultado positivo ou negativo no TT (*Log-rank*  $p=0,44$ ) (Figura 3).

### *Tratamento da ILTB no período pós-transplante*

Entre os 35 pacientes que apresentavam TT positivo antes do TH, cinco (14,3%) evoluíram a óbito na mesma internação do transplante. Dentre os 30 pacientes restantes, com boa evolução no período pós-transplante imediato, isoniazida foi prescrita para 12 (40%). O tempo entre o transplante e o início do medicamento variou de oito a 56 dias, com média de 18,5 dias, e mediana de 11 dias. Dentre os 18 que não receberam, nove foram submetidos ao transplante antes de julho de 2010, e nove após essa data.

Dentre os 12 pacientes que iniciaram o uso de isoniazida após 2010, três (25%) utilizaram por tempo maior ou igual a seis meses, variando entre 180 e 232 dias. Nove (75%) pacientes não completaram o tempo mínimo de tratamento da ITBL. A suspensão da medicação foi motivada por alterações de enzimas hepáticas em dois pacientes que usaram por 57 e 80 dias respectivamente, e por piora clínica, com polisserosite, em um paciente, que usou isoniazida por 93 dias. Em seis pacientes a suspensão ocorreu sem justificativa, com média de tempo de uso de 143 dias, variando de 112 a 171 dias.

Não houve casos de TB entre os pacientes avaliados e submetidos ao TT pré-transplante, durante o período de acompanhamento.

### **Discussão**

Pacientes transplantados de fígado apresentam maior risco de TB no período pós-transplante com elevada letalidade associada. A prevalência de TB nesse grupo chega a ser 18 vezes maior que na população geral, com prevalência maior nos centros transplantadores em regiões de alta endemicidade (15). Tendo em vista ser a reativação do *M. tuberculosis* no receptor o principal mecanismo de adoecimento após o transplante, é recomendado que se faça o rastreamento dos candidatos e instituição de tratamento preventivo nos casos em que a ILTB é constatada (5,8).

Embora seja recomendada pela Sociedade Americana de Transplantes (7), a realização do TT no período pré-transplante, para diagnóstico de ILTB, é bastante variável nos diversos centros transplantadores de fígado. De maneira geral, a realização do TT varia de 36% até 100% dos pacientes no período pré-transplante (15,16,17,18,19). No presente estudo, o TT foi realizado em 49,7% dos pacientes. Todavia, observou-se um aumento progressivo na realização do teste com o passar dos anos, chegando a realização do TT em 96% dos

pacientes em 2012, demonstrando maior adesão à recomendação de rastreamento da ILTB (Figura 2).

Em nossa casuística a positividade no TT foi de 16,4%, menor que o valor estimado pela Organização Mundial de Saúde de 30% de infectados (1). A prevalência de ILTB e, conseqüentemente, a proporção de positividade no TT são influenciadas pela incidência de TB em determinada população. Em centros transplantadores dos Estados Unidos da América e Alemanha, locais de baixa endemicidade da doença, foi observada positividade no TT em 6 e 13% dos pacientes, respectivamente (17,20). Outros estudos também realizados de maneira retrospectiva, em locais de incidência mais próxima a do Brasil, mostraram oscilações de positividade entre 24 e 37%, incluindo estudos realizados na Espanha e Arábia Saudita (9,21,22). Um outro estudo demonstrou positividade em 46,3% dos pacientes, entretanto a avaliação foi prospectiva com maior ênfase nos pacientes que apresentavam outros fatores de risco para ILTB (23).

No Brasil, um estudo realizado no estado do Rio de Janeiro observou 30% de positividade ao TT, valor bem superior ao que encontramos (18). Outro estudo brasileiro, realizado no estado de São Paulo, observou positividade em 17,2%, contudo utilizou 10 milímetros como ponto de corte para considerar positivo o TT (16). Todos os outros estudos descritos utilizaram valor de corte de cinco milímetros. A incidência da doença no Brasil não é uniforme entre os estados e, embora tenha apresentado tendência à queda ao longo dos últimos anos, ainda se mantém elevada em alguns locais. De maneira geral, observamos que o coeficiente de incidência em Minas Gerais é menor que o dos estados do Rio de Janeiro e São Paulo, o que ajuda explicar a menor prevalência de ILTB no nosso trabalho, comparado aos trabalhos realizados nesses outros estados (2,24) (Tabela 3).

A identificação de ILTB através do TT tem limitações, com ocorrência de resultados falso-negativos, por deficiências na resposta imune, a exemplo do que acontece na doença hepática avançada (23,25). No presente estudo, a chance de diagnóstico de ILTB entre pacientes com doença hepática mais avançada foi menor do que entre pacientes com melhores condições (*Child C* x *Child A*). Outro estudo já havia encontrado associação entre TT negativo e MELD maior que 18 e o escore de *Child C* em relação a *Child A*, sugerindo que o TT não é um bom exame para diagnóstico de ILTB em pacientes com doença hepática mais avançada (23). Em nossa análise, apesar de haver proporcionalmente mais pacientes com TT positivo entre aqueles com MELD menor que 20 (17,5%) do que entre os pacientes com MELD maior ou igual a 20 (13,2%), não foi encontrada associação significativa ( $p = 0,46$ ).

Na análise univariada, observou-se associação significativa somente entre a

positividade no TT e a dosagem sérica de sódio. A avaliação do escore MELD-*Na* também mostrou associação, provavelmente secundária à variável sódio, uma vez que a diferença não foi encontrada quando avaliamos o escore MELD sem o sódio. O sódio sérico baixo é um fator prognóstico desfavorável para pacientes portadores de doenças hepáticas (26,27). No entanto, no nosso conhecimento ainda não havia sido encontrada associação entre a dosagem sérica do sódio e positividade no TT em outros estudos.

No grupo de pacientes transplantados por doenças hepáticas autoimunes (hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e colangiopatia autoimune), observou-se menor frequência de TT positivo. A doença de base em alguns desses pacientes pode associar-se ao uso prolongado de imunossupressores, que é um fator bem estabelecido de aumento de resultados falso-negativos no TT (28). Estudos anteriores, realizados na Turquia e Estados Unidos da América, demonstraram associação entre TT positivo e a presença de hepatites virais (17, 29). Em nossa análise, essa associação não foi observada.

Entre os pacientes do presente estudo, aqueles com TT positivo tinham mais chance de ter carcinoma hepatocelular (CHC) do que aqueles com TT negativo. Ao analisar as características dos pacientes com CHC, observamos predominância de MELD menor que 20 (97,6%), tendo apenas um paciente MELD maior ou igual a 20. Com relação à classificação *Child*, havia mais pacientes classificados como *Child A* e menos como *Child C*, entre aqueles com CHC, do que na amostra como um todo: 56,1% *versus* 18,3% dos pacientes classificados como *Child A*, e 7,3% *versus* 31,5% como *Child C*. A presença de doença hepática menos avançada nesse grupo pode estar contribuindo para melhor resposta ao TT, com maior chance de positividade. Outro estudo também constatou que os pacientes com CHC eram mais frequentes entre aqueles com TT positivo (32%) do que com TT negativo (17,7%), porém sem significância ( $p = 0,07$ ) (17).

Observou-se associação entre a epidemiologia positiva para TB e a positividade do TT na análise multivariada. É importante ressaltar que não foram encontrados dados relativos a contato prévio com pacientes com TB em 17,8% dos candidatos. Surpreende a pouca importância dada a este item na entrevista pré-transplante, tendo em vista que a história epidemiológica positiva, como, por exemplo, contato domiciliar ou ocupacional com um bacilífero, está associada a risco elevado de desenvolver TB, independentemente do resultado do TT (5), especialmente em casos de contato recente (30,31,32).

De maneira geral, para outros tipos de transplantes de órgãos sólidos, o tratamento da ILTB deve ser realizado antes do procedimento, em função da ausência de imunossupressores nessa fase, uma vez que a interação desses fármacos com os medicamentos anti-tuberculose

pode ser problemática, aumentando o risco de rejeição e de suspensão da medicação (29). No entanto, no caso específico do TH, a maioria dos especialistas recomenda retardar o início do tratamento até o período pós-transplante, quando a função do enxerto estiver estável (5). Essa diferença de recomendação decorre do potencial hepatotóxico dos fármacos, que poderia ocasionar descompensação dos pacientes em lista de espera, sem disponibilidade de órgãos para transplante (3, 5, 11). Caso os pacientes apresentem cirrose compensada, a terapia preventiva poderia se iniciar no período pré-transplante, com monitoramento rigoroso para eventuais toxicidades (33).

Embora o tratamento da ILTB seja recomendado pela Sociedade Americana de Transplantes (7) e pelo Ministério da Saúde no Brasil (34), na prática, a prescrição é bem variável. A prescrição da medicação para tratamento da ILTB, em outros estudos retrospectivos, chega a variar de 18% a 100%, passando por percentuais de 29,6 e 60% dos pacientes com TT positivo (9,17,21,35). A maioria dos grupos que optou pela prescrição do tratamento preventivo, o fez no período pós-transplante. No entanto, apesar de o risco de hepatotoxicidade existir com o uso de isoniazida, alguns grupos fazem o tratamento da ILTB no período pré-transplante (16).

Entre os 35 pacientes no presente estudo que apresentavam TT positivo, com indicação de tratamento preventivo, a isoniazida foi prescrita apenas para 12 (34%), sempre no período pós-transplante. Todos eles foram transplantados após julho de 2010, momento em que a equipe definiu que seria prescrito isoniazida por seis meses para os pacientes com TT positivo.

Quando analisamos os motivos para não ter ocorrido prescrição de terapia preventiva em 23 pacientes, observamos que cinco deles faleceram na mesma internação do transplante, possivelmente por complicações no pós-operatório, sem oportunidade de prescrição. Nove pacientes que não receberam a medicação foram transplantados após julho de 2010, quando já se indicava o tratamento de ILTB no grupo, mas seis mantiveram as enzimas hepáticas elevadas ou flutuantes, impossibilitando o início da isoniazida, uma vez que a estabilidade clínica e da função do enxerto são condições desejáveis para iniciar a mesma (5,29). Observa-se que, embora o grupo tenha se adequado às orientações internacionais, quando optou por iniciar o tratamento da ILTB, houve dificuldades práticas para se iniciar a medicação, em função das particularidades desses pacientes.

Em três pacientes a função hepática estava estável, contudo a medicação não foi prescrita. Um desses três pacientes foi transplantado em 2010, e o resultado do TT foi menor que 10 milímetros. A recomendação de terapia preventiva no Brasil anteriormente se

restringia a pacientes com TT maior que 10 milímetros (36,37). Já para os outros dois pacientes, não encontramos explicação para a ausência de prescrição do tratamento de ILTB.

Quando analisamos a duração do tratamento da ILTB e a tolerância dos pacientes à isoniazida, observamos que apenas três (25%) dos pacientes para os quais a medicação foi prescrita, fizeram uso por seis meses ou mais. Os pacientes candidatos e submetidos a TH têm maior chance de interromper a medicação, quando comparados a transplantados de outros órgãos (38).

As taxas de suspensão da medicação em candidatos e transplantados de fígado são bastante variáveis, sendo, na maioria das vezes, motivada por elevações das enzimas hepáticas. No entanto, essas alterações têm várias possíveis etiologias: rejeição aguda, infecções (incluindo citomegalovírus, reativação viral), complicações cirúrgicas, além de toxicidade relacionada a outros fármacos (9,21). Entre os pacientes que foram tratados no nosso grupo, dois (16,6%) tiveram a medicação suspensa por elevação de transaminases. Embora não tenha se confirmado a hepatotoxicidade relacionada à medicação - em um caso a biópsia hepática mostrou recidiva de hepatite viral C, e em outro, a elevação de enzimas foi secundária a colestase mecânica - o medicamento não foi reiniciado. Um terceiro paciente teve a medicação suspensa por apresentar piora do quadro geral com polisserosite. Para os outros seis pacientes, embora não houvesse justificativa, a medicação foi suspensa antes de seis meses.

A eficácia do tratamento da ILTB na prevenção do adoecimento por TB varia conforme o tempo de uso da medicação (34,39). Grande estudo foi conduzido na década de 1970 para avaliar a eficácia do uso de isoniazida por 12, 24 ou 52 semanas, na prevenção de adoecimento por TB, e avaliou 28.000 pacientes com TT positivo e alterações fibróticas na radiografia de tórax. Entre aqueles que completaram e aderiram bem ao tratamento, foi observada redução nas taxas de TB em 30%, 69% e 93%, respectivamente (40). A análise de custo-efetividade ao final da pesquisa determinou que o uso por 24 semanas era superior ao uso por 12 ou 52 semanas, passando-se a recomendar a profilaxia por seis meses a partir de então (41). Posteriormente, a revisão desses mesmos dados aliada a outros novos estudos concluíram que a duração ótima da terapia seria de nove a dez meses. Baseada nessa nova recomendação, a Sociedade Torácica Americana e o Centro de Controle de Doenças passaram a sugerir o uso de isoniazida por nove meses para tratamento de ILTB e prevenção de adoecimento (12). O Ministério da Saúde do Brasil recomenda o uso por período mínimo de seis meses (34).



Dessa forma, embora não tenhamos observado casos de TB no grupo de pacientes analisados, a redução sem justificativa do tempo de uso de isoniazida para menos de seis meses, observada em seis pacientes (50%), pode ser considerada grave inadequação às recomendações de prevenção de TB em pacientes com ILTB. Após análise mais cuidadosa, notamos que o tempo de uso de isoniazida nesses seis pacientes chegou bem próximo aos seis meses (média de 143 dias). Provavelmente, considerou-se como data de início a data do transplante, uma vez que as suspensões, de maneira geral, ocorreram seis meses após o transplante.

Analisando a importância do rastreamento e tratamento de ILTB para os pacientes submetidos a TH, o mesmo estudo coorte multicêntrico espanhol citado anteriormente, com 4.388 pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, incluindo 1.507 TH, observou maior incidência de TB entre pacientes com TT positivo (864 casos/100.000 pacientes), quando comparados com TT negativo (190 casos/100.000 pacientes), embora sem associação significativa (RR 4,21; 95% IC, 0,84-20,41) (35). Somente 0,9% dos pacientes com TT positivo desenvolveu TB, e 0,2% daqueles com TT negativo (35). Importante ressaltar que entre os pacientes que tiveram TB, o TT não foi realizado em 71,4% (35). Os autores mantiveram a recomendação de rastreamento e tratamento de ILTB, argumentando que a ausência de relação (TT positivo e adoecimento) pode ter sido em função de pequeno poder estatístico da amostra (35).

Tendo em vista que nossa população é ainda menor, não é possível descartar a importância do rastreamento e do tratamento da ILTB, de maneira adequada, para os pacientes na nossa realidade. É possível que não tenhamos observado casos de TB, a despeito da realização ou não de tratamento de ILTB nos nossos pacientes, devido ao tamanho insuficiente da amostra.

Em revisão sistemática que avaliou a incidência de TB, para pacientes com TT positivo, que receberam ou não isoniazida, não foi observada diferença significativa ( $p=0,08$ ) (15). No entanto, quando avaliada incidência da doença em candidatos ao TH, com qualquer fator de risco para infecção latente pelo *M. tuberculosis* (TT positivo ou história clínica ou alterações radiológicas compatíveis), que receberam ou não o tratamento da ILTB com isoniazida, observou-se redução significativa na incidência de TB para aqueles que receberam a medicação por seis meses ou mais ( $p=0,02$ ) (15). Fica demonstrado, então, que a eficácia do tratamento da ILTB é maior quando consideramos não só a resposta imunológica, mas também outros fatores associados ao maior risco de ILTB.

Considerando-se a ausência de exame padrão-ouro para diagnosticar ILTB, a baixa positividade ao TT observada no presente estudo, juntamente com as evidências de pior desempenho do teste em pacientes com função hepática mais comprometida, é necessário adotar outros critérios para indicar o tratamento da ILTB para pacientes submetidos ao TH. O tratamento de ILTB é essencial não só para os pacientes com TT positivo como também para pacientes com história de TB tratada incorretamente, história de contato direto com paciente com TB e presença de lesões residuais na radiografia de tórax (5,7). Estão sob risco ainda maior, os pacientes com conversão recente do TT (paciente tinha resultado negativo e passa a apresentar TT positivo), contato direto recente com bacilífero e presença de imunossupressão mais intensa (como na necessidade de tratar episódios de rejeição) (5,11,42). O presente estudo também constatou a dificuldade para iniciar e completar o tratamento da ILTB com isoniazida, em função da hepatotoxicidade relacionada. É desejável a contribuição de mais pesquisas com medicações alternativas para tratamento de ILTB, de forma a possibilitar o tratamento com mais segurança, inclusive no período pré-transplante, reduzindo o risco de suspensão do fármaco secundária a alterações da função hepática.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Global tuberculosis report 2013. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1). Acessado em 05/02/2014.
2. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. - Volume 44 - nº 02 - 2014 Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/10/Boletim-Tuberculose-2014.pdf>. Acessado em 27/04/2014.
3. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (4): 581-587.
4. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998; 27 (5): 1266-77.
5. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(9): 1276-84.
6. Subramanian A, Morris M.I. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013; 13: 68-76.
7. Mycobacterium tuberculosis. *Am J Transpl*. 2004; 4 (Suppl 10): 37-41.
8. Subramanian A, Morris M.I. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9 (suppl 4): S57-S62.
9. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, Gonzalez J, Navasa M, Rimola, A. *Transplantation* 2002; 74: 1381-1386.
10. Lyu J, Lee S, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2011; 17: 963-968.
11. Doblaz A, Alcaide F, Benito N, Gurgui M, Torre-Cisneros J. Tuberculosis in solid organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 (Suppl 2):34-9.
12. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. Jun 9; 49 (RR-6):1-51, 2000.
13. Governo do estado de Minas Gerais - MG transplantes. Epidemiologia e estatística de notificação, distribuição e transplantes de órgãos e tecidos em Minas Gerais. Janeiro a dezembro de 2012. P 1-46. Disponível em: <http://www.fhemig.mg.gov.br/pt/mg-transplantes/consulte-numeros>. Acessado em 19/06/2014.

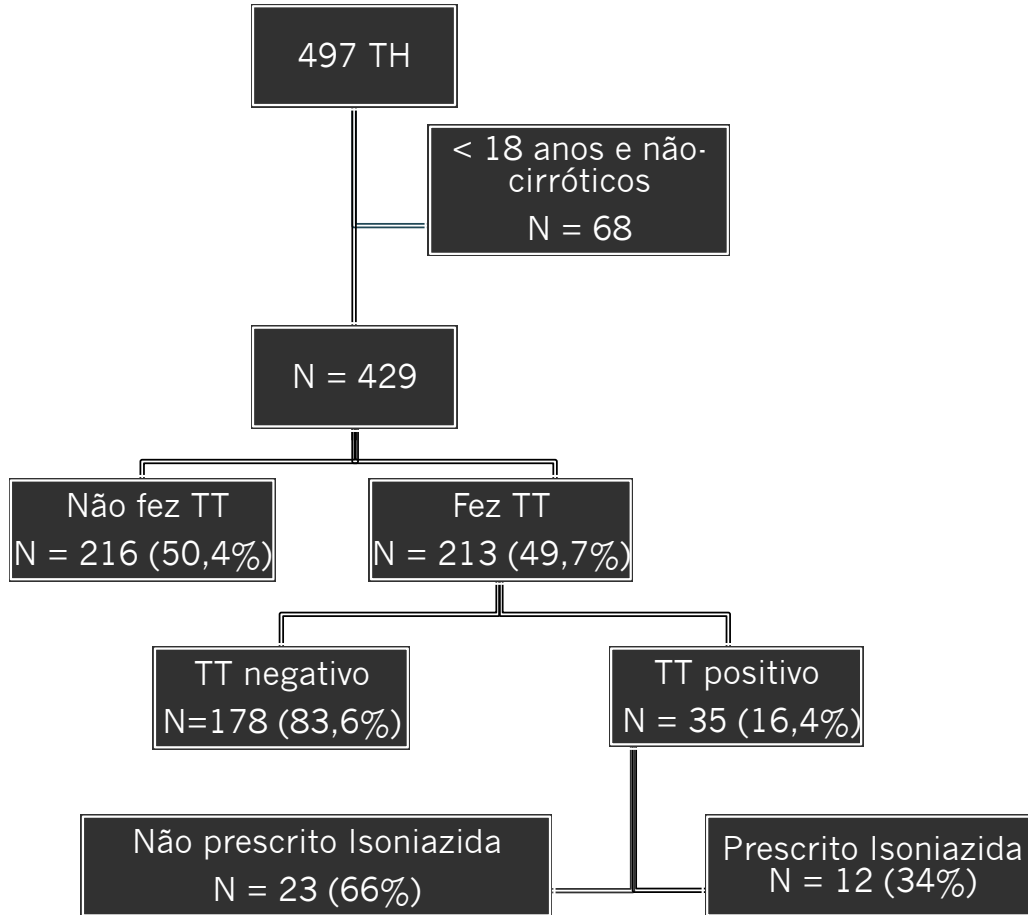
14. Governo do estado de Minas Gerais. MG transplantes. Epidemiologia e estatística de notificação, distribuição e transplantes de órgãos e tecidos em Minas Gerais. Janeiro a dezembro de 2013. p 1-48. Disponível em: <http://www.fhemig.mg.gov.br/pt/mg-transplantes/consulte-numeros>. Acessado em 19/06/2014.
15. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl.* 2009;15(8):894-906.
16. Stucchi RS, Boin IF, Angerami RN, Zanaga L, Ataide EC, Udo EY. Is isoniazid safe for liver transplant candidates with latent tuberculosis? *Transplant Proc.* 2012;44(8):2406-10.
17. Jafri SM, Singal AG, Kaul D, Fontana RJ. Detection and management of latent tuberculosis in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2011; 17(3): 306-14.
18. Agoglia L, Balbi E, Halpern M, Roma J, Carius L, Martinho JM, et al. Tuberculosis in liver transplant recipients: prophylaxis in an endemic area. *Transplant Proc.* 2011; 43(1): 199-202.
19. Chaparro SV, Montoya JG, Keeffe EB, Rhee JT, Small PM. Risk of tuberculosis in tuberculin skin test-positive liver transplant patients. *Clin Infect Dis.* 1999; 29(1): 207-8.
20. Lindemann M, Dioury Y, Beckebaum S, Cicinnati VR, Gerken G, Broelsch CE, et al. Diagnosis of tuberculosis infection in patients awaiting liver transplantation. *Hum Immunol.* 2009; 70 (1): 24-8.
21. Fábrega E, Sampedro B, Cabezas J, Casafont F, Mieses M, Moraleja I, et al. Chemoprophylaxis with isoniazid in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2012;18(9):1110-7.
22. Al-Moamary MS, Al-Baz S, Alothman A et al. Does tuberculin skin test predict tuberculosis in patients with end-stage liver disease? *Saudi Med J.* 2003; 24(11): 1269-70.
23. Casas S, Muñoz L, Moure R, Castellote J, Guerra MR, Gonzalez L, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the quantiFERON-TB Gold In-Tube Test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17(10):1205-11.
24. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico – Especial Tuberculose - Volume 43 – março de 2012. Disponível em: <http://pt.slideshare.net/MinSaude/boletim-epidemiologico-da-tuberculose-no-brasil>. Acessado em 07/06/2014
25. Márquez M, Fernández-Gutiérrez C, Montes-de-Oca M, Blanco MJ, Brun F, Rodríguez-Ramos C, and Girón-González JA. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158(2): 219–229.

26. Gianotti RJ, Cardenas A. Hyponatraemia and cirrhosis. *Gastroenterol Rep*. Feb 2014; 2(1): 21–26.
27. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005 Jan; 41(1): 32-9.
28. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: A TBNET Consensus statement. *Eur Respir J* 2012; 40: 990-1013.
29. Çelikkilek M, Selçuk H, Yilmaz U. The effect of hepatotropic vírus (HBV-HCV) infections on tuberculin skin test in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23 (3): 234-238.
30. Chee CB, Sester M, Zhang W, Lange C. Diagnosis and treatment of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Respirology* 2013; 18(2): 205-16.
31. Gavalda J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30 Suppl 2: 27-33.
32. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, Parimi S, Dodson S, Limaye AP. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(10): 1473-82.
33. Yehia BR, Blumberg EA. *Mycobacterium tuberculosis* infection in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2010; 16 (10): 1129-35.
34. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. 284p. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id\\_area=1527](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1527). Acessado em 20/05/2012.
35. [Torre-Cisneros J](#), [Doblas A](#), [Aguado JM](#). et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12): 1657-65.
36. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose. Diretrizes Brasileiras para Tuberculose. *J Pneumol*. 2004; 30 (Suppl 1): S1-S56.
37. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol*. 2009; 35 (10): 1018-1048.
38. Sidhu A, Verma G, Humar A, Kumar, D. Outcome of latent tuberculosis in solid organ transplant recipients over a 10-year period. *Transplantation*, May 2014. (epub)
39. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology*; 15: 603-622, 2010.

40. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. *Bull. World Health Organ.* 1982; 60: 555-64.
41. Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP. Preventive Therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of diferente durations of therapy. *JAMA* 1986; 255: 1579-83.
42. Pérez-Camacho I, Rivero-Juaréz A, Kindelán JM, Rivero A. Present-day treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29 (Supl 1): 41-46.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

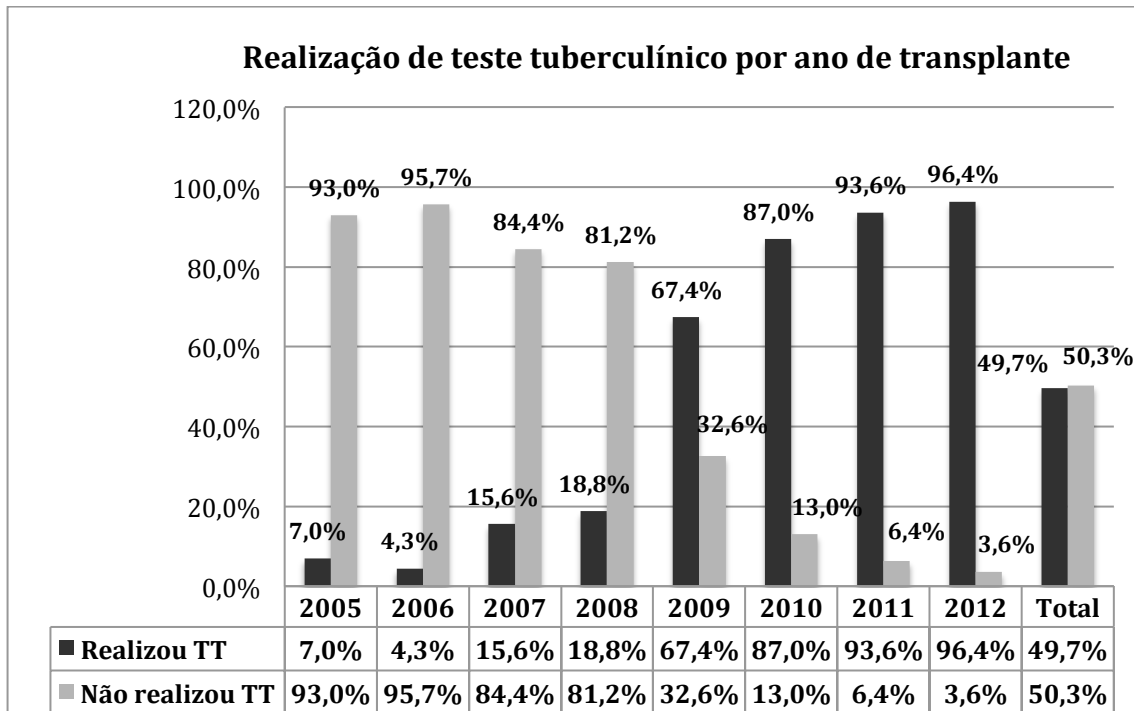
Em nossa amostra, observamos prevalência menor que a esperada de ILTB, provavelmente em função das limitações do TT para rastreamento desses pacientes com função hepática comprometida. A chance de diagnóstico de ILTB entre pacientes com doença hepática mais avançada foi menor do que entre pacientes com melhores condições (*Child C x Child A*). Pacientes com exposições prévias ao *M. tuberculosis*, consideradas como tendo epidemiologia positiva, também tiveram maior risco de serem diagnosticados com ILTB, devendo esse fator ser levado em consideração como item independente na prescrição de profilaxia, assim como orienta o GESITRA e como o MS do Brasil recomenda para os portadores de HIV/AIDS. Observamos maior preocupação ao longo dos anos com o rastreamento para ILTB com TT, que passou de 7% dos pacientes em 2005 para 96% em 2012, e também em relação à recomendação do uso de isoniazida, que foi estabelecido no grupo a partir de julho de 2010. No entanto, é necessário melhorar a indicação e acompanhamento de uso de isoniazida, que ainda encontra-se aquém do esperado. É essencial a vigilância do tempo de uso da medicação, evitando-se a suspensão precoce do tratamento da ILTB, afim de melhorar a proteção dada a esses pacientes, assegurando o tratamento por no mínimo seis, preferencialmente por nove meses. Tudo isso, tendo em vista ser a tuberculose uma doença prevenível, associada à elevada mortalidade em população extremamente vulnerável.

**ANEXOS****Figuras**

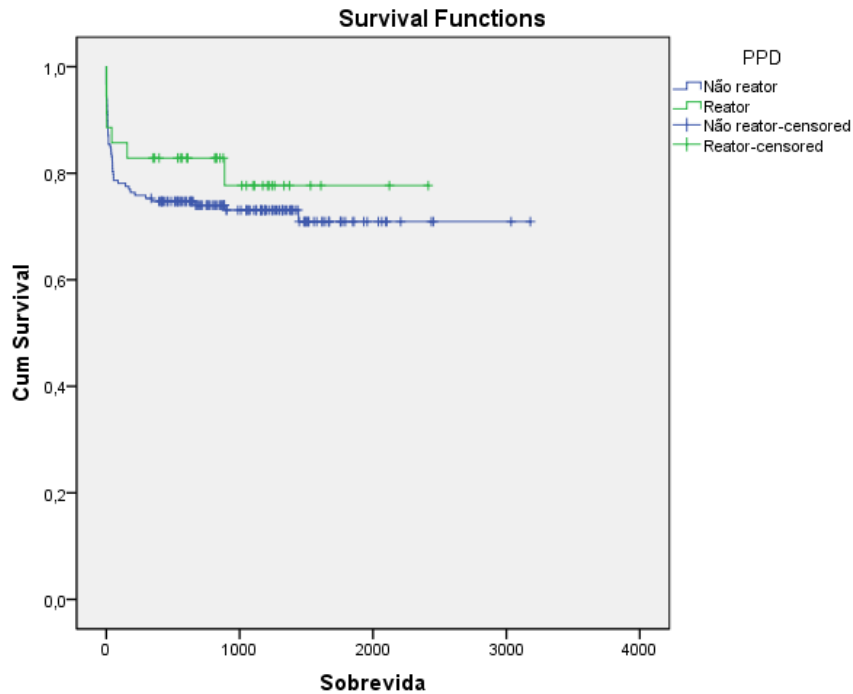
TH = Transplante Hepático; TT = Teste Tuberculínico

**Figura 1 – Pacientes transplantados e incluídos na análise**





**Figura 2 – Realização de teste tuberculínico por ano de transplante**  
(TT = teste tuberculínico)



**Figura 3 – Curva de sobrevida de pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2012, com teste tuberculínico positivo e negativo**

## Tabelas

**Tabela 1 – Características clínicas e resultado do teste tuberculínico em 213 pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático entre janeiro de 2005 e dezembro de 2012**

Característica	Geral (N=213)	TT Reator (N=35)	TT Não Reator (N=178)	valor p*
<b>Idade (anos)</b>	53,2 ± 11,0	56,1 ± 8,6	52,6 ± 11,3	0,13* <sup>0</sup>
<b>Sexo Masculino [n (%)]</b>	153 (71,8%)	25 (71,4)	128 (71,9)	0,95* <sup>1</sup>
<b>Diagnóstico etiológico</b>				
<b>Cirrose pós-viral B e C</b>	68 (31,9%)	12 (34,3)	56 (31,5)	
<b>Cirrose etanólica</b>	64 (30%)	13 (37,1)	51 (28,7)	
<b>Cirrose criptogênica</b>	45 (21,1%)	6 (17,1)	39 (21,9)	0,01 <sup>#, *2</sup>
<b>Cirrose autoimune; CBP; CEP; colangiopatia autoimune</b>	27 (12,7%)	0 (0)	27 (15,2)	
<b>Outras causas</b>	9 (4,2%)	4 (11,4)	5 (2,8)	
<b>Epidemiologia positiva para TB [n%]</b>	18 (8,5%)	6 (20)	12 (8,3)	0,09* <sup>2</sup>
<b>Presença de hepatocarcinoma [n%]</b>	41 (19,2%)	11 (31,4)	30 (16,9)	0,046* <sup>1</sup>

\* relativo a diferenças entre grupo reator e não reator

# relativo a diferença de reatividade ao TT entre o grupo com colangiopatia autoimune, CBP, CEP ou colangiopatia autoimune e as outras etiologias de cirrose

\*<sup>0</sup> Teste de Mann-Whitney

\*<sup>1</sup> Pearson Chi-Square

\*<sup>2</sup> Teste exato de Fisher

TT = teste tuberculínico; CBP = Cirrose biliar primária; CEP = colangite esclerosante primária; TB = Tuberculose

**Tabela 2 – Resultados de exames laboratoriais e do teste tuberculínico em 213 pacientes cirróticos submetidos a transplante hepático entre janeiro de 2005 e dezembro de 2012**

Característica	Geral (N=213)	TT Reator (N=35)	TT Não Reator (N=178)	valor p*
<b>MELD score</b>	16,4 ± 5,0	15,4 ± 4,0	16,6 ± 5,1	0,22* <sup>0</sup>
<b>MELD Na</b>	18,2 ± 5,3	16,5 ± 4,5	18,5 ± 5,4	0,045* <sup>1</sup>
<b>Child</b>				
<b>Child A [n (%)]</b>	39 (18,3)	11 (31,4)	28 (15,7)	
<b>Child B [n (%)]</b>	107 (50,2)	14 (40)	93 (52,2)	0,136 <sup>#, *2</sup>
<b>Child C [n (%)]</b>	67 (31,5)	10 (28,6)	57 (32)	
<b>Hemoglobina</b>	12,22 ± 1,85	12,62 ± 2,33	12,14 ± 1,74	0,257* <sup>1</sup>
<b>Creatinina</b>	0,99 ± 0,62	0,93 ± 0,25	1,0 ± 0,67	0,471* <sup>0</sup>
<b>Albumina</b>	3,14 ± 0,6	3,31 ± 0,79	3,11 ± 0,54	0,181* <sup>0</sup>
<b>Sódio</b>	137,67 ± 4,73	139,48 ± 4,57	137,32 ± 4,69	0,043* <sup>0</sup>
<b>Bilirrubinas</b>	4,33 ± 5,96	2,92 ± 1,76	4,60 ± 6,44	0,364* <sup>0</sup>
<b>RNI</b>	1,62 ± 0,43	1,59 ± 0,39	1,62 ± 0,44	0,795* <sup>0</sup>

\* relativo a diferenças entre grupo reator e não reator

# relativo a diferença de reatividade ao TT entre as três categorias

\*<sup>0</sup> Teste de Mann-Whitney

\*<sup>1</sup> Teste *t* de Student

\*<sup>2</sup> Teste quiquadrado

TT = teste tuberculínico; MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; MELD-Na = *Model for End-Stage Liver Disease* associado a dosagem de Sódio; Child = *Child-Turcotte-Pugh*; RNI = Razão normalizada internacional

**Tabela 3 – Taxas de incidência de tuberculose por grupo de 100.000 habitantes, no Brasil e em unidades federadas, por ano de diagnóstico entre 2005 e 2013**

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Brasil</b>	41,5	38,7	37,9	38,8	38,2	37,6	36	35,8	35,4
<b>Minas Gerais</b>	26,2	24,1	23,8	22,9	21,2	19,8	19,9	18,1	17,9
<b>São Paulo</b>	36,8	37,4	36,5	39	38,1	39,4	38,5	38,6	37,5
<b>Rio de Janeiro</b>	80,1	74,4	73,4	74,6	72,6	70,3	57,6	65,6	61,7

**Fonte:** Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil

## ANEXOS

### Anexo A - Manual para publicação da “Liver transplantation”

#### Author Guidelines

##### General Information

*Liver Transplantation* publishes original clinical and laboratory-based research related to the fields of liver transplantation and liver surgery in both humans and experimental models. Contributions may be submitted as either regular or rapid communications, the latter representing complete brief reports of unusual interest. Concise reviews of both basic and clinical topics are also published. Authors interested in contributing reviews are requested to contact first the Editor or one of the Associate Editors with an outline of the proposed article. Letters to the Editors may be subjected to peer review and undergo editing for clarity and brevity. The journal publishes only in English. Authors lacking facility with English syntax should seek the appropriate editorial assistance prior to submitting their manuscript. Material requiring major editorial work might be returned without peer review. To submit your manuscript electronically and for complete instructions on how to do so, go to <http://mc.manuscriptcentral.com/lt>. The journal utilizes an anonymous peer-review process to evaluate manuscripts for publication. With respect to the revision and resubmission of manuscripts, it is the journal's general policy to allow a single resubmission only, which should be received within one month from the time of receipt of the initial review letter. In general, a revised manuscript returned one month or more after request will be handled as new. If needed, please email your extension request to [livertransplantation@aasld.org](mailto:livertransplantation@aasld.org). Copyright of all material published in *Liver Transplantation* is vested in the American Association for the Study of Liver Diseases. In accordance with the Copyright Act of 1976, all manuscripts must be accompanied by a Copyright Assignment form (Author's Agreement form) signed by all authors. Statements and opinions expressed in the articles and communications in *Liver Transplantation* are those of the author(s) and not necessarily those of the Editor(s) or publisher, and the Editor and publisher disclaim any responsibility or liability for such material. Neither the Editor(s) nor the publisher guarantees, warrants, or endorses any product or service advertised in the journal, nor do they guarantee any claim made by the manufacturer of such product or service.

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

#### For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions

### **For authors choosing OnlineOpen**

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services [http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs\\_copyright.asp](http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp) and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

### **Cover Letter**

The corresponding author must give written assurance that neither the submitted material nor portions thereof have been published previously or are under consideration for publication elsewhere. Any material that could constitute prior or concurrent publication of similar data by any one of the authors should be submitted with the manuscript. Such material includes symposium proceedings, book chapters, invited papers, and the like.

Authors may suggest the names of reviewers whose expertise qualifies them to review the work. Any reviewers the authors wish to exclude may be listed along with the reason for exclusion. While all suggestions will be considered, the final choice of reviewers rests with the Editor or responsible Associate Editor.

All contributing authors are required to submit a separate, signed author agreement to confirm their authorship and approval. It is assumed, however, that the corresponding author speaks for his or her co-authors and certifies that all listed authors participated meaningfully in the study and that they have seen and approved the final manuscript. The letter should describe any commercial affiliation or consultancy of an author that could be construed as a conflict of interest with respect to the submitted data. If the Editor finds that such activities raise the appearance of a conflict, he may recommend disclosure in a footnote. Otherwise, the information will remain confidential.

### **Organization of the Manuscript**

Manuscripts describing original research consist of (in this order) a title page, a footnote page, an abstract, an introductory statement (without heading), a description of experimental procedures or methods, the results, a discussion and, on separate pages, a list of references, figure legends, and tables. Authors have the option of combining the results and discussion and are encouraged to do so for short manuscripts.

For **Original Manuscripts**, there is no page limit, but authors are expected to be as concise as possible. Manuscripts that are redundant or contain extraneous material will be returned for shortening, even if otherwise acceptable.

**Editorials** are invited by the Editors and should be no longer than 1,500 words (including references).

**Reviews** should not be longer than 5,000 words (including references). The references list not to be exhaustive. While most reviews are invited by the Editors, authors interested in contributing reviews are requested to first contact the Editorial Office ([livertransplantation@asld.org](mailto:livertransplantation@asld.org)) with an outline of proposed article.

**Letters from the Frontline** is devoted to short, rapid communication of innovative clinical techniques and surgical problems. As the field of liver transplantation continues to evolve rapidly, clinical surgeons need incorporate novel approaches to the complex problems which we face in the OR. *Letters from the Frontline* will provide the opportunity for our community to present innovative solutions or pose difficult technical questions to the community at large. Communications to this section need to be addressed in the form of a letter to the editor. They may include one or two illustrations or images and a limit of 5 references. Please include a sentence confirming that the study protocol received a priori approval by the appropriate institutional review committee. We encourage you to submit small series or even single cases which illustrate your innovations or solutions.

**Letters to the Editor** may be subjected to peer-review and undergo editing for clarity and brevity, and should be no longer than 500 words (including references) and include no more than 10 references and one figure.

**Special Articles** are on a variety of topics and may include AASLD practice guidelines, in-depth scientific reviews, meeting reports, and comments on social policy. It's recommended that the length of each article is kept within the 5,000 words (including references) but this may be decided by the Editor on a case-by-case basis.

### **Title page**

Provide a concise title that (no more than 120 characters, not including spaces between words), in the case of work with experimental animals, indicates the species used. List the full names of the author(s). Indicate the institutional affiliation. In a multi-authored work involving more than a single institution, indicate individual affiliation by means of a superscript Arabic number. Indicate a change of address similarly. Provide a short title of no more than 45 characters for use as a running title, and list 5 key words that do not appear in the title itself.

### **Footnote Page**

The footnotes should include the following: 1. An alphabetical list of all abbreviations used in the article (including tables and figures) and their definitions (see the Abbreviations section

later in these instructions for more details); 2. Grants and financial support (this should not be included in the acknowledgments); 3. Any conflicts of interest; and 4. The complete mailing address for the correspondence author along with the author's telephone and fax numbers, e-mail address, and academic degree.

### **Abstract**

In 275 words or less, state the rationale for the study, its results, and conclusions in terms accessible to the general reader. Nonstandard abbreviations, references, or footnotes should not be used.

### **Introduction**

Provide the minimum background information that will orient the general reader. Do not engage in a literature review.

### **Experimental Procedures**

Provide a level of detail such that another investigator could repeat the work; for methods that are used without significant modification, citation of the original work will suffice.

*Policy on organs from executed prisoners.* **Liver Transplantation** will not accept manuscripts whose data derives from transplants involving organs obtained from executed prisoners. Manuscripts writing about this practice (e.g. an editorial or a report recounting the secondary consequences of this practice) may be considered at the discretion of the Editorial Board, but require a written appeal to the Board prior to submission of the manuscript.

*Human subjects.* For reports of research using human subjects, provide assurance that the study protocol conformed to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval or exemption by the appropriate institutional review committee. Individual patients should be referred to by number, not by initials.

If doubt exists whether the research was conducted in accordance with the Helsinki Declaration, the authors must explain the rationale for their approach and demonstrate that the institutional review body explicitly approved the doubtful aspects of the study.

*Animal experimentation.* In studies involving animal experimentation, provide assurance that all animals received humane care according to the criteria outlined in the "[Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#)" prepared by the National Academy of Sciences and published by the National Institutes of Health (NIH publication 86-23 revised 1985).

When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed.

*Genetic sequence data.* In papers reporting a novel DNA or amino acid sequence, verify that the data have been or will be submitted either to GenBank or EMBL, and provide the accession number. This information need not accompany the initially submitted manuscript but must be available for inclusion in the final publication. Accession numbers appear as footnotes to the text or in the relevant figure legend. It is understood that authors publishing in **Liver Transplantation** will make cloned DNA, hybridomas, mutant animals, and other resources available to qualified investigators.

*Statistics.* Identify and provide references for the statistical methods used. The legends of figures and tables should specify the number of observations and whether estimates of variance are standard deviations or standard errors.

Results from regression models should include the point estimate (hazard ratio, relative risk, odds ratio) in addition to confidence interval and/or p-value. When reporting results from any regression models, the goodness-of-fit measures should be reported. Do not report odds ratios (exponentiated coefficients of logistic regression models) as relative risks. For example, if the odds ratio is 3.0, it is incorrect to refer to this as “threefold increased risk” or “three times the risk.”

When data are not normally distributed, report median and inter-quartile range rather than mean and standard deviation. Consideration should be given to the purpose of the analysis. In certain situations, especially those involving non-normally distributed data, it may be desirable to have a more extensive understanding of the distribution, using histograms, 5th/95th percentile values, and/or min and max. The choice of presentation of descriptive data should reflect the underlying meaning that the author is intending to convey to the reader.

Studies of incomplete datasets should report the degree of missingness for each variable of interest, when the proportion of missing data exceeds 5%. A sample statement might be “the level of missingness was 5% for all variables used in regression models with the exception of xx, which was missing in 14% of cases.” For models that incorporate variables with missing values, there should be an indication of how missingness was handled (e.g., case exclusion, missingness indicators, imputation).

Specify the statistical software used, including the version and manufacturer.

*Rounding.* Numbers should be rounded according to the following excerpt from AMA Manual of Style, 10th ed. (p 851): “The digits to the right of the last significant digit are rounded up or down. If the digit to the right of the last significant digit is less than 5, the last significant digit is not changed. If the digit is greater than 5, the last significant digit is rounded up to the next higher digit. (For example, 47.746 years is rounded to 47.7 years and 47.763 years is rounded to 47.8 years.) If the digit immediately to the right of the last significant digit is 5, with either no digits or all zeros after the 5, the last significant digit is rounded up if it is odd and not changed if it is even. (For example, 47.7500 would become 47.8; 47.65 would become 47.6.) If the digit to the right of the last significant digit is 5 followed by any number other than 0, the last significant digit is rounded up (47.6501 would become 47.7).”

*P Values.* P values should be expressed according to the following excerpt from AMA Manual of Style, 10th ed. (pp 851-852): “P values should be expressed to 2 digits to the right of the decimal point (regardless of whether the P value is significant), unless P .01, in which case the P value should be expressed to 3 digits to the right of the decimal point. (One exception to this rule is when rounding P from 3 digits to 2 digits would result in P appearing nonsignificant, such as P  $\frac{1}{4}$  .046. In this case, expressing the P value to 3 places may be preferred by the author. The same holds true for rounding confidence intervals that are significant before rounding but nonsignificant after rounding.) The smallest P value that should be expressed is P .001, since additional zeros do not convey useful information. Very large and very small P values should always be expressed as P > .99 and P 0.001 respectively.” Note that unlike AMA Manual of Style, Liver Transplantation includes a zero before the decimal point.



## Clinical Trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines (JAMA 2001;285: 1987-1991 or <http://www.consort-statement.org>). Authors must provide the CONSORT checklist (found at <http://mc.manuscriptcentral.com/lt>, under Instructions and Forms) with a diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. Manuscripts that fail to comply with the CONSORT guidelines or do not include the CONSORT checklist at the time of submission will not be reviewed for publication.

All clinical trials should be registered in order to be published in Liver Transplantation.

## Results

Present the major findings of the study in graphic form if practicable. Do not illustrate minor details if their message is conveyed adequately by simple descriptive text. Mention all tables and figures.

## Discussion

In the discussion, present concisely the implications of the new findings for the field as a whole, minimizing reiteration of the results, avoiding repetition of material in the introduction, and keeping a close focus on the specific topic of the paper.

## Acknowledgment

Acknowledge personal assistance and providers of special reagents. Note that grant and other financial support is listed on the footnote page, not here.

## References

References should be numbered in the order cited as Arabic numerals in parentheses on the line. Only literature that is published or *in press* (with the name of the publication known) may be numbered and listed; abstracts and letters to the editor may be cited, but they must be less than 3 years old and identified as such. Other material (manuscript submitted, unpublished data, personal communication, and the like) is referred to only in the text, in parentheses, as in the following example: (Chercheur X, unpublished data). If the owner of the unpublished data or personal communication is not an author or coauthor of the manuscript under review, a signed statement is required verifying the accuracy of the attributed information and agreement to its publication. Simply type reference numbers in parentheses within the text and type out the reference list as normal text at the end of the manuscript.

The style for references and journal abbreviations are those of the *Index Medicus*. List all authors up to seven, using six and et al. when the number is greater than seven.

*Articles in journals:* Crawley AC, Brooks DA, Muller VJ, Petersen BA, Isaac EL, Biekicki J, et al. Enzyme replacement therapy in feline model of the Matroteaux-Lamy syndrome. *J Clin Invest* 1996;97:1864-1873.

*Books:* Watson JD. *The Double Helix*. New York: Atheneum; 1968:1-6.

*Book chapters:* Hofmann AF: The enterohepatic circulation of bile acids in health and disease. In: Sleisinger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease*. Volume 1. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1993: 127-150.

*Abstract or article in a supplement:* Klin M, Kaplowitz N. Differential susceptibility of hepatocytes to TNF-induced apoptosis vs necrosis [abstract]. *Hepatology* 1998;28(suppl):310A.

*Web site* Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C information for health professionals. <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/index.htm>. Accessed August 2011.

## Permissions

Direct quotations, tables, or illustrations taken from copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the publisher *and* the original author. The permission is presented as a footnote or addition to the legend and must provide complete information as to source. Photographs of identifiable persons must be accompanied by a signed release that indicates informed consent.

## Abbreviations

Standard abbreviations not requiring definition are those listed in the *American Medical Association Manual of Style*. Do not abbreviate otherwise unless a term is used more than five times in a paper. In this case, the abbreviation should be spelled out, in parentheses, in its first use in the text and also listed on the footnote page (see previous page). Abbreviations used in figures or tables should be defined in the legend. Express temperatures as degrees Celsius and other measurements in SI units.

## Drug Names

Use generic names. The proprietary name may be mentioned in parentheses.

## Tables

Prepare tables on individual sheets of paper (word documents preferred), double-spaced, and numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their appearance in the text. Do not duplicate material presented in a figure.

Units of measures should be included wherever possible. The basis for percentages should be clear (eg, if the n values on which percentages are based vary within a column, the n values should be listed).

General footnotes should be prefaced with "NOTE" and presented as a single paragraph. For all other footnotes, the following symbols should be used in the order given: \* (asterisk), † (dagger), ‡ (double dagger), § (section mark), ¶ (parallel mark), ¶ (paragraph symbol), # (number sign), \*\* (2 asterisks), †† (2 daggers), and ‡‡ (2 double daggers). Avoid unnecessary and nonstandard abbreviations in tables. All abbreviations that are used in tables should be defined in the list of abbreviations at the beginning of the article.

If all the data within a row or a column are the same, consider placing the data in a footnote. Do not duplicate materials presented in figures.

## Figure Legends

Number the figures with Arabic numerals in the order mentioned in the text. Provide a title (this should *not* appear on the figure itself) and sufficient explanation to render the figure intelligible without reference to the text. Explain all abbreviations and symbols. For any copyrighted material, indicate that permission has been obtained (see *Permissions*, above). Figure legends should be typed consecutively on a separate sheet of paper.

## Figures

All figures submitted for review need to be in TIFF (Tagged Image File Format), EPS (Encapsulated Post-Script) format or .PPT (Power Point File).

All figures (black and white or color) need to have a resolution of at least 300 DPI (dots per inch) at full size with no compression. Color figures should be in RGB color mode and black and white figures should be set to Grayscale color mode.

We recommend Adobe Photoshop for generating pixel-based graphics and either Adobe Illustrator or Macromedia's Freehand for generating vector-based graphics. Black and white (B/W) line art is either pixel based (typically generated by scanning the image) or vector based (generated using a drawing program such as Freehand or Illustrator). Pixel-based artwork should be supplied in TIFF format and at a resolution of not less than 300 dots per square inch (dpi). Vector-based artwork should be supplied as EPS files. B/W halftones should be supplied in TIFF format. The halftone should be provided at the proper resolution. The finished resolution should be at least 300 dpi. Note that these file formats are not acceptable for printing: JPG, GIF, PNG, PCX, XBM, PDF, MS Word, Rar, and Excel. We recommend creating your graphics in Photoshop, Illustrator, or Freehand and importing them into your page applications as TIFFs with all fonts included. Do not scan figures as JPEGs and convert to TIFFs.

To ensure that your digital graphics are suitable for print purposes, please go to Rapid Inspector at <http://rapidinspector.cadmus.com/RapidInspector/zwi/index.jsp>. This free, stand-alone software application will help you to inspect and verify illustrations right on your computer.

**Color Authors are charged for color figures, the cost being \$500 for each page (whole or partial). Figures submitted in color for review will be published in color.** The publisher will send an invoice for color charges directly to the corresponding author.

**Cover Photograph** Authors with accepted manuscripts may submit artwork for consideration for the cover via email to [Hepatology@aaasld.org](mailto:Hepatology@aaasld.org). The material may be different from the figures used in the article but should represent its content. Single slides or color photographs are preferred, and multiple examples may be submitted. Individual photographs should be trimmed to 21 × 28 cm (width × height) for production as is, and they should be accompanied by a four- to five-word caption and a two-sentence legend. Authors are not charged for a cover photograph.

## Supplement Policies for *Liver Transplantation*

Supplements must be

- of importance to *Liver Transplantation* subscribers and related to the journal's academic

and educational mission.

- on a significant and timely topic.
  - on a field of inquiry and not focused on a single product.
  - from symposia that are organized by an independent body of professionals in which the funding organization does not have a controlling voice.
  - planned well in advance if they are from a conference or symposium so that the manuscripts will be available either at the time of the meeting or shortly thereafter.
- Supplements will be published only if there is scientific or education logic for combining papers in one publication rather than publishing them separately.

All proposals for a supplement to *Liver Transplantation* must be submitted to the Editorial Office via email at [Livertransplantation@aaasld.org](mailto:Livertransplantation@aaasld.org).

Each supplement must have a Guest Editor who is an expert in the designated topic. The Guest Editor accepts responsibility for the overall quality and integrity of the supplement.

The Editors of *Liver Transplantation* and the Guest Editor retain the right to determine whether any individual article in a supplement submitted for publication requires additional peer review. For disputed manuscripts, the Editors retain authority to determine whether the final manuscript will be published.

Final acceptance of a supplement is based on review of the submitted manuscripts.

Individual authors are responsible for the content of their own contributions and for editing those contributions.

Instructions regarding manuscript submission can be found on the *Liver Transplantation* Web site at under "Instructions and Forms."

Articles published in a supplement are subject to the same copyright regulations that apply to articles published in regular issues of *Liver Transplantation*.

**Anexo B - Carta de aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa - COEP**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

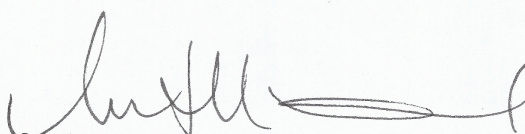
**Projeto: CAAE – 0614.0.203.000-11**

**Interessado(a): Profa. Wanessa Trindade Clemente  
Departamento de Propedêutica Complementar  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 10 de janeiro de 2012, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Tuberculose latente e ativa em candidatos e transplantados de fígado e pâncreas-rim"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**