

Mônica Maria Moreira Delgado Maciel

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO LATENTE POR  
*Mycobacterium tuberculosis* NOS TRANSPLANTADOS RENAIIS**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Belo Horizonte – MG  
2015

Mônica Maria Moreira Delgado Maciel

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO LATENTE POR  
*Mycobacterium tuberculosis* NOS TRANSPLANTADOS RENAIIS**

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 Medicina do Adulto.

Orientadora: Profa. Silvana Spíndola de Miranda

Coorientadora: Profa. Kátia de Paula Farah

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Belo Horizonte – MG  
2015

M152p Maciel, Mônica Maria Moreira Delgado.  
Prevalência da infecção latente por Mycobacterium tuberculosis nos transplantados renais [manuscrito]. / Mônica Maria Moreira Delgado Maciel. - - Belo Horizonte: 2015.  
63f.: il.  
Orientador: Silvana Spíndola de Miranda.  
Coorientador: Katia de Paula Farah.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tuberculose. 2. Mycobacterium tuberculosis. 3. Infecções por Mycobacterium. 4. Teste Tuberculínico. 5. Transplante de Rim. 6. Imunossupressão. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Miranda, Silvana Spíndola de. II. Farah, Katia de Paula. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WF 200

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde UFMG



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



## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA MONICA MARIA MOREIRA DELGADO MACIEL

Realizou-se, no dia 20 de março de 2015, às 14:00 horas, Sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO LATENTE POR Mycobacterium tuberculosis NOS TRANSPLANTADOS RENAIIS**, apresentada por **MONICA MARIA MOREIRA DELGADO MACIEL**, número de registro 2012753757, 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<sup>ª</sup>. Silvana Spíndola de Miranda - Orientadora (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Kátia de Paula Farah - Coorientadora (UFMG), Prof<sup>ª</sup>. Marise Oliveira Fonseca (UFMG), Prof(a). Eleonora Moreira Lima (UFMG).

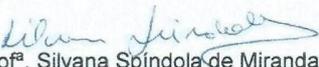
A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

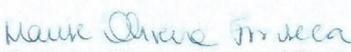
Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de março de 2015.

  
Prof<sup>ª</sup>. Silvana Spíndola de Miranda ( Doutora )

  
Prof<sup>ª</sup>. Kátia de Paula Farah ( Doutora )

  
Prof<sup>ª</sup>. Marise Oliveira Fonseca ( Doutora )

  
Prof<sup>ª</sup>. Eleonora Moreira Lima ( Doutora )

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



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

UFMG

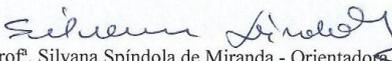
## FOLHA DE APROVAÇÃO

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO LATENTE POR *Mycobacterium tuberculosis*  
NOS TRANSPLANTADOS RENAIIS**

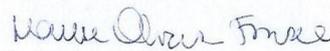
**MONICA MARIA MOREIRA DELGADO MACIEL**

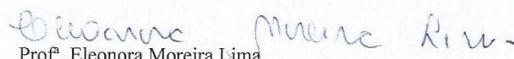
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 20 de março de 2015, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Silvana Spindola de Miranda - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Kátia de Paula Farah - Coorientadora  
UFMG

  
Prof. Marise Oliveira Fonseca  
UFMG

  
Prof. Eleonora Moreira Lima  
UFMG

Belo Horizonte, 20 de março de 2015.

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

*Reitor:* **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

*Vice-Reitora:* **Profa. Sandra Regina Goulart Almeida**

*Pró-Reitor de Pós-Graduação:* **Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte**

*Pró-Reitora de Pesquisa:* **Profa. Adelina Martha dos Reis**

*Diretor da Faculdade de Medicina:* **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

*Vice-Diretor da Faculdade de Medicina:* **Prof. Humberto José Alves**

*Coordenador do Centro de Pós-Graduação:* **Profa. Sandhi Maria Barreto**

*Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:* **Profa. Ana Cristina Côrtes Gama**

*Chefe do Departamento de Clínica Médica:* **Prof. Unai Tupinambás**

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

**Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari**

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

*Adulto:* **Prof. Paulo Caramelli**

*Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:*

**Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari**

**Profa. Valéria Maria Azeredo Passos**

**Profa. Gilda Aparecida Ferreira**

**Prof. Paulo Caramelli**

**Profa. Rosângela Teixeira**

**Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade**

*Representantes discentes:*

**Andréa de Lima Bastos (Titular)**

**Luisa Campos Caldeira Brant (Suplente)**

Deus pela condução especial da minha vida permitindo inúmeras vezes que seguisse em frente.

À minha preciosa e amada família

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Leonardo meu esposo e companheiro, meu eterno agradecimento por seu amor, carinho, compreensão e infinita paciência e pelas múltiplas ausências como esposa, amiga e mãe.

Aos meus filhos Thiago Augusto, Bárbara, Diogo e Débora, que sempre me apoiaram nos momentos mais frágeis dessa caminhada, pela compreensão da minha ausência não lhes dando a devida atenção nestes últimos tempos... que este trabalho possa contribuir como exemplo de persistência em algum ideal de vida.

À Amanda, Carlos Felipe e Camila, noras e genro, sobretudo amigos sinceros, pelo apoio e incentivo, pelos momentos de ajuda e palavras de motivação.

À minha neta Alice, momentos doces de alegria e emoções, motivo concreto de que valeu a pena.

À minha mãe, que sempre me incentivou com seu carinho e preocupação tornando possível a realização deste mestrado.

Ao meu pai, por muito ouvir falar de tuberculose na minha infância, um exemplo de superação desta doença, além de mostrar com lucidez e sabedoria como superar outras dificuldades da vida.

Aos meus irmãos Maria Beatriz, Maria Tereza, Wenceslau José, Sônia Maria e Maria Lúcia muito obrigada pelo apoio, incentivo e palavras de otimismo.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

À Professora Silvana Spíndola de Miranda, pelo apoio, dedicação e orientação ao longo do curso de mestrado e pela oportunidade de aprender mais sobre a tuberculose. Por ter me acolhido no Grupo de Pesquisa em Micobacteriose/CNPq/FM/UFMG REDE-TB/Brasil da Tuberculose que considero ser o melhor grupo de estudo e investigação de tuberculose em Minas Gerais - Brasil.

À Professora Kátia de Paula Farah, por ter me concedido novas oportunidades acadêmicas, pela sua amizade, pela sua paciência e empenho em todo o processo do estudo.

À Professora Maria das Graças Ceccato, pelo apoio estatístico neste estudo, pela sua disponibilidade e pelas valiosas contribuições no projeto de pesquisa.

Às professoras Laura Maria de Lima Belizario Facury Lasmar e Tânia Mara Pinto Dabés Guimarães pela disponibilidade e valorosa contribuição na avaliação da qualificação.

Aos colegas do grupo de Micobacteriose UFMG agradeço pelos momentos de apoio, trabalho, e momentos de descontração.

A todo Setor da Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, em especial a Coordenadora do Programa Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari, exemplo de dedicação e busca incessante de aperfeiçoamento da pós-graduação da Faculdade de Medicina – UFMG.

Em especial ao Dr. Abrahão Salomão Filho, meu grande mestre, modelo de ética médica, competência e dignidade, que sempre soube buscar otimismo e incentivo em toda minha carreira. A quem devo a evolução da minha vida acadêmica e profissional. Serei sempre grata.

Aos meus colegas do Instituto Mineiro de Nefrologia, pelo incentivo, principalmente Dra. Patrícia Vasconcelos Lima pela amizade, solidariedade e suporte nas trocas de plantão.

A todos os pacientes que participaram deste estudo com desprendimento, obrigada pela confiança.

*“Nem tudo que se enfrenta pode ser modificado,  
Mas nada pode ser modificado até que seja enfrentado”.*

*Albert Einstein*

## RESUMO

A latência é o maior obstáculo à erradicação da infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Como a imunossupressão pode interferir na resposta ao teste tuberculínico, detectar a infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* é um grande desafio. O tratamento da infecção latente tem fundamental papel no transplante renal evitando a disfunção ou perda do enxerto. A terapia de prevenção com Isoniazida vem contribuindo para a diminuição dos casos potenciais de tuberculose. Trata-se de estudo longitudinal realizado no ambulatório de transplantes renais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Neste estudo, foram selecionados 324 pacientes e após aplicar os critérios de exclusão e perdas foram avaliados 216 (66,7%) pacientes em relação à infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* utilizando-se o teste tuberculínico. Os receptores foram submetidos ao transplante renal no período de janeiro 1978 a outubro de 2010. Fatores de risco e possíveis associações destes em relação à resposta ao teste tuberculínico foram avaliados, como: sexo, fumo, história de contato com tuberculose; índice de massa corporal; presença da cicatriz vacinal para *Bacillus Calmette-Guérin*; doença autoimune, Diabetes *mellitus*; presença de hepatite(s) e neoplasia após transplante; esquema imunossupressor, terapia de indução; tipo do doador (vivo ou falecido); intervalo entre a realização do transplante e do teste tuberculínico e a função renal (*taxa de filtração glomerular*) no período da realização dos testes. Receptores foram classificados como positivos ou negativos ao teste e se reatores encaminhados para terapia de prevenção com isoniazida. Um segundo teste foi realizado se o primeiro teste tuberculínico fosse negativo. Dos 216 pacientes, cento e trinta e quatro pacientes eram do gênero masculino (62%), com média de idade de 46,5 anos (DP±12,3). A frequência para Diabetes *mellitus* foi de 25%. Foi observado que a principal etiologia da doença renal crônica foi de causa indeterminada (50%), seguido das glomerulopatias (22,2%). Na análise univariada não houve associação entre presença de cicatriz vacinal, alcoolismo, tabagismo, índice de massa corporal, diabetes, esquema de imunossupressão com diferentes combinações de fármacos, intervalo entre a realização do transplante e do teste com positividade ao teste tuberculínico. História de contato prévio com tuberculose e função renal preservada com taxa de filtração glomerular maior ou igual a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> em relação ao primeiro teste tuberculínico foram significantes. A prevalência para infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* foi de 18,5% nesta população. O primeiro teste tuberculínico foi considerado positivo em 29/40 (13,4%) receptores e 11/40 (5,8%) pacientes apresentaram o segundo teste positivo. O incremento do segundo teste em relação ao primeiro foi significativo (p=0,012). A prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* foi baixa em transplantados renais. Um segundo teste tuberculínico deve ser realizado quando o primeiro teste for negativo. O teste deve ser realizado preferencialmente quando o receptor apresentar melhor função do enxerto.

---

**Palavras chave:** Tuberculose. *M. tuberculosis*. Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*. Teste Tuberculínico. Transplante renal. Imunossupressão.

---

## ABSTRACT

Latency is the major obstacle to eradicating of *Mycobacterium tuberculosis* infections. Since immunosuppression might interfere with the outcome of the tuberculin skin test, detection of a latent to *Mycobacterium tuberculosis* infection is a big challenge. Latent to *Mycobacterium tuberculosis* infection treatment plays a fundamental role in renal transplantation, thereby avoiding dysfunction or loss of the graft. Preventive therapy may contribute to the reduction of potential cases of tuberculosis. This is a longitudinal study, which was conducted in outpatient clinic kidney transplants at the Hospital das Clinicas, Federal University of Minas Gerais, Brazil. In this study, 324 patients were selected and after applying the exclusion criteria and losses were evaluated 216 (66.7%) patients for latent to *Mycobacterium tuberculosis* infection using the tuberculin skin test. The recipients underwent renal transplantation from January 1978 to October 2010. Possible associations among risk factors and the response to tuberculin skin test were evaluated: gender, smoking history; past history of tuberculosis contact; body mass index; presence of *Bacillus Calmette-Guérin* scars; autoimmune disease; diabetes *mellitus*; presence of viral hepatitis and neoplasia after transplantation; immunosuppressive treatment; induction therapy; renal donor type; time interval between transplantation and the tuberculin skin test and renal function analysis at the time of tuberculin skin test. Recipients were divided into tuberculin skin test positive and negative groups; tuberculin test positive recipients received further preventive isoniazid treatment. A second tuberculin skin test had to be performed if the first was negative. Of the 216 patients, one hundred thirty-four patients (62%) were male, mean age of 46.5 years (SD  $\pm$  12.3). Diabetes *mellitus* was present in 25% of the patients. It was observed that the main cause of chronic kidney disease was unknown causes (50%), followed by glomerulopathy (22.2%). Univariate analysis showed no association among the presence of BCG scar, alcoholism, smoking, body mass index, Diabetes *mellitus*, immunosuppression regimen with different drug combinations, the interval between transplantation and tuberculin test with positive tuberculin skin test. Prior history of contact with tuberculosis and preserved renal function analyzed by glomerular filtration rate with values higher or equal to 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> compared to the first tuberculin test, were significant. Therefore the prevalence of latent to *Mycobacterium tuberculosis* infection was 18.5% in this population. Among forty patients studied, twenty-nine (13.4%) of them were tested positive for the first tuberculin test and eleven (5.8%) were tested positive for a second test. The increment of the second test compared to the first was significant ( $p = 0.012$ ). Prevalence of latent to *Mycobacterium tuberculosis* infection was low in kidney transplantation. There is an indication to perform a second tuberculin test when the first skin test is negative. Tuberculin skin test must be performed if there is better graft function.

---

**KEY WORDS:** Tuberculosis. *M. tuberculosis*. Infeccion latent *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculin test. Kidney transplant. Immunosuppressant.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti HCV	<i>Antibody Hepatitis C virus</i>
Anti HIV	Anticorpo para vírus da imunodeficiência adquirida
Anti-TNF	<i>Anti-Tumor Necrosis Factor</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AZA	Azatioprina
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CDC	<i>Control Diseases Center</i>
CI	Coefficiente de Incidência
CK	Creatinafosfoquinase
CMV	Citomegalovírus
COEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CsA	Ciclosporina
CT	Colesterol total
DF	Doador(es) falecido(s)
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DRC	Doença Renal Crônica
DV	Doadores vivo(s)
EBV	Vírus Epstein Baar
EVL	Everolimus
FK	Tacrolimus
H	Isoniazida
HBsAg	<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>
HD	Hemodiálise
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IC	Intervalo de confiança
ICN	Inibidor de calcineurina
IFN	Interferon
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assays</i>
IL	Interleucina
ILTB	Infecção latente por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ImTOR	Inibidor da mammalian Target Of Rapamycin
IS	Imunossupressão

<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MDR	Droga multi resistente
MG	Minas Gerais
MM	Micofenolato
MMF	Micofenolato Mofetila
MMS	Micofenolato Sódico
MMWR	<i>Morb Mortal Wkly Rep</i>
MS	Ministério da Saúde
mTOR	<i>mammalian Target Of Rapamycin</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPD	Derivado Protéico Purificado
Pred	Prednisona
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
RC	Razão de Chance
RESITRA	<i>Spanish Network of Infection in Transplantation</i>
RX	Radiograma
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIR	Sirolimus
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TB	Tuberculose
TAC	Tacrolimus
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF $\alpha$	<i>Tumour Necrosis Factor alfa</i>
TOS	Transplante órgão sólido
TRS	Terapia renal substitutiva
TST	<i>Tuberculin Skin Test</i>
TT	Teste tuberculínico
TTs	Testes tuberculínicos
Tx	Transplante
Txs	Transplantes
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO	<i>World Health Organization</i>

## **LISTA DE FIGURA**

<b>Figura 1- Seleção dos pacientes após transplante renal.....</b>	<b>23</b>
--	-----------

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Análise descritiva das características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e do transplante renal dos pacientes transplantados renais (n = 216) ..... 38**
- Tabela 2 - Análise descritiva da função do enxerto renal dos transplantados (n= 216) ..39**
- Tabela 3 - Análise descritiva do esquema de imunossupressão dos pacientes transplantados renais (n = 216) ..... 40**
- Tabela 4 - Análise univariada das características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e do transplante renal em relação ao TT (n = 216) ..... 41**
- Tabela 5 - Análise univariada das características do transplante dos pacientes transplantados renais em relação ao TT (n = 216) ..... 42**
- Tabela 6 - Análise univariada das características do esquema imunossupressor dos pacientes transplantados renais em relação ao TT (n = 216) ..... 43**
- Tabela 7 - Análise univariada do Intervalo de Tempo entre tempo do transplante renal em meses e a realização do TT (n = 216) ..... 44**
- Tabela 8 - Análise univariada da Função do Enxerto renal em relação ao TT (n = 216) 44**

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....</b>	<b>13</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>20</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Objetivo geral.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>21</b>
<b>4 METODOLOGIA DETALHADA.....</b>	<b>22</b>
<b>5 NOTA EXPLICATIVA .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1 ARTIGO .....</b>	<b>29</b>
<b>Prevalência da Infecção por Mycobacterium tuberculosis em um Centro de Transplante Renal no Estado de Minas Gerais, Brasil .....</b>	<b>29</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>47</b>
<b>7 PERSPECTIVAS .....</b>	<b>48</b>
<b>8 ANEXOS.....</b>	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>
<b>Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....</b>	<b>49</b>
<b>Anexo B – Questionário elaborado para pesquisa .....</b>	<b>5049</b>
<b>Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....</b>	<b>58</b>

## 1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Em 2013, aproximadamente 6,1 milhões de casos de tuberculose (TB) foram notificados no mundo e 80% desses casos estão localizados em 22 países, dentre eles o Brasil. Atualmente o Brasil é o 16º em número absoluto de casos de alta carga e o 22º em taxa de incidência<sup>1</sup>. A TB é a 4ª causa de mortes por doenças infecciosas no país e a 1ª causa de mortes dentre as doenças infecciosas definidas dos pacientes com Aids<sup>2</sup>. Um milhão de mortes são atribuídos a TB por ano em indivíduos não infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e 430 mil óbitos em indivíduos com TB e HIV<sup>1</sup>.

O Plano Global para o Combate à TB 2011-2015, proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), tem como visão “livrar” o mundo da TB. O objetivo é reduzir pela metade a incidência e a mortalidade por TB até 2015, comparados aos valores de 1990, seguindo as metas pactuadas nos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio<sup>3</sup>.

Em 2013 o Brasil diagnosticou 71.123 casos novos de TB com um coeficiente de incidência de 35,4/100.000 habitantes<sup>4</sup>. As três maiores taxas de incidência de TB por região estão distribuídas da seguinte maneira: Norte 45,2%, Sudeste 37,1% e Nordeste 34,7%<sup>1</sup>.

Minas Gerais é o estado com a 4ª menor taxa de incidência (17,9/100.000 habitantes) e sua capital (Belo Horizonte) apresenta a 7ª menor taxa (26,4/100.000 habitantes) do país<sup>1</sup>.

Recente estudo de revisão sistemática e meta-análise mostra prevalência de TB nos pacientes submetidos ao transplante renal (Tx) 14 vezes maior que a prevalência na população geral. Entretanto, a prevalência de TB após o Tx renal em países de alta, média e baixa prevalência foi, respectivamente, 43, 83, e 56 vezes maior em relação a população geral<sup>5,6</sup>.

---

<sup>1</sup> Ministério da Saúde (BR). O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Boletim Epidemiológico. 2014;45(2):1-13.

<sup>2</sup> Ministério da Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. [citado em 22 Feb 2013]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/ProgramaTB.pdf>.

<sup>3</sup> World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2012. Genebra. 2012.

<sup>4</sup> Ministério da Saúde (BR). Tuberculose: alinhada com o social, afinada com a tecnologia. Boletim Epidemiológico. 2013;44(2):1-6.

<sup>5</sup> Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel ELN. Prevalência de tuberculose em transplantados renais: revisão sistemática e meta-análise. J B Nefrol. 2013; 35(3): 206-21.

<sup>6</sup> World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Programme: Global Tuberculosis control 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.

Em relação à incidência da TB em pacientes transplantados renais, a maioria dos estudos relatou aproximadamente risco relativo de 20 a 74 vezes maior do que a população em geral, correspondendo a uma variação de 0,5% a 15%. Já a incidência relatada de TB em outros tipos de transplante é: 0,7% – 2,3% nos receptores de Tx de fígado adultos; 2,5% nos receptores Tx de fígado pediátricos; 1% – 1,5% nos receptores Tx cardíaco; 2% – 6,5% nos receptores de Tx de pulmão<sup>6,7</sup>; 0,23% - 0,79% nos receptores de Tx de medula óssea<sup>7,8</sup>.

A incidência de TB entre transplantados renais também oscila de acordo com a área geográfica. Varia de 0,5% a 1% na América do Norte, de 0,7% - 5% na Europa, e 5% - 15% na Índia e Paquistão<sup>7</sup>. Entretanto, os receptores renais que vivem na Europa e América do Norte têm risco relativo dobrado de desenvolverem TB de 20 a 50 vezes maior em relação à população geral<sup>9</sup>.

Um estudo brasileiro mostrou incidência de TB em transplantados renais 55 vezes maior em relação à população controle, e o diagnóstico de TB foi detectado 49 a 53 meses após o transplante<sup>10</sup>.

Por sua vez, em outro estudo brasileiro, foi avaliado 1549 receptores de Tx renal, e a incidência anual foi de 803 casos/100 000 habitantes, consideravelmente superior ao relatado para a população geral do Brasil que naquele ano foi de 36,1/100.000 habitantes. Analisando as características clínicas 2,8% dos transplantados desenvolveram a TB em tempo médio pós transplante de 196 dias. Em relação ao prognóstico a incidência de rejeição aguda foi maior em pacientes com TB do que naqueles pacientes sem a doença (44% versus 28%). Nesse estudo não há relato de realização de Teste Tuberculínico (TT) ou uso de medicação para prevenção da Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB)<sup>11</sup>.

---

<sup>7</sup> Muñoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis. 2005; 40(4):581-7.

<sup>8</sup> Canet E, Dantal J, Blanco G, et al. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(11):3773-8.

<sup>9</sup> Berthoux F, Abramowicz D, Bradley B, et al. European best practice guidelines for renal transplantation, section IV: long-term management of the transplant recipients. IV. 7.2 Late infections. Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(Suppl 4): 39-43.

<sup>10</sup> Guida JP, Bignotto RD, Urbini-Santos C, et al. Tuberculosis in Renal Transplant Recipients: A Brazilian Center Registry. Transplant Proc. 2009;41(3):883-4.

<sup>11</sup> Marques IDB, Azevedo LS, Pierrotti LC, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. Clin Transplant. 2013; 27(2): E169-76.

O diagnóstico de TB em transplante de órgão sólido (TOS) é difícil, devido à apresentação mais complexa e grave da doença e ao início da terapia, geralmente, tardia, ocasionando maior mortalidade desses pacientes (entre 20% a 30%)<sup>12,13</sup>.

A forma disseminada ou extrapulmonar pode acometer de 30% a 50% de todos os casos de TB, sendo que em 15% a TB extrapulmonar acomete a população não transplantada<sup>14</sup>. Segundo Singh *et al* (1998) as formas pulmonar, extrapulmonar e disseminada apresentam incidência de 51%, 16% e 33%, respectivamente, em transplantados de órgãos sólidos<sup>15</sup>.

Dados globais indicam que um terço da população do planeta está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), que é a presença do bacilo sem sinais e sintomas, evidência radiológica ou bacteriológica da doença<sup>7, 14</sup>.

O uso de terapia prévia de rejeição aguda e a imunossupressão (IS) comprometem o diagnóstico da ILTB e da TB<sup>14, 16</sup>. O diagnóstico da ILTB em pacientes receptores de órgãos é importante para que se possa utilizar a medicação preventiva na tentativa de diminuir a incidência da doença que tem alta mortalidade<sup>16, 17</sup>.

Em 1975, Thomas e Manko<sup>18</sup> elaboraram recomendações de consenso para triagem da ILTB em candidatos a transplante de órgãos por meio do teste tuberculínico (TT). Caso esse fosse positivo seria indicado o uso da isoniazida (H). Em 2000 a declaração conjunta da *American Thoracic Society* (ATS) e do Centro de Controle de Doenças (CDC) recomendam a realização do TT para pacientes em terapia renal substitutiva (TRS), candidatos ao transplante de órgãos sólidos ou submetidos ao transplante e reafirma a indicação do uso da H<sup>16, 17</sup>.

---

<sup>12</sup> Blackwell M. *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Transplant. 2004; 4(Suppl 10): 37-41.

<sup>13</sup> Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplantation recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group GESITRA. Transplantation. 1997; 63(9):1278-86.

<sup>14</sup> Subramanian A, Dorman S. *Mycobacterium tuberculosis* in solid organ transplant recipients. American Journal of Transplantation. 2009; 9(Suppl 4): S57-S62.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2000; 49(RR06):1-54.

<sup>17</sup> Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society /Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(4):603-662.

<sup>18</sup> Thomas PA Jr, Manko MA. Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis in the immunosuppressed renal allograft recipient. Transplantation. 1975; 20(1):76-7.

Vindo ao encontro dessas considerações, um estudo brasileiro relatou que a prevalência de ILTB em pacientes com DRC em estadió dialítico foi de 20,6% demonstrando a necessidade de realizar a prevenção antes Tx renal<sup>19</sup>.

Em estudo-randomizado e de único centro de Tx renal com doadores vivos (DV) foi indicado o uso de H em 181 receptores por período de um ano. O segundo grupo com 207 pacientes não recebeu a medicação. O grupo que não recebeu H desenvolveu TB e este resultado foi significativo ( $p = 0,0003$ )<sup>20</sup>.

No entanto, como não há teste padrão ouro para detectar a ILTB, o TT é preconizado em vários países, inclusive no Brasil apesar das suas limitações (sensibilidade de aproximadamente 70%) e fatores que interferem no resultado (falso negativo e positivo)<sup>21</sup>.

Os fatores que podem interferir na resposta ao TT (falso negativo) são: DM, farmacocinética dos imunossupressores, terapia de indução, terapia prévia para rejeição humoral, infecção por citomegalovirus (CMV), entre outros<sup>8, 22, 23</sup>. Leitura inadequada é o principal fator para o falso positivo, além da vacinação recente pelo BCG e micobactérias não tuberculosas. Apesar do refinamento da avaliação imunológica do doador-receptor pré Tx como compatibilidade HLA, conhecimento prévio dos anticorpos anti HLA e novos agentes imunossupressores com melhores resultados na sobrevida do enxerto, a TB permanece como fator preocupante de complicação do pós Tx. Assim, vários autores estudam a possibilidade de novos marcadores para diagnóstico da ILTB e métodos rápidos para o diagnóstico da TB<sup>24, 25, 26, 27, 28, 29, 30</sup>.

---

<sup>19</sup> Fonseca JC, Caiaffa WT, Abreu MNS, et al. Prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* e risco de infecção em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise em um centro de referência no Brasil. *J. bras. pneumol.* 2013; 39(2): 214-20.

<sup>20</sup> Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(2): 634-7.

<sup>21</sup> Ministério da Saúde (BR). Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

<sup>22</sup> Lopez de Castilha D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2010; 12:106-12.

<sup>23</sup> Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurty KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2007; 9(2): 97-101.

<sup>24</sup> Kruh-Garcia NA, Schorey JS, Dobos KM. Exosomes: New Tuberculosis Biomarkers – Prospects From the Bench to the Clinic. In: Dr. Pere-Joan Cardona (Ed.). *Understanding Tuberculosis: global experiences and innovative approaches to the diagnosis.* Rijeka (Croatia): In Tech; 2012; 395-410.

<sup>25</sup> Wallis R, Pai M, Menzies D, et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. *The Lancet.* 2010; 375(9729):1920-37.

<sup>26</sup> Lighter J, Rigaud M, Huie M, et al. Chemokine IP-10: an adjunct marker for latent tuberculosis infection in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(6):731-6.

Os testes utilizados no diagnóstico de ILTB avaliados são o TT e a dosagem da liberação do interferon-gama. O interferon-gama (IFN-gamma) desempenha papel importante na resposta imunológica mediada por célula T em indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*. O IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) baseia-se na secreção de IFN-gama por células T circulantes quando estimuladas *ex vivo* com antígenos específicos, identificando a existência de uma resposta imunológica adaptativa de memória contra os antígenos micobacterianos.

As principais vantagens do IGRA em relação ao TT são a sua maior especificidade para a detecção da ILTB, interpretação independente do observador e necessitar apenas de uma visita do indivíduo para sua realização. Porém, ele não diferencia a TB ativa da ILTB e não apresenta um ponto de corte definido para pacientes imunossuprimidos.

Atualmente, há dois desses testes disponíveis comercialmente: QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Inc., Valencia, CA, EUA) e T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abdingdon, Reino Unido). De modo geral, os diferentes estudos em adultos têm mostrado concordância de 60-80% quando se comparados TT e os métodos baseados na produção de IFN- $\gamma$ <sup>31, 32, 33, 34, 35</sup>, porém a sensibilidade dos IGRAs e do TT permanece controversa<sup>31</sup>.

- 
- <sup>27</sup> Ní CC, Keane J, Lavelle EC, et al. Autophagy in the immune response to tuberculosis: clinical perspectives. *Clin Exp Immunol*. 2011;164(3):291-300.
- <sup>28</sup> Walzl G, Ronacher K, Hanekom W, et al. Immunological biomarkers of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(5):343-54.
- <sup>29</sup> Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 2008; 198(12):1842-50.
- <sup>30</sup> Ghadimi D, de Vrese M, Heller KJ, Schrezenmeir J. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN-gamma) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(6):694-706.
- <sup>31</sup> Jackson-Sillah D, Hill PC, Brookes RH, et al. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection against a gradient of exposure in The Gambia. *Clin Infect Dis*. 2004, 38(7):966-73.
- <sup>32</sup> Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, et al. Predictive value of a whole-blood IFN- $\gamma$  assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1164-70.
- <sup>33</sup> Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet*. 2006; 367: 1328-34.
- <sup>34</sup> Pai M, Dheda K, Cunningham J, et al. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(6):428-38.
- <sup>35</sup> Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340-54.

Portanto, mais estudos são necessários para estimar o valor prognóstico do IGRA na identificação dos indivíduos com ILTB que apresentam maior risco de desenvolver TB, especialmente os imunossuprimidos<sup>36</sup>. Além disso, o Ministério da Saúde ainda não validou esse teste para ser utilizado como rotina no Brasil<sup>37</sup>.

O tratamento da ILTB com H reduz em 60% a 90% o risco de adoecimento<sup>38</sup> em pacientes não imunossuprimidos e em receptores de transplante renal a prevenção é descrita por vários autores como benéfica<sup>39, 40, 41, 42, 43</sup>. O risco de desenvolver TB ativa em um período de 20 anos após a prevenção variou de 0,56% - 1,30%<sup>44, 45</sup>. A ocorrência de TB naqueles pacientes que receberam terapia para ILTB pode ser devido à erradicação ineficaz do bacilo *M. tuberculosis* residual ou nova reinfeção<sup>46</sup>. A dose preconizada de H é de 10mg/kg/dia (dose máxima de 300 mg/dia), administrado diariamente por 6 a 9 meses com ajuste da dose de acordo com a função renal<sup>38</sup>. Alguns autores descrevem que o efeito potencial da terapia com H em prevenir TB ativa com redução de 30% na incidência da doença teria impacto imediato e substancial na epidemiologia da TB global<sup>45</sup>, apesar da latência do bacilo ser o maior

---

<sup>36</sup> Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(8):1031-7.

<sup>37</sup> Conde MB, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10):1018-1048.

<sup>38</sup> Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD001363.

<sup>39</sup> Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron*. 1993; 64(2): 169-81.

<sup>40</sup> Yildiz A, Sever MS, Türkmen A, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1872-5.

<sup>41</sup> Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, et al. Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg*. 1983; 118(3):356-9.

<sup>42</sup> Higgins RM, Cahn AP, Porter D, et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Quart J Med*. 1991;78(286):145-53.

<sup>43</sup> Matuck TA, Brasil P, Alvarenga MF, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplantation Proceedings*. 2004; 36(4):905-6.

<sup>44</sup> Akolo C, Adetifa I, Shepherd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis Infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1:CD000171.

<sup>45</sup> Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(1): 45-55.

<sup>46</sup> Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*, 2011; 378(9785):57-72.

obstáculo à erradicação da TB por exigir maior conhecimento dos mecanismos imunes na persistência e na reativação da doença<sup>47</sup>.

Naqvi R e colaboradores (2010) descreveram que o uso de H após o Tx renal deve ser considerado obrigatório em áreas geográficas onde a prevalência de TB é alta<sup>20</sup>. Nesse estudo não houve a descontinuação da H devido hepatotoxicidade. Outros estudos relataram que o risco de desenvolver hepatite relacionada ao uso da H está entre 0,3% - 1,1%<sup>48,49</sup>.

Em Tx de órgão sólido a positividade do TT está em torno de 30%<sup>15</sup>. Nesse cenário, o estudo RESITRA<sup>50</sup> descreve 19% de positividade do TT para transplantes de órgãos sólidos, destacando maior positividade para transplante de pulmão e transplante hepático, com resultados de 27,3% e 23,3%, respectivamente. A realização do TT é relevante, pois esse pode contribuir para não desenvolvimento da TB e para melhor prognóstico em relação à mortalidade. Além disso, a detecção da ILTB e indicação da terapia com H pode evitar a disfunção ou perda do enxerto renal quando o paciente desenvolve a TB.

---

<sup>47</sup> Pineda NIS, Pereira M, Matos D, Barreto L. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. *J Bras Pneumol.* 2004; 30(4):485-95.

<sup>48</sup> Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. Plano Nacional de controle da Tuberculose: normas técnicas estrutura e operacionalização. Brasília, DF, 2000.

<sup>49</sup> Lattes R, Radsic M, Rial M, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Trans Infect Dis.* 1999; 1:98-104.

<sup>50</sup> Torre-Cisneros J, Doblaz 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.

## 2 JUSTIFICATIVA

Em levantamento retrospectivo dos prontuários de 324 pacientes transplantados renais de janeiro de 1978 a outubro de 2010 acompanhados no ambulatório de Tx Renal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em Belo Horizonte, MG, realizado pela pesquisadora detectou-se história prévia de dois casos de TB no período pré Tx (um caso de TB pulmonar e um caso de TB de pericárdio). No período pós Tx foram comprovados 10 casos de TB: três pacientes com TB pulmonar (um paciente retornou para hemodiálise, outro foi a óbito, e o terceiro mantém com função renal preservada); um paciente com TB muscular grave (retornou para diálise e evoluiu para óbito); três casos de TB renal (um retornou para diálise e dois casos foram tratados, mantendo função renal estável); dois casos de TB disseminada (um paciente retornou para hemodiálise e outro mantém função renal estável); e um TB osteoarticular (Mal de Pott). A revisão dos casos demonstrou a necessidade de diagnosticar os pacientes com ILTB pós Tx renal.

Atualmente, existem poucos estudos no país sobre o diagnóstico da ILTB a despeito da indicação do TT pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Ministério da Saúde (MS) em pacientes transplantados. Outro fator preocupante é que a indicação de TT não é rigorosamente realizada em centros transplantadores. Portanto, o desafio é detectar a ILTB em vigência da imunossupressão, indicar a prevenção e diminuir a taxa de incidência da TB e da mortalidade por esta doença nos indivíduos transplantados renais.

A prevalência de TT positivo na população dos pacientes transplantados renais não é conhecida, variando de 5% - 20% na população em diálise<sup>51</sup>. Assim, os receptores a Tx renal devem se submeter ao TT com objetivo de identificar a ILTB, mesmo sabendo da hipótese de que a imunodeficiência ou IS são considerados potenciais fatores para um resultado do TT negativo, quando comparados a pessoas normais<sup>52</sup>.

---

<sup>51</sup> Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are high risk for tuberculosis. Terry Beir Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med.* 1997; 337(5):315-20.

<sup>52</sup> Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. *Clin Immunol.* 2004; 110(1):2-12.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a prevalência da Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes transplantados renais do Ambulatório de Transplante Renal do Hospital das Clínicas – Universidade Federal de Minas Gerais.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Descrever as características dos pacientes transplantados renais quanto aos aspectos sócio demográficos, comportamentais, clínicos, função renal, transplante renal e imunossupressor.
- b) Avaliar fatores de risco que possam estar associados aos resultados do TT tabagismo; alcoolismo; história de contato com TB; BCG; massa corporal; DM; doença autoimune; Hepatite B e C; neoplasias; função do enxerto renal (estimativa da taxa de filtração glomerular); imunossupressor.

#### 4 METODOLOGIA DETALHADA

Estudo longitudinal, de um único centro, sendo todos os casos de transplantados renais, sendo avaliados para ILTB pelo TT, no período de janeiro de 2011 a julho de 2013.

Todos pacientes submetidos ao Tx renal no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) foram convidados a participar do estudo.

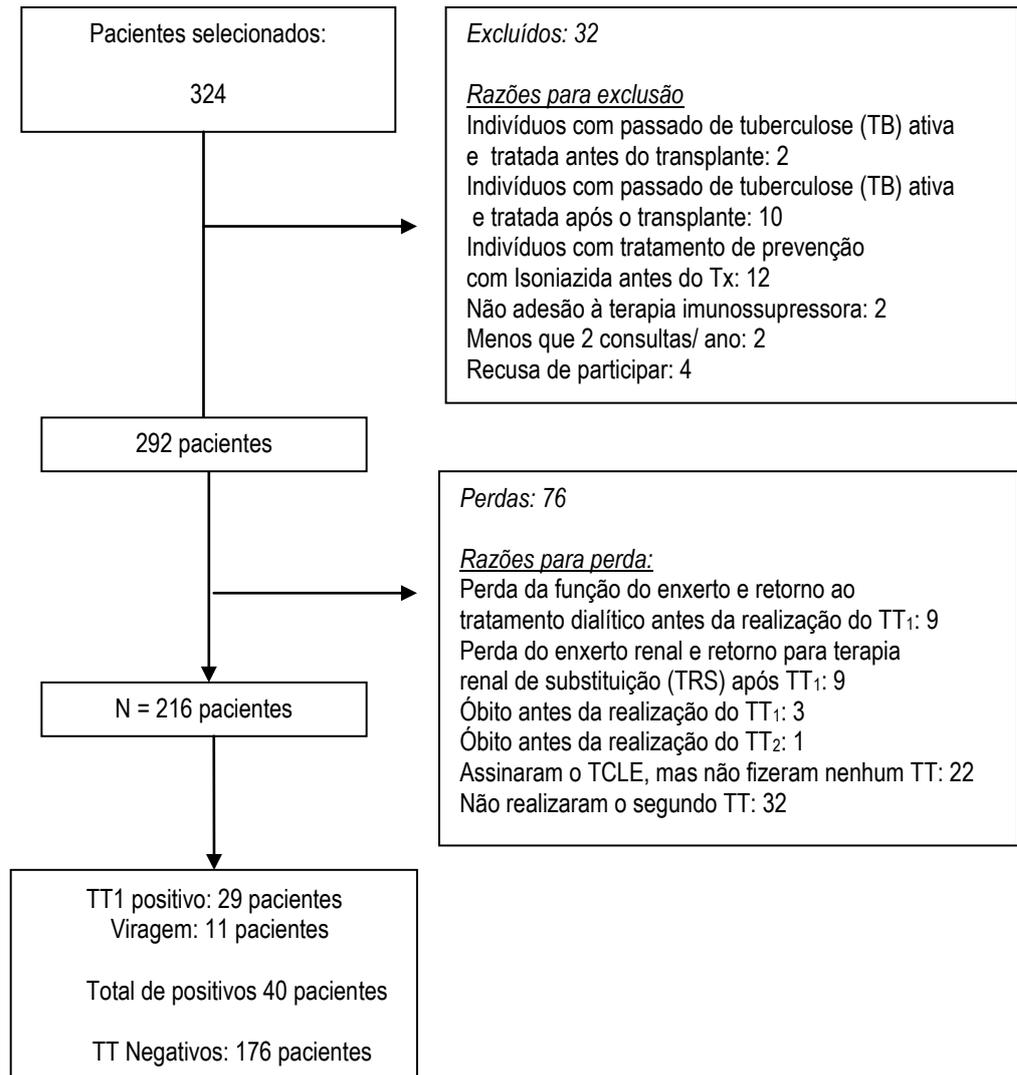
O estudo foi aprovado pelo COEP / UFMG com o número 132/10 em 24/11/2010 (anexo A). Aqueles que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram incluídos no estudo e responderam um questionário elaborado para a pesquisa (anexo B) e quando necessário o prontuário foi consultado.

Os critérios de exclusão dos pacientes foram:

- 1) Indivíduos com passado TB;
- 2) Prevenção com Isoniazida (H) antes do Tx;
- 3) Perda da função do enxerto renal e retorno ao tratamento dialítico antes da realização do TT1;
- 4) Óbito antes da realização do TT2;
- 5) Não adesão a terapia imunossupressora;
- 6) Menos que duas consultas/ano no ambulatório Tx renal

O cálculo amostral para um intervalo de confiança de 99% e erro de 5% para prevalência estimada de 15% de ILTB seria de 160 pacientes. Portanto, com acréscimo de 30% considerando potenciais perdas, adiciona-se 48 pacientes, mostrando resultado para cálculo amostral de 208 pacientes. A população incluída e avaliada em nosso estudo foi de 216 pacientes.

Na figura abaixo está demonstrada os dados sobre a inclusão e exclusão dos pacientes (total = 324) (Figura 1).



**Figura 1- Seleção dos pacientes após transplante renal**

Durante a seleção dos pacientes, no período da realização dos dois TT ao constatar-se a demora do retorno do paciente para trazer os resultados enviou-se uma solicitação por correspondência acompanhada de um texto explicativo sobre a importância do teste, com o *email* e número do celular do médico responsável pelo estudo. Caso o paciente não retornasse era realizado contato telefônico de no máximo três ligações, com intervalo entre as ligações de sete a 10 dias. Caso não houvesse resposta uma nova carta era enviada na tentativa de recuperar esses pacientes, até que esse paciente fosse excluído do estudo.

### Variável resposta

Para a avaliação da Infecção latente para *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ILTB: foi realizado o TT. O derivado protéico purificado (PPD) RT23, foi aplicado na dose de 0,1 ml, que contém duas unidades de tuberculina, utilizando-se da técnica intradérmica de Mantoux. O resultado do TT é registrado em milímetros. O local da injeção foi realizado na face anterior do antebraço e a leitura realizada em 72 a 96 horas.

Todos os pacientes que apresentaram o primeiro TT (TT<sub>1</sub>) com valor  $\geq 5$  mm foram considerados positivos. Os pacientes com TT negativo realizaram um segundo teste (TT<sub>2</sub>) e foi considerado positivo quando houve um incremento de 10 mm em relação ao TT<sub>1</sub>. A isoniazida (H) foi indicada para todos com TT positivo<sup>39, 40, 41, 42, 43</sup>.

O TT<sub>1</sub> foi realizado após o terceiro mês da realização do transplante renal, porque a partir do terceiro mês, a ação dos anticorpos da indução tem duração de até três meses (farmacocinética) e o alvo do nível sérico dos imunossuppressores envolvidos é menor neste período<sup>53, 54, 55, 56, 57, 58, 59</sup>.

O tempo de intervalo para a realização do TT<sub>2</sub> foi após três semanas.

Todos os TT foram realizados por pessoal treinado pela Secretaria Municipal ou Estadual de Saúde.

- 
- <sup>53</sup> Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of Kidney transplant recipients. *Am J. Transplant.* 2009; 9(suppl3):S1-155.
- <sup>54</sup> Wester AC, Pankhurst T, Rinaldi F, et al. Monoclonal and polyclonal antibody therapy for treating acute rejection in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized trial data. *Transplantation.* 2006;81(7):953-65.
- <sup>55</sup> McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *BioDrugs.* 2010;24(1):55-76.
- <sup>56</sup> Lucas JG, Co JP, Nwaogwugwu UT, et al. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):579-92.
- <sup>57</sup> Vella J, Brennan DC. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. [cited 2013 Feb 22]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- <sup>58</sup> Brennan DC, Daller JA, Lake KD. Rabbit Antithymocyte Globulin versus Basiliximab in Renal Transplantation. 2006; 355(19): 1967-77.
- <sup>59</sup> Gebel HM, Bray RA. Approaches for transplantation the sensitized patient: biology versus pharmacology. *Nephrol Dial Transp.* 2008; 23: 2454.

Para paciente com resultado positivo ao TT foi indicado o uso da H na dose de 10mg/dia na dose máxima de 300mg/dia por seis meses<sup>39, 48</sup>.

### Variáveis explicativas

As variáveis explicativas investigadas foram agrupadas em: (i) Variáveis sócio-demográficas (gênero, idade, renda individual, moradia, contato com TB); (ii) Comportamental (tabagismo, etilismo, situação conjugal); (iii) Clínicas (marca da vacina BCG, Índice de massa corporal (IMC), Diabetes *mellitus* (DM); Doença Autoimune, Hepatite B, Hepatite C, Neoplasia, Função do enxerto renal; (iv) Relacionado ao Tx (tipo do doador, Tx duplo, re-transplante, esquema imunossupressor). Foram avaliados ainda as variáveis e possível interferência dessas à resposta ao TT como: tabagismo; alcoolismo; história de contato com TB; BCG; massa corporal; DM; doença autoimune; Hepatite B e C; neoplasias; função do enxerto renal (taxa de filtração glomerular  $\geq 60$ ml/min); esquema de imunossupressão; intervalo de tempo entre o Tx e a realização dos TTs.

A idade no momento do teste variou de 18 a 75 anos de idade, com mediana de 48 anos e média de 46,5 anos (DP  $\pm 12,3$ ).

Os pacientes foram classificados de acordo com a renda individual: empregado, aposentado, auxílio doença ou afastado; não ter renda: desempregado/a e nunca trabalhou.

Para a avaliação da vacina do BCG foi observada a cicatriz vacinal no braço direito. Quanto ao tabagismo foi classificado tabagista: uso atual de tabaco; como não tabagista os que nunca fumaram ou abandonaram há mais de um ano<sup>60, 61</sup>.

O alcoolismo foi classificado segundo o CAGE (*Cut down, Annoyed, Guilty, and Eye-opener*)<sup>62</sup>. O questionário CAGE (Acrônimo referente a 4 perguntas - *Cut down, Annoyed by criticisms, Guilty, and Eye-opener*), está validado no Brasil desde 1983. É composto pelas quatro seguintes perguntas e foi incorporado à entrevista do paciente: (1) Você já pensou em largar a bebida? (2) Fica aborrecido quando outras pessoas criticam o seu hábito de beber? (3)

---

<sup>60</sup> van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(1):27-33.

<sup>61</sup> Bates MN, Khalakdina A, Pai M, et al. The risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007; 167(4):335-342.

<sup>62</sup> Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: Validation of a new alcoholism instrument. *Am J Psychiatry.* 1974; 131(10):1121-1123.

Sente-se mal ou culpado pelo fato de beber? (4) Bebe pela manhã para ficar mais calmo ou se livrar de uma ressaca (abrir os olhos?). A presença de duas respostas afirmativas sugere uma indicação positiva de dependência de álcool.

O IMC é indicador utilizado para verificar estado nutricional. O cálculo é obtido pela seguinte fórmula: peso atual (kg) / estatura (m)<sup>2</sup>. A classificação segue a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>63</sup>: Baixo Peso (IMC < 18,5), Peso Normal (IMC entre 18,5 e 24,99), Sobre-Peso (IMC ≥ 25), Pré-Obeso (IMC entre 25 e 29,99), Obesidade grau I (IMC entre 30 e 34,99), Obesidade grau II (IMC entre 35 e 39,99) e Obesidade grau III (IMC ≥ 40; mórbida).

O diagnóstico da DM seguiu a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde<sup>64</sup>, Associação Americana de Diabetes (ADA)<sup>65</sup> e Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes<sup>66</sup>. A recomendação inclui quatro classes clínicas: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), outros tipos específicos de DM e DM gestacional.

As doenças autoimunes foram diagnosticadas previamente nos ambulatórios de reumatologia e/ou nefrologia do Estado de Minas Gerais. A confirmação da Hepatite B e C foi por marcadores sorológicos método indireto por quimioluminescência amplificada e/ou exame de biologia molecular se necessário<sup>67</sup>.

A função do enxerto renal foi avaliada pela estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) e o estadiamento da doença renal crônica (DRC) foi classificado de acordo com Eknoyan G. e Levin N.W<sup>68</sup>. A TFG foi classificada pela fórmula *Modification of Diet in Renal Disease*

---

<sup>63</sup> World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.

<sup>64</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Diabet Med. 1998; 15(7):539-53.

<sup>65</sup> American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 1998; 21(Suppl 1): S5.

<sup>66</sup> Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: SBD; 2007. Métodos e critérios para o diagnóstico de Diabetes mellitus; 14-5.

<sup>67</sup> Ministério da Saúde. Hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; [data desconhecida].

<sup>68</sup> Eknoyan G, Levin NW. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(Suppl1):S14-S266.

(MDRD)<sup>69</sup>. A fórmula MDRD estima a TFG normalizada para 1,73m<sup>2</sup> da área de superfície corporal usando a creatinina sérica, idade, (MDRD). A fórmula MDRD estima a Taxa de Filtração glomerular (TFG) normalizada para 1,73m<sup>2</sup> da área de superfície corporal usando a creatinina sérica, idade, gênero e raça. É sugerida como preferencial, ou no mínimo como alternativa, por ser mais precisa para a estimativa da taxa de filtração glomerular<sup>70, 71</sup>.

### Análise estatística

O cálculo amostral para um intervalo de confiança de 99% e erro de 5% para uma prevalência estimada de 15% de ILTB, com acréscimo de 30% (potenciais perdas) foi de 208 pacientes. Nesse estudo foram analisados 216 pacientes.

Inicialmente foi realizada análise descritiva da população por meio de distribuições de frequências, medidas de tendência central e de dispersão para as características estudadas. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar diferenças de médias para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções das variáveis categóricas.

Para todos os testes um valor p menor que 0,05 foi considerado significativo. A medida de associação utilizada na análise univariada foi o Odds Ratio (OR) com um intervalo de confiança (IC) igual a 95%.

As informações coletadas foram digitadas em planilhas no *Excel* e no software *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®) 21.

---

<sup>69</sup> Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate, *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.

<sup>70</sup> Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation*. 2011; 92(9):1005-11.

<sup>71</sup> Gushi AA, Malafrente P, Souza JP, et al. Avaliações da filtração glomerular pela depuração de creatinina, equações MDRD e Cockcroft-Gault são semelhantes em receptores de transplante renal. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2004;26 (3):165-9.

## **5 NOTA EXPLICATIVA**

Seguindo uma das orientações do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, a dissertação de mestrado deve conter um artigo a ser submetido a uma revista indexada, no caso, “Transplantation Proceedings”, fator de Impacto 0,952; (Qualis B<sub>2</sub>).

## 5.1 ARTIGO

### **Prevalência da Infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em um Centro de Transplante Renal no Estado de Minas Gerais, Brasil**

Mônica Maria Moreira Delgado Maciel<sup>1</sup>, Katia de Paula Farah<sup>2</sup>, Wânia da Silva Carvalho<sup>3</sup>, Maria das Graças Ceccato<sup>3</sup> e Silvana Spindola de Miranda<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médica/Nefrologista do Hospital das Clínicas/UFMG

<sup>2</sup> Professora da Faculdade de Medicina/Nefrologista/UFMG

<sup>3</sup> Professora da Faculdade de Farmácia/UFMG

<sup>4</sup> Coordenadora do Grupo de Pesquisa em Micobacterioses FM/CNPq/UFMG\_REDE-TB de Pesquisa

**Objetivo:** Avaliar a prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e possíveis associações sociodemográficas, comportamentais e clínicas com o Teste tuberculínico (TT) em pacientes transplantados renais.

**Pacientes e métodos:** Estudo longitudinal realizado no Ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Brasil. Pacientes submetidos ao transplante renal no período de janeiro de 2011 a julho de 2013 foram incluídos nesse estudo para avaliar ILTB por meio da realização do TT. Foi considerado positivo TT  $\geq 5$ mm, caso esse fosse negativo um segundo TT foi aplicado e foi considerado positivo se houvesse um incremento de 10mm em relação o primeiro TT. As variáveis clínicas, tais como: Marca vacinal da BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), Índice de massa corporal (IMC), Diabetes *mellitus*; Doença autoimune, Hepatite B, Hepatite C, Neoplasia, Função do enxerto renal foram correlacionadas ao resultado do TT para avaliar possíveis interferências. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar diferenças de médias para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções das variáveis categóricas. Para todos os testes um valor p menor que 0,05 foi considerado significativo. A medida de associação utilizada na análise univariada foi o Odds Ratio (OR) com um intervalo de confiança (IC) igual a 95%.

**Resultados:** Dos 216 pacientes incluídos no estudo, o gênero masculino foi predominante, com 134 pacientes (62%). A média de idade foi de 46,5 (18 a 75) anos. A ILTB foi diagnosticada em 40/216 (18,5%) sendo que 13,4% foram detectados no TT<sub>1</sub> e 5,8% no TT<sub>2</sub>. O incremento do TT<sub>1</sub> (13,4%) para o TT<sub>2</sub> foi de 5,8%, sendo significativo (p = 0,012). A frequência cumulativa (TT<sub>1</sub> e TT<sub>2</sub>) foi 43,3 %. Houve associação estatística da função do enxerto renal com taxa de filtração glomerular maior ou igual a 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> em relação ao resultado positivo do TT.

**Conclusão:** A prevalência da ILTB foi baixa em Tx renais. Um segundo TT deve ser realizado nesses pacientes quando um primeiro TT for negativo. O TT deve ser realizado quando se tem uma melhor função renal. Em 54,5% dos pacientes que responderam ao segundo teste também apresentavam função renal não comprometida.

## INTRODUÇÃO

Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes foram realizados 68.872 transplantes (Tx) renais no período de 1997 até setembro de 2014. O número absoluto de Txs renais no ano de 2013 foi de 534 no estado de Minas Gerais (MG) e 5.433 no Brasil. O número absoluto de Txs renais de Janeiro a Setembro no ano 2014 foi de 444 no estado de Minas Gerais (MG) e 4.221 no Brasil. Há 18.290 candidatos a Tx renal em todo o Brasil em lista de espera, sendo 2.484 pacientes do Estado de MG<sup>1</sup>.

A incidência da tuberculose (TB) nos Tx renais comparada à população geral é de aproximadamente 20 a 74 vezes mais elevada (0.5% – 15% entre receptores de rim)<sup>2</sup>, e oscila de acordo com a área geográfica (0,5% a 1% na América do Norte)<sup>3</sup>.

Atualmente, os fármacos imunossupressores têm ações farmacológicas mais específicas e potentes para evitar rejeição do enxerto, principalmente nos receptores de doadores falecidos com alto risco imunológico, que necessitam de outros imunossupressores (terapia com anticorpos) com proteção de rejeição humoral precoce<sup>35</sup>. No entanto podem apresentar efeitos de toxicidade<sup>4</sup> e predispor o paciente a maior risco de infecções, dentre elas a TB e neoplasia.

A forma mais comum de aquisição da TB após o Tx é a reativação da ILTB. O desenvolvimento da doença é favorecido pela imunossupressão (IS), e a maioria dos casos de TB ocorre geralmente no primeiro ano após Tx<sup>5,6</sup>.

Na maioria dos países o TT é utilizado para o diagnóstico da ILTB, apresentando sensibilidade de, aproximadamente, 70% apesar de vários fatores que interferem no resultado como, farmacocinética dos imunossupressores, terapia de indução, terapia prévia para rejeição celular ou humoral, infecção por citomegalovirus, tempo de Tx, re-transplante, estágio da Doença Renal Crônica após transplante, Diabetes *mellitus*, entre outros<sup>7,8</sup>.

O TT para detecção da ILTB é relevante como teste propedêutico e, conseqüentemente, para indicação da terapia de prevenção nos casos positivos, podendo contribuir com a diminuição da taxa de TB nos indivíduos Tx renais<sup>9</sup>. Entretanto, o TT não é rigorosamente realizado nos

Centros Transplantadores do país<sup>10,11</sup>. Ressalta-se a existência de poucos trabalhos no Brasil sobre esse tema.

Nesse estudo, o objetivo foi detectar a ILTB em pacientes Tx renais e correlacionar possíveis associações sociodemográficas, comportamentais e clínicas com o resultado do TT.

### **PACIENTES E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo longitudinal, conduzidos em único centro de transplantes renais do Hospital das Clínicas- Estado de Minas Gerais, Brasil. Todos os Tx renais foram avaliados para ILTB no período de janeiro de 2011 a julho de 2013 por meio do TT. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com o número 132/10. Os critérios de inclusão e exclusão estão descritos na Figura 1.

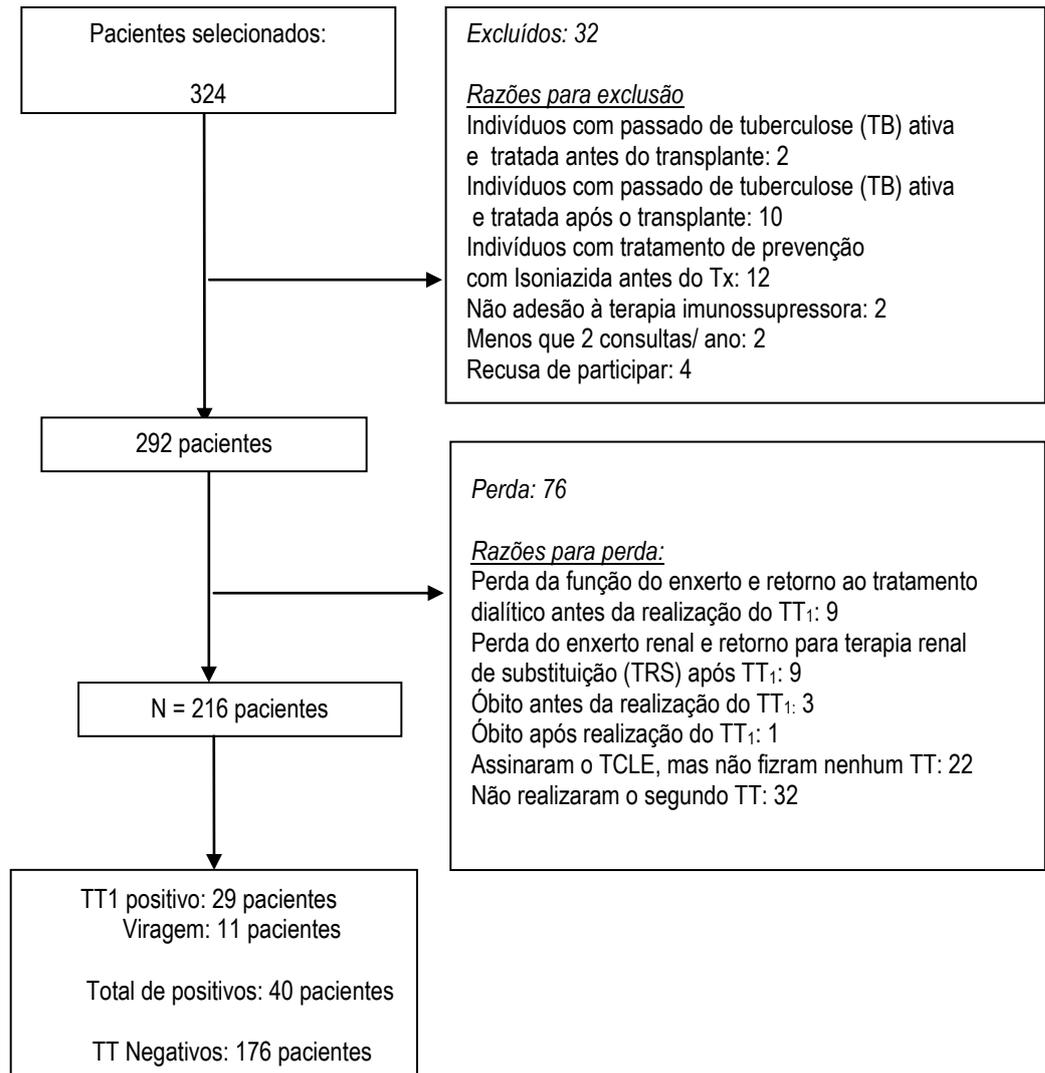


Fig.1. Seleção dos pacientes após transplante renal (n= 324).

Para a avaliação da ILTB foi realizado o TT com o derivado protéico purificado (PPD) RT23. O TT foi aplicado na dose de 0,1 ml, que contem duas unidades de tuberculina, utilizando-se da técnica intradérmica de Mantoux. O resultado do TT é registrado em milímetros. O local da injeção foi na face anterior do antebraço e a leitura realizada em 72 a 96 h. O primeiro TT (TT<sub>1</sub>) foi realizado após o terceiro mês da realização do transplante renal e o segundo TT (TT<sub>2</sub>) a partir da terceira semana quando o TT<sub>1</sub> fosse negativo.

Todos os pacientes que apresentaram TT<sub>1</sub> com valor  $\geq 5$  mm foram considerados positivos e os negativos que realizaram o TT<sub>2</sub> foi considerado positivo o incremento de 10 mm em relação ao TT<sub>1</sub>. A isoniazida foi indicada para todos com TT positivo.

As variáveis investigadas foram: (i) Variáveis sócio-demográficas (gênero, idade, renda individual, moradia, história de contato com TB); (ii) Comportamental (tabagismo, etilismo,

situação conjugal); (iii) Clínicas (Marca vacinal da BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), Índice de massa corporal (IMC), Diabetes *mellitus* (DM); Doença Autoimune, Hepatite B, Hepatite C, Neoplasia, Função do enxerto renal; (iv) Relacionado ao Tx (tipo do doador, Tx duplo, re-transplante, esquema imunossupressor). Também foram avaliados as variáveis e possível interferência desses à resposta ao TT como: tabagismo; alcoolismo; história de contato com TB; BCG; massa corporal; DM; doença autoimune; Hepatite B e C; neoplasias; função do enxerto renal (taxa de filtração glomerular  $\geq 60\text{mL/min}$ ); esquema de imunossupressão; intervalo de tempo entre o Tx e a realização do TT.

Foi realizada análise descritiva da população por meio de distribuições de frequências, medidas de tendência central e de dispersão para as características estudadas. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para comparar diferenças de médias para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado de Pearson para comparação de proporções das variáveis categóricas. Para todos os testes, valor p menor que 0,05 foi considerado significativo. A medida de associação utilizada na análise univariada foi o Odds Ratio (OR) com um intervalo de confiança (IC) igual a 95%. As informações coletadas foram digitadas em planilhas no *Excel*. O *software Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS®) 21 foi utilizado para fazer as análises estatísticas.

## RESULTADOS

A descrição das características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e do transplante renal dos pacientes transplantados renais estão apresentadas na Tabela 1. Dos 324 pacientes atendidos 216 foram incluídos no estudo. O gênero masculino foi predominante, com 134 pacientes (62%). A idade no momento do teste variou de 18 a 75 anos de idade, com mediana de 48 anos e média de 46,5 anos (DP  $\pm 12,3$ ).

Em relação ao local de residência, 152 (70,4%) moravam na região metropolitana de Belo Horizonte, 63(29,2%) em outras regiões de Minas Gerais e um (0,4%) no estado do Amapá. Aproximadamente 77% (167/216) relataram ter renda por atividade laborativa, aposentadoria ou benefício doença (Tabela 1). A análise descritiva da função do enxerto renal e esquema imunossupressor estão apresentadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. O intervalo de tempo entre a data do Tx renal e a realização do TT<sub>1</sub> variou de 3,0 a 360,4 meses, com média de 86,8 meses (desvio-padrão de 75,62) e mediana de 68,2 meses. O intervalo de tempo entre a data do Tx renal e a realização do TT<sub>2</sub> variou de 3,5 a 376,1 meses, com média de 99 meses (desvio-padrão de 78,33) e mediana de 79 meses.

A ILTB foi diagnosticada em 40/216 (18,5%) sendo que 13,4% foi detectado ao TT<sub>1</sub> e 5,8% ao TT<sub>2</sub>.

O incremento do TT<sub>1</sub> (13,4%) para o TT<sub>2</sub> foi de 5,8%, sendo significativo ( $p = 0,012$ ). A frequência cumulativa (TT<sub>1</sub> e TT<sub>2</sub>) foi 43,3 %.

No estudo foi observado que 210/216 (97%) dos indivíduos eram heterossexuais. Nenhum paciente era portador do vírus HIV.

As principais etiologias da Doença Renal Crônica pré transplante foram: causa indeterminada em 50%; Glomerulonefrite crônica em 22,2%; Nefropatia diabética em 9,3%; Doença renal policística do adulto em 6,0% e outras patologias em 12,5%.

As combinações das drogas imunossupressoras prescritas nos 216 pacientes estão descritas na tabela 3. Sessenta e dois pacientes transplantados receberam terapia de indução (28,7%) com anticorpo mono ou policlonal, sendo que dois o fizeram tanto para indução (Basiliximab) quanto para rejeição (Timoglobulina) (Tabela 3).

Na análise univariada não houve associação entre idade, gênero, cicatriz da vacina BCG, tabagismo, alcoolismo, Índice de Massa Corporal, Diabetes *mellitus*, doença autoimune, hepatite B, hepatite C e neoplasias, tipo de doador, Tx pré emptivo, retransplante e transplante duplo de órgãos (Tabela 4 e 5). Quanto ao esquema de imunossupressão e diferentes combinações dos fármacos descrito na Tabela 6 também não foi observado associação, assim como a análise do intervalo de tempo entre Tx e a realização do TT<sub>1</sub>/TT<sub>2</sub> (Tabela 7).

A função do enxerto renal com taxa de filtração glomerular maior ou igual a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> foi significante em relação ao TT<sub>1</sub> positivo, bem como a história de contato com TB (Tabela 4 e 8).

Dos 40 pacientes (TT positivos) que fizeram uso da isoniazida nenhum desenvolveu TB. Dentre esses, dois (5%) abandonaram a prevenção, mas não desenvolveram a doença. Não foi evidenciado reação adversa com o uso da isoniazida. Um paciente com TT negativo teve TB pulmonar durante o estudo.

## DISCUSSÃO

Vários estudos mostram maior prevalência de TB nos pacientes submetidos ao Tx renal em países de baixa, média e alta prevalência da doença com alta taxa mortalidade<sup>12, 13, 14</sup>. A necessidade de diagnosticar a ILTB e indicar terapia de prevenção é relevante para impedir o desenvolvimento da doença, apesar de não ser um uso na prática clínica do Brasil. Assim, essa é a primeira vez em que se avalia a ILTB e sua associação com as características sociodemográficas, comportamentais e clínicas em transplantados renais em um Centro Brasileiro de Transplante.

O uso de Tacrolimus e/ou Micofenolato em receptores jovens (quando comparados com a terapia convencional) são fatores associados ao desenvolvimento de TB com gravidade e frequência maior nos primeiros seis meses após o transplante<sup>6</sup>. No presente estudo a faixa etária não mostrou associação significativa a positividade ao TT.

A realização do TT, apesar de não ser um teste padrão ouro para detectar a ILTB é preconizado em vários países na avaliação do pré transplante renal<sup>14</sup>, inclusive no Brasil onde o IGRA (*Interferon-Gamma Release Assays*) não é validado em rotina<sup>15</sup>. Alguns fatores podem gerar um TT falso negativo como: DM, farmacocinética dos imunossuppressores, terapia de indução e terapia prévia para rejeição humoral, infecção por citomegalovirus (CMV), entre outros<sup>16, 17</sup>. Já um TT falso positivo pode se dar pela vacina BCG recente<sup>36</sup>, porém estudos demonstram que não há interferência do resultado ao TT se realizado muitos anos após a vacinação<sup>18, 37</sup>. Outro problema é o reteste, pois o efeito *booster* pode acontecer. Portanto, estudos recomendam avaliação cuidadosa a ser feita para a decisão de indicação da prevenção com fármacos<sup>2, 6, 7, 17, 19</sup>. Além do mais, no presente estudo, não houve relação estatística do TT positivo com a vacinação pelo BCG. Vários autores estudam a possibilidade de novos marcadores para o diagnóstico da ILTB e da TB para solucionar esses problemas, mas ainda não há evidências do uso desses novos testes em Tx de órgãos sólidos<sup>20, 21, 22</sup>.

Os casos de transplante com doador falecido com tempo de isquemia aumentado e de retransplante são considerados situações de alto risco imunológico. Nessas condições indica-se a indução com fármacos mais potentes, como Basiliximab, Thymoglobulina ou outros anticorpos policlonais no intuito de prevenir rejeição aguda e reduzir os efeitos da função retardada do enxerto tanto a curto quanto a longo prazo. Essa terapia aumenta o risco de desenvolvimento da TB após o Tx e pode determinar resposta negativa ao TT<sup>35</sup>. Porém, em nosso trabalho, essa associação com o tipo de doador e retransplante não foi evidenciado.

É importante ressaltar que o uso dos imunossupressores<sup>4, 6</sup>, principalmente Tacrolimus e Micofenolato<sup>6</sup>, Diabetes *mellitus*<sup>23</sup>, idade do receptor<sup>7</sup>, tempo após o transplante<sup>5,11,38,39</sup>, desnutrição<sup>24</sup>, Hepatite C<sup>25</sup>, infecção por citomegalovírus, neoplasias e doença autoimune<sup>7</sup> são descritos como fatores de risco para reativação e desenvolvimento de TB, principalmente nos três primeiros meses após o transplante de órgãos sólidos, que pode ser de 20 a 74 vezes mais que a população geral<sup>5, 14</sup>. Assim, se detectado a ILTB como aconteceu nesse estudo, estará indicado a prevenção com isonizida<sup>17,26</sup>.

A prevalência da ILTB nos Tx renais no nosso estudo (18,5%) foi menor que a encontrada por Sester e colaboradores (2006)<sup>27</sup> que obtiveram TT positivo em 52,14%, porém semelhante ao estudo RESITRA (*Spanish Network of Infection in Transplantation*) (13,6%)<sup>7</sup>. Isso se deve provavelmente porque o Estado de Minas Gerais registrou baixa incidência de TB nos últimos anos<sup>28</sup>.

A história de contato de TB e a associação com TT positivo é descrita de longa data e por vários autores<sup>3,10,37,42</sup>, tendo, portanto, relação direta com o diagnóstico da ILTB. No presente estudo, o contato prévio com a doença mostrou associação significativa com o resultado positivo do TT.

O incremento do TT<sub>2</sub> em relação ao TT<sub>1</sub> (resposta significativa) demonstra que é aconselhável realizá-lo sempre quando uma primeira reação for negativa, haja vista que a maioria não respondeu no TT<sub>1</sub> (81%). Esse resultado já foi descrito em outros trabalhos quando o segundo teste foi realizado<sup>5,26</sup> o que favoreceu a detecção da ILTB nos pacientes em uso de imunossupressão<sup>7</sup>.

A etiologia da Doença Renal Crônica pré transplante predominante foi de causa indeterminada porque a maioria dos pacientes desse estudo não realizou biópsia renal para confirmação da glomerulopatia como causa da doença renal. Mesmo assim as glomerulopatias foram importantes como citados em outros trabalhos<sup>6</sup>.

Alcoolismo e tabagismo são fatores de risco para a ILTB e desenvolvimento da TB<sup>29, 30, 31, 40,41</sup>. Como em nosso estudo, a maioria dos pacientes não ingeriam álcool e não fumavam não houve associação estatística desses fatores com a resposta positiva ao TT.

O presente estudo mostrou que a função renal preservada (TFG  $\geq$  60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) aumenta a chance do TT ser positivo, pois o efeito das alterações imunológicas decorrentes da

uremia que levariam a um TT negativo é minimizado como descrito por outros trabalhos<sup>25, 32, 33, 34</sup> e provavelmente nesses casos não houve interferência do uso de imunossupressores.

Nosso estudo tem como limitação a utilização do TT o qual pode não refletir a realidade da ILTB devido à imunossupressão dos pacientes, além de alguns casos de efeito *booster* devido à vacinação pelo BCG.

Em conclusão, a prevalência da ILTB foi baixa em Tx renais. Um segundo TT deve ser realizado nesses pacientes quando um primeiro TT for negativo. O TT deve ser realizado quando se tem melhor função renal.

**Tabela 1 - Análise descritiva das características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e do transplante renal (n = 216)**

Características	n (%)
<b>Sociodemográficas</b>	
<i>Gênero</i>	
Masculino	134 (62,0)
Feminino	82 (38,0)
<i>Idade (&gt; 18 anos):</i>	
18- 46	108 (50,0)
46 -75	108 (50,0)
(Média ±SD) <sup>c</sup>	46,5 (±12,3)
<i>Moradia</i>	
Região Metropolitana Grande BH	152 (70,4)
Outras regiões de Minas Gerais	63 (29,2)
Outros estados da Federação	1 (0,4)
<i>Ter Renda</i>	
Sim	167 (77,3)
Não	49 (22,7)
<i>História de Contato TB</i>	
Sim	38 (17,6)
Não	168 (77,8)
Não sabe	10 (4,6)
<b>Comportamentais</b>	
<i>Tabagismo</i>	
Fumante	47 (21,8)
Não fumante	161 (74,5)
Ex-fumante	8 (3,7)
<i>Etilismo</i>	
Sim	66 (30,6)
Não	150 (69,4)
<i>Situação conjugal</i>	
União Estável	133 (61,6)
Solteiro	83 (38,4)
<b>Clínicas</b>	
<i>Cicatriz BCG (&gt;5mm)</i>	
Sim	165 (76,4)
Não	51 (23,6)
<i>IMC</i>	
Baixo peso (IMC < 18,5)	5 (2,3)
Peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9)	138 (63,9)
Pré Obeso (IMC entre 25 e 29,9)	50 (23,1)
Obesidade grau I (IMC entre 30 e 34,9)	20 (9,3)
Obesidade grau II (IMC entre 35 e 39,9)	2 (0,9)
Obesidade grau III (IMC ≥ 40; mórbida)	1 (0,5)
<i>Diabetes mellitus (DM)</i>	
Sim	
Tipo I	13 (6,1)
Tipo II	7 (3,2)
Induzida por droga imunossupressora	34 (15,7)
Diabético I, II, induzido (total)	54 (25,0)
Não	162 (75,0)
<i>Doença auto-imune</i>	
Não	209 (96,8)
Sim	7 (3,2)
<i>Hepatite B</i>	
Não	209 (96,8)
Sim	7 (3,2)
<i>Hepatite C</i>	
Não	212 (98,1)
Sim	4 (1,9)
<i>Neoplasias</i>	
Não	193 (89,4)
Sim	23 (10,6)
<b>Transplante</b>	
<i>Tipo de Doador</i>	
Falecido	108 (50,0)
Vivo Relacionado	100 (46,3)
Vivo não relacionado	8 (3,7)
<i>Re-Transplante</i>	
Não	205 (94,9)
Sim	11 (5,1)
<i>Pré-emptivo</i>	
Não	208 (96,3)
Sim	8 (3,7)
<i>Transplante duplo simultâneo</i>	
Sim	
Pâncreas e Rim	13 (6,0)
Fígado e Rim	1 (0,5)
Não	202 (93,5)

<sup>1</sup>N= Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n(%) = número e proporção não ponderada; IMC = Índice de Massa corporal; BCG = Bacilo Calmette-Guérin; DM = Diabetes *mellitus*.

**Tabela 2 - Análise descritiva da função do enxerto renal dos transplantados (n = 216)**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Função do enxerto renal</b>	
<i>Estadio doença renal (MDRD) no tempo do TT<sub>1</sub> (n=216)</i>	
≥ 90 ml/ min	22 (10,2)
60 – 89 ml/ min	80 (37,0)
30 – 59 ml/ min	95 (44,0)
15 – 29 ml/min	18 (8,3)
≤ 15 ml/min	1 (0,5)
<i>Estadio doença renal (MDRD) TT<sub>1</sub> positivo (n=29)</i>	
≥ 90 ml/ min	5/22 (22,7)
60 – 89 ml/ min	14/80 (17,5)
30 – 59 ml/ min	9/95 (9,5)
15 – 29 ml/min	1/18 (5,6)
≤ 15 ml/min	0/1 (0,0)
<i>Estadio doença renal (MDRD) no tempo do TT<sub>2</sub> (n= 187)</i>	
≥ 90 ml/ min	20 (10,7)
60 – 89 ml/ min	63 (33,7)
30 – 59 ml/ min	81 (43,3)
15 – 29 ml/min	19 (10,2)
≤ 15 ml/min	4 (2,1)
<i>Estadio doença renal (MDRD) TT<sub>2</sub> (n= 11)</i>	
≥ 90 ml/ min	4/20 (20,0)
60 – 89 ml/ min	1/63 (1,6)
30 – 59 ml/ min	6/81(7,3)
15 – 29 ml/min	0/19 (0,0)
≤ 15 ml/min	0/4 (0,0)

<sup>1</sup>N= Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n(%) = número e proporção não ponderada; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease Equation*; TT = Teste Tuberculínico; TT<sub>1</sub> = primeiro teste tuberculínico; TT<sub>2</sub> = segundo teste tuberculínico

**Tabela 3 - Análise descritiva do esquema de imunossupressão dos pacientes transplantados renais (n = 216)**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Imunossupressão</b>	
<i>Indução</i>	
Não	154 (71,3)
Sim	62 (28,7)
Anticorpo Monoclonal	52 (96,3)
Anticorpo Policlonal	10 (4,6)
Anticorpo Mono + Policlonal	2 (3,7)
<b>Esquema com três fármacos imunossupressores</b>	
<i>ICN + Antiproliferativo + Pred</i>	
Sim	119 (55,1)
Não	97 (44,9)
<i>ImTOR + Antiproliferativo + Pred</i>	
Sim	43 (19,9)
Não	173 (80,1)
<i>ICN + ImTOR + Pred</i>	
Sim	17 (7,9)
Não	199 (92,1)
<b>Esquema com dois fármacos imunossupressores</b>	
<i>ImTOR + Antiproliferativo</i>	
Sim	2 (0,9)
Não	214 (99,1)
<i>Antiproliferativo + Pred</i>	
Sim	12 (5,6)
Não	204 (94,4)
<i>ImTOR + Pred</i>	
Sim	6 (2,8)
Não	210 (97,2)
<i>ICN + Pred</i>	
Sim	11 (5,1)
Não	205 (94,9)
<i>ICN+ Antiproliferativo</i>	
Sim	5 (2,3)
Não	211 (97,7)
<b>Esquema com um fármaco imunossupressor</b>	
<i>ImTOR</i>	
Sim	1 (0,5)
Não	215 (99,5)

<sup>1</sup>N= Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n(%) = número e proporção não ponderada; Pred = Prednisona; CNI = Inibidor de Calcineurina; ImTOR = Inibidor de mTOR.

**Tabela 4 - Análise univariada das características sociodemográficas, comportamentais, clínicas e do transplante renal em relação ao TT (n = 216)**

Características	Total <sup>1</sup> (N=216)	Teste Tuberculínico		Análise Univariada		
		Positivo (n = 40)	Negativo (n =176)	OR	(95%IC)	P-valor
<b>Sociodemográficas</b>						
<i>Idade</i>						
>46 anos	108(50,0)	21(19,4)	87(80,6)	1,13	0,57-2,25	0,73
≤ 46 anos	108(50,0)	19 (17,6)	89(82,4)	1		
<i>Gênero</i>						
Masculino	134 (62,0)	30 (22,4)	104 (77,6)	2,08	0,96-4,51	0,60
Feminino	82 (38,0)	10 (12,2)	72 (87,8)	1		
<i>História Contato TB (N=206)</i>						
Sim	38 (17,6)	18 (47,4)	20 (52,6)	66,6	0,07-0,33	0,001
Não	168 (77,8)	20 (11,9)	148 (88,1)	1		
<b>Comportamentais</b>						
<i>Tabagismo</i>						
Sim	55 (25,5)	11 (20,0)	44(80,0)	1,14	0,53-2,47	0,74
Não	161(74,5)	29 (18,0)	132 (82,0)	1		
<i>Alcoolismo</i>						
Sim	66 (30,6)	16 (24,2)	50 (75,8)	1,68	0,82-3,43	0,15
Não	150 (69,4)	24 (16,0)	126 (84,0)	1		
<b>Clínicas</b>						
<i>BCG</i>						
Sim	165 (76,4)	34 (20,6)	131 (79,4)	1,95	0,77-4,94	0,16
Não	51 (23,6)	6 (11,8)	45 (88,2)	1		
<i>IMC</i>						
IMC (≥ 30)	23 (10,6)	5 (21,7)	18 (78,3)	1,25	0,44-3,61	0,67
IMC (<18,5 a 29,9)	193 (89,4)	35 (18,1)	158 (81,9)	1		
<i>Diabetes mellitus</i>						
Sim	54 (25,0)	12 (22,2)	42 (77,8)	1,37	0,64-2,92	0,42
Não	162 (75,0)	28 (17,3)	134 (82,7)	1		
<i>Doença Auto Imune</i>						
Sim	7 (3,2)	1 (14,3)	6 (85,7)	0,73	0,85-6,21	0,77
Não	209 (96,8)	39 (18,7)	170 (81,3)	1		
<i>Hepatite B</i>						
Sim	7 (3,2)	0 (0,0)	7 (100,0)	1,24	1,16-1,32	0,20
Não	209 (96,8)	40 (19,1)	169 (80,9)	1		
<i>Hepatite C</i>						
Sim	4 (1,9)	1 (25,0)	3 (75,0)	0,74	0,15-14,60	0,74
Não	212 (98,1)	39 (18,4)	173 (81,6)	1		
<i>Neoplasias</i>						
Sim	23 (10,6)	3 (13,0)	20 (87,0)	0,63	0,18-2,24	0,48
Não	193 (89,4)	37 (19,2)	156 (80,8)	1		

<sup>1</sup>N= Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n(%)=número e proporção não ponderada;

IMC = Índice de Massa corporal; BCG = Bacilo Calmette-Guerin; DM = Diabetes mellitus.

**Tabela 5 - Análise univariada das características do transplante dos pacientes transplantados renais em relação ao TT (n = 216)**

Características	Total <sup>1</sup> (N=216)	Teste Tuberculínico		Análise Univariada		
		Positivo (n =40)	Negativo (n =176)	OR	(95% IC)	P-valor
<b>Transplante</b>						
<i>Tipo de doador</i>						
Falecido	108 (50,0)	17 (15,7)	91 (84,3)	0,70	0,35-1,38	0,29
Vivo	108 (50,0)	23 (21,3)	85 (78,7)	1		
<i>Transplante Duplo simultâneo</i>						
Sim	14(6,5)	5 (35,7)	9 (64,3)	2,65	0,84-8,40	0,09
Não	202 (93,5)	35 (17,3)	167 (82,7)	1		
<i>Pré-Emptivo</i>						
Não	208 (96,3)	37 (17,8)	171 (82,2)	0,36	0,08-1,58	0,16
Sim	8 (3,7)	3 (37,5)	5 (62,5)	1		
<i>Re-Transplante</i>						
Sim	11 (5,1)	1 (9,1)	10 (90,9)	0,43	0,05-3,42	0,41
Não	205 (94,9)	39 (19,0)	166 (81,0)	1		

<sup>1</sup>Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n(%) = número e proporção não ponderada de positivos e negativos em cada categoria; Pred = Prednisona; ICN = Inibidor de Calcineurina; ImTOR = Inibidor de mTOR; ILTB = Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*

**Tabela 6 - Análise univariada das características do esquema imunossupressor dos transplantados renais em relação ao TT (n = 216)**

Características	Total <sup>1</sup> (N=216)	Teste Tuberculínico		Análise Univariada		
		Positivo (n =40)	Negativo (n =176)	OR	(95% IC)	P-valor
<b>Imunossupressão</b>						
<i>Indução</i>						
Não	154 (71,3)	27 (17,5)	127 (82,5)	0,80	0,38-1,68	0,56
Sim	62 (28,7)	13 (21,0)	49 (79,0)	1		
<i>ICN + Antiproliferativo + Prednisona</i>						
Não	97 (44,9)	19 (19,6)	78 (80,4)	1,14	0,57—2,26	0,72
Sim	119 (55,1)	21 (17,6)	98 (82,4)	1		
<i>ImTOR + Antiproliferativo + Prednisona</i>						
Não	173 (80,1)	31 (17,9)	142 (82,1)	0,82	0,36-1,89	0,65
Sim	43 (19,9)	9 (20,9)	34 (79,1)	1		
<i>ICN + ImTOR + Prednisona</i>						
Não	199 (92,1)	35 (17,6)	164 (82,4)	0,51	0,17-1,55	0,23
Sim	17 (7,9)	5 (29,4)	12 (70,6)	1		
<i>ImTOR + Antiproliferativo</i>						
Não	214 (99,1)	39 (18,2)	175 (81,8)	0,22	0,01-3,64	0,25
Sim	2 (0,9)	1 (50,0)	1 (50,0)	1		
<i>Antiproliferativo + Prednisona</i>						
Não	204 (94,4)	39 (19,1)	165 (80,9)	2,60	0,33-20,7	0,35
Sim	12 (5,6)	1 (8,3)	11 (91,7)	1		
<i>ImTOR + Prednisona</i>						
Não	210 (97,2)	40 (19,0)	170 (81,0)	0,81	0,76-0,86	0,24
Sim	6 (2,8)	0 (0,0)	6 (100,0)	1		
<i>ICN + Prednisona</i>						
Não	205 (94,9)	38 (18,2)	171 (81,8)	1,02	0,21-4,93	0,97
Sim	11 (5,1)	2 (18,2)	9 (81,8)	1		
<i>ICN+ Antiproliferativo</i>						
Não	211 (97,7)	39 (18,5)	172 (81,5)	0,91	0,10- 8,30	0,93
Sim	5 (2,3)	1 (20,0)	4 (80,0)	1		
<i>ImTOR</i>						
Não	215 (99,5)	40 (18,6)	175 (81,4)	0,81	0,76- 0,87	0,63
Sim	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (100,0)	1		

<sup>1</sup> Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n(%) = número e proporção não ponderada de positivos e negativos em cada categoria; Pred = Prednisona; ICN = Inibidor de Calcineurina; ImTOR = Inibidor de mTOR; ILTB = Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*

**Tabela 7 - Análise univariada do Intervalo de Tempo entre tempo do transplante renal em meses e a realização do TT (n = 216)**

Características	Total <sup>1</sup> (N=216)	Teste Tuberculínico		Análise Univariada		P-valor
		Positivo (n= 40)	Negativo (n =176)	OR	(95%IC)	
<b>Infecção Latente por <i>M. Tuberculosis</i></b>						
<i>Tempo entre o transplante Renal e o TT<sub>1</sub></i>						
3,0 a 68 meses	108 (50,0)	13 (12,0)	95 (88,0)	1,27	0,58-2,79	0,55
> 68 meses	108 (50,0)	16 (14,8)	92 (85,2)	1		
<i>Tempo entre o transplante Renal e o TT<sub>2</sub></i>						
3,5 a 79 meses	94 (43,5)	6 (6,4)	88 (93,6)	0,83	0,25-2,83	0,77
>79 meses	93 (43,1)	5 (5,4)	88 (94,6)	1		

<sup>1</sup>N = Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n (%) = número e proporção não ponderada de positivos e negativos em cada categoria; ILTB = Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*; TTs = Testes Tuberculínicos; TT<sub>1</sub> = primeiro teste tuberculínico; TT<sub>2</sub> = segundo teste tuberculínico.

**Tabela 8 - Análise univariada da Função do Enxerto renal em relação ao TT (n = 216)**

Características	Total <sup>1</sup> (N=216)	Teste Tuberculínico		Análise Univariada		P-valor
		Positivo (n=40)	Negativo (n =176)	OR	(95%IC)	
<b>Função do enxerto renal</b>						
<i>Estadio doença renal (MDRD) no TT<sub>1</sub> N=216 (100%)</i>						
< 60 mL/ min	114 (52,8)	10 (8,8)	104 (91,2)	2,38	1,05-5,40	0,03
≥ 60 mL/ min	102 (47,2)	19 (18,6)	83 (81,4)	1		
<i>Estadio doença renal (MDRD) no TT<sub>2</sub> N= 187 (86,6%)</i>						
< 60 mL/ min	104 (48,1)	6 (5,8)	98 (94,2)	1,05	0,31-3,56	0,94
≥ 60 mL/ min	83 (38,4)	5 (6,0)	78 (94,0)	1		

<sup>1</sup>N = Número total de participantes em cada categoria; <sup>2</sup> n (%) = número e proporção não ponderada de positivos e negativos em cada categoria; ILTB = Infecção Latente por *Mycobacterium tuberculosis*.

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> RBT- Registro Brasileiro de Transplantes. Janeiro / Setembro 2014. Ano XX No. 3. ABTO.
- <sup>2</sup> Muñoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(4):581-7.
- <sup>3</sup> Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med*. 1979;67(4):597-602.
- <sup>4</sup> Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(5):1344-5.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(4):797-802.
- <sup>7</sup> Torre-Cisneros J, Doblaz 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.
- <sup>8</sup> Canet E, Dantal J, Blanco G, et al. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3773-8.
- <sup>9</sup> Pineda NIS, Pereira M, Matos D, Barreto L. Quimioprofilaxia na prevenção da tuberculose. *J Bras Pneumol*. 2004;30(4):485-95.
- <sup>10</sup> Fonseca JC, Caiaffa WT, Abreu MNS, et al. Prevalência de infecção latente por Mycobacterium tuberculosis e risco de infecção em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise em um centro de referência no Brasil. *J. bras. pneumol*. 2013; 39(2): 214-20.
- <sup>11</sup> Guida JP, Bignotto RD, Urbini-Santos C, et al. Tuberculosis in Renal Transplant Recipients: A Brazilian Center Registry. *Transplant Proc*. 2009;41(3):883-4.
- <sup>12</sup> Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel ELN. Prevalência de tuberculose em transplantados renais: revisão sistemática e meta-análise. *J B Nefrol*. 2013; 35(3): 206-21.
- <sup>13</sup> World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Programme: Global Tuberculosis control 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
- <sup>14</sup> Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *American Jo Transplant*. 2009; 9(Suppl 4): S57-S62.
- <sup>15</sup> Conde MB, Melo FAF, Marques AMC et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10):1018-1048.
- <sup>16</sup> Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplantation recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group GESITRA. *Transplantation*. 1997; 63(9):1278-86.
- <sup>17</sup> EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 (Suppl 4):50-5.
- <sup>18</sup> Ministério da Saúde (BR). Informe eletrônico da tuberculose. *Boletim Eletrônico Epidemiológico*. 2009;9(2):1-4.
- <sup>19</sup> Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010;90(7):695-704.
- <sup>20</sup> Kruh-Garcia NA, Schorey JS, Dobos KM. Exosomes: New Tuberculosis Biomarkers – Prospects From the Bench to the Clinic. In: Dr. Pere-Joan Cardona (Ed.). *Understanding Tuberculosis: global experiences and innovative approaches to the diagnosis*. Rijeka (Croatia): In Tech; 2012; 395-410.
- <sup>21</sup> Wallis R, Pai M, Menzies D, et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. *The Lancet*. 2010; 375(9729):1920-37.

- 22 Ghadimi D, de Vrese M, Heller KJ, Schrezenmeir J. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN-gamma) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in response to Mycobacterium tuberculosis antigen. *Int Immunopharmacol*. 2010;10(6):694-706.
- 23 Dooley KE, Tang T, Golub JE, et al. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with active tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80(4):634-9.
- 24 Frieden TR, Fujiwara PI, Washko RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City--turning the tide. *N Engl J Med*. 1995;333(4):229-33.
- 25 Torres J, Aguado JM, San Juan R, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(9):873-8.
- 26 Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(2): 634-7.
- 27 Sester U, Junker H, Hodapp T, et al. Improved efficiency in detecting cellular immunity towards M. tuberculosis in patients receiving immunosuppressive drug therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3258-68.
- 28 Ministério da Saúde (BR). O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. *Boletim Epidemiológico*. 2014;45(2):1-13.
- 29 Köseoğlu F, Emiroğlu R, Karakayali H, et al. Prevalence of mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1782-4.
- 30 Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):340-54.
- 31 Naqvi R, Akhtar S, Noor H, et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2006;38(7):2057-8.
- 32 Golub JE, Bur S, Cronin WA, et al. Delayed tuberculosis diagnosis and tuberculosis transmission. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):24-30.
- 33 van Zyl Smit RN, Pai M, Yew WW, et al. Global lung health: the colliding epidemics of tuberculosis, tobacco smoking, HIV and COPD. *Eur Respir J*. 2010;35(1):27-33.
- 34 Basiri A, Hosseini-Moghaddam SM, Simforoosh N, et al. The risk factors and laboratory diagnostics for post renal transplant tuberculosis: a case-control, country-wide study on definitive cases. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(4):231-5.
- 35 Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 3:S71-4.
- 36 Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(11):1192-204.
- 37 Conde MB, et al. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10):1018-1048.
- 38 Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2): CD001363.
- 39 Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron*. 1993; 64(2): 169-81.
- 40 Yildiz A, Sever MS, Türkmen A, et al. Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(7):1872-5.
- 41 Spence RK, Dafoe DC, Rabin G, et al. Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Arch Surg*. 1983;118(3):356-9.
- 42 Rose Jr CE, Zerbe GO, Lantz SO, Bailey WC. Establishing priority during investigation of tuberculosis contacts. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119(4):603-9.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar da dificuldade na realização do TT em centros transplantadores renais essa é uma prática que deve ser incentivada para evitar a reativação, a disseminação e a mortalidade por TB.

A necessidade do paciente em comparecer duas vezes ao laboratório para realização e leitura do resultado do TT dificultou a análise de vários pacientes, principalmente pela distância das cidades do interior do estado de Minas Gerais e o local da realização do estudo, o que acarretou uma perda de 33,3 % dos (108/324) pacientes.

## 7 PERSPECTIVAS

- Relacionar o nível 25 hidroxí vitamina D e calcitriol com a resposta ao TT;
- Avaliar níveis das Interleucinas IL2, IL4, IL10, Foxp<sup>3</sup> com TT positivo e tempo da realização do TT após Tx;
- Estudar e analisar HLA-DR, HLA-DQ e gene (alelos receptores da vit D) da vitamina D em ILTB em pacientes imunossuprimidos na população transplantada renal de Minas Gerais;
- Avaliar a susceptibilidade ILTB com a associação HLA com base em haplótipos DR-DQ.

**ANEXOS****Anexo A - Folha de Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa - COEP**

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

**Parecer nº. ETIC 0405.0.203.000-10**

**Interessado(a): Profa. Silvana Spindola de Miranda  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 24 de novembro de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "Estudo da prevalência da Infecção por Tuberculose Latente (ITBL) e risco de infecção (viragem tuberculínica) em pacientes transplantados renais do Ambulatório de Transplante Renal do Hospital das Clínicas" 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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Maria Teresa Marques Amaral', is written over a faint circular stamp.

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

## Anexo B - Questionário elaborado para a pesquisa

- 1 Data entrada Data entrevista
- 2 Paciente Registro
- 3 Data nascimento: Idade
- 4 Naturalidade Estado
- 5 Endereço:
- 6 Fone(s)
- 7 Sexo (0) Masculino (1) Feminino
- 8 Raça / IBGE declarada: 0 Branca (1) Amarela (2) Parda (3) Preta (4) Indígena
- 9 Raça/IBGE julgada pelo entrevistador: (0) Branca (1) Amarela (2) Parda (3) Preta (4) Indígena
- 10 Estado Civil (0) Casado (1) Solteiro (2) Relação estável Homo  
(3) Separado
- 11 Quantas pessoas moram na casa incluindo o sr(a):
- 12 Filhos? (0) Sim (1) Não
- 13 Quantos filhos?
- 14 Quantas pessoas dormem no mesmo quarto?
- 15 Profissão:

16	Está empregado?	(0) Não	(1) Empregado	(2) Autônomo
17	Ocupação:			
18	Renda Familiar	(0) até meio SM	(1) de 1/2 a 1 SM	(2) de 1 a 2 SM
		(3) de 2 a 3 SM	(4) de 3 a 5 SM	(5) de 5 a 10 SM
		(6) de 10 a 20 SM	(7) > 20 SM	(8) não sabe
19	Atividade Sexual	(0) Heterossexual	Homosse- (1) xual	(2) Bissexual
20	História pregressa de DST	(0) Não	(1) Sim	
21	Sífilis	(0) Não	(1) Sim	
22	HPV	(0) Não	(1) Sim	
23	Clamydia	(0) Não	(1) Sim	
24	Tricomoníase	(0) Não	(1) Sim	
25	Condiloma acuminado	(0) Não	(1) Sim	
26	Cancro mole	(0) Não	(1) Sim	
27	Granuloma venéreo	(0) Não	(1) Sis	
28	Danovanose	(0) Não	(1) Sim	
29	HIV	(0) Não	(1) Sim	
30	Gonorréia	(0) Não	(1) Sim	
31	História de contato TB	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe

- 32 Tipo de contato:
- |   |                                    |
|---|------------------------------------|
| (0) Familiar nos últimos 2 anos             | (1) Familiar há mais de 2 anos     |
| (2) Profissional nos últimos 2 anos         | (3) Profissional há mais de 2 anos |
| (4) Social nos últimos 2 anos (rua, ônibus) |                                    |
| (5) Social há mais de 2 anos                |                                    |
| (6) Hospitalar nos últimos 2 anos           | (7) Hospitalar há mais de 2 anos   |

33 Data do contato: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

- 34 Tempo de contato com tuberculoso:
- |                            |                         |              |
|----------------------------|-------------------------|--------------|
| (0) Diário                 | (1) Diário intermitente | (2) Semanal  |
| (3) Quinzenal              | (4) Eventual            | (5) Não sabe |
| (6) Nenhuma das anteriores |                         |              |

35 Realizou prevenção prévia ou uso de Isoniazida? (0) Não (1) Sim (2) Não sabe

36 Quanto tempo de QT? (0) zero meses (1) 3 meses (2) 6 meses  
(3) 9 meses (4) não sabe

37 Data início prevenção:

38 Data término prevenção:

39 Uso correto da prevenção (0) Não (1) Sim

40 Teve TB anteriormente? (0) Não (1) Sim (2) não sabe

41 Quantas TB anteriores? (0) Uma (1) Duas (2) Três (3) Quatro  
(4) Cinco (5) > de cinco

42 Ano da TB: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

43	Tipo de TB	(0) Pulmonar (4) Meningea (8) Miliar	(1) Pleural (5) Peritoneal (9) Óssea	(2) Linfonodal (6) Hepática (10) Ocular	(3) Intestinal (7) Renal
44	Fez uso de medicamentos?	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
45	Fez uso correta da medicação?	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
46	Teve alguma complicação com a medicação?	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
47	Tabagismo	(0) Não	(1) Sim	(2) Ex tabagista	
48	Alcoolista	(0) Não	(1) Sim		
49	Diabetes mellitus tipo I pré Tx	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
50	Diabetes mellitus tipo I I pré Tx	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
51	Diabetes mellitus induzido drogas	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
52	Diurético	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
53	Bloqueador canal cálcio	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
54	Inibidor enz. conversão	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
55	Inibidor de Angiotensina	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
56	Inibidor de bomba de proton	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
57	Hipoglicemiante oral	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
58	Insulina	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
59	Antiviral	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
60	Vitamina D	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	

61	25 OH Vit D	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
62	Cálcio	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
63	Indução pré Tx	(0) Não	(1) Sim	(2) não sabe	
	Qual?	(0) Thymoglobu	(1) Basiliximab	(2) outros	
64	Imunossupressor	(0) Prednisona	(1) Ciclosporina	(2) Tacrolimus	(3) MMSódico
		(4) Sirolimus	(5) Everolimus	(6) MFMofetil	(7) Azatioprina
65	Cicatriz de BCG	(0) Sim	(1) maior 3mm	(2) não	(3) Impossível avaliar
66	Realizou Rx Torax	(0) Não	(1) Sim		
67	Alterações Rx torax	(0) Normal	(1) suspeito TB	(2) calcificação	
		(3) Sequela	(4) Outros	(5) espessamento pleural	
68	Medida TT1 em mm:				
69	Medida TT2 em mm:				
	Retorno Diálise após				
70	TT1	(0) Não	(1) Sim		
	Retorno Diálise após				
71	TT2	(0) Não	(1) Sim		
72	Elisa HIV	(0) Negativo	(1) Positivo		
73	Data Elisa HIV				
	Sorologia p virus				
74	Hepatite B	(0) Negativo	(1) Positivo		
75	Data Hepatite B				
	Sorologia p virus				
76	Hepatite C	(0) Negativo	(1) Positivo		

## 77 Data Hepatite C

78	TGO (ASAT) > 3x o valor normal	(0) Não	(1) Sim
79	TGP (ALAT) > 3x o valor normal	(0) Não	(1) Sim
80	Creatinina sérica		
81	Peso		
82	Altura		
83	IMC		
84	Clareance creatinina (MDRD)		
85	Glicemia Jejum	(0) Alterada	(1) não alterada
86	Realização Prevenção da TB	(0) Não	(1) Sim
87	Apresentou efeito adverso com uso da medicação	0 não	1 sim
88	Náuseas	(0) Não	(1) Sim
89	Vômitos	(0) Não	(1) Sim
90	Anorexia	(0) Não	(1) Sim
91	Dor Abdominal	(0) Não	(1) Sim
92	Artralgia e artrite	(0) Não	(1) Sim
93	Neurite periférica	(0) Não	(1) Sim
94	Insonia	(0) Não	(1) Sim
95	Euforia	(0) Não	(1) Sim

96	Secreção Avermelhada	(0) Não	(1) Sim
97	Prurido	(0) Não	(1) Sim
98	Eczantema	(0) Não	(1) Sim
99	Hipoacusia	(0) Não	(1) Sim
100	Vertigem	(0) Não	(1) Sim
101	Nistagmo	(0) Não	(1) Sim
102	Crise convulsiva	(0) Não	(1) Sim
103	Encefalopatia	(0) Não	(1) Sim
104	Icterícia	(0) Não	(1) Sim
105	Neurite Óptica	(0) Não	(1) Sim
106	Choque	(0) Não	(1) Sim
107	Púrpura	(0) Não	(1) Sim
108	Rabdomiólise	(0) Não	(1) Sim
109	Parestesia oral	(0) Não	(1) Sim
110	Hipoacusia	(0) Não	(1) Sim
111	Hepatotoxicidade	(0) Não	(1) Sim
112	Nefrite	(0) Não	(1) sim
113	Lupus like	(0) Não	(1) sim
114	Alteração de memória	(0) Não	(1) sim
115	Usou Isoniazida	(0) Não	(1) sim

116 Data início Isoniazida \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

117 Data término Isoniazida \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

118 Data início Diálise

119 Data término Diálise

120 Data Tx Renal \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

121 Retransplante (0) Não (1) sim

122 Transplante Duplo (0) Não (1) sim

123 Doador vivo relacionado (0) Não (1) sim

124 Doador vivo não relacionado (0) Não (1) sim

125 Doador Falecido (0) Não (1) sim

126 Doença Oportunista CMV (0) Não (1) sim

127 Doença Oportunista EBV (0) Não (1) sim

128 Dça Oportunista Fungo (0) Não (1) sim

129 Dça Oportunista Diarréia (0) Não (1) Sim

130 Neoplasia (0) Não (1) Sim

## **Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

### **Número:**

Nós estamos convidando o Sr.(a) a participar de um estudo que se chama “Estudo da Prevalência da Infecção por Tuberculose Latente (ITBL) e risco de infecção (viragem tuberculínica) em pacientes receptores transplantados renais do Hospital das Clínicas”, que será realizado no ambulatório de transplante renal, anexo Bias Fortes, 6º. Andar, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

Este estudo propõe identificar através de um teste na pele, se o senhor foi infectado pelo bacilo da tuberculose. O Ministério da Saúde pede para realizarmos este exame em pacientes transplantados renais que é o caso do Sr (a). Neste estudo é necessário três Testes Tuberculínicos (teste feito na pele). Um agora, outro o segundo teste com um tempo mínimo após a realização do primeiro teste. Se em qualquer um dos testes for positivo (leitura da induração, maior ou igual a 5 mm para o primeiro teste; e induração com incremento de 10 mm em relação ao primeiro teste), nós avaliaremos se você está doente por tuberculose ou não. Se estiver doente nós iniciaremos o tratamento. Se o Sr (a) não estiver doente, usaremos um medicamento para prevenir a tuberculose que se chama Isoniazida. Este medicamento não nos dá uma garantia de 100% de proteção contra a tuberculose, mas ele é efetivo em torno de 50% a 75%.

A tuberculose pode ser transmitida, pelo ar expirado de pessoas doentes, através da fala, tosse e espirros, para pessoas que convivem com ele (em casa, na rua, no trabalho, nos ambulatórios e hospitais, entre outros). Por isso é necessário que sejam descobertos e tratados efetivamente para quem está doente e use um medicamento preventivo (isoniazida) para quem o teste é positivo e não está doente. Se o Sr (a) estiver com TB nos pulmões, as pessoas que moram na sua casa deverão procurar a Unidade de Saúde Básica (Posto de Saúde ou Centro de Saúde) para serem avaliadas.

O teste é realizado introduzindo na pele do Sr (a) uma substância que se chama PPD, através de uma picada com uma agulha, na quantidade de 0,1ml no seu antebraço. Todos os materiais são estéreis e descartáveis.

O Sr (a) será submetido também a um exame físico e responderá a um questionário com algumas perguntas.

Se o Sr (a) se recusar a participar do estudo, o tratamento e continuidade de seu acompanhamento serão garantidos.

O teste tuberculínico (TT) não proporciona risco importante, pode causar coceira no local da aplicação e algumas bolhas podem aparecer, podendo durar alguns dias. Se isso acontecer, será utilizada uma pomada corticóide tópico no local da aplicação do teste, para diminuir a lesão. Esta reação desaparecerá em poucos dias.

O risco do desenvolvimento de hepatite medicamentosa devido ao uso do medicamento Isoniazida pode ocorrer. Os indivíduos que apresentarem efeitos adversos secundários ao uso da isoniazida ou com TB ativa serão encaminhados para o Ambulatório de Referência para Tuberculose do Hospital da Clinicas, Universidade Federal de Minas Gerais.

Em caso de qualquer uma destas intercorrências acima citadas, você paciente deverá suspender prontamente a medicação, poderá fazer contato telefônico imediato no celular (31) 9171-0427 (Dra. Mônica Delgado), e ir ao Ambulatório de TB – 5º. Andar Ambulatório Bias Fortes às segundas-feiras de 7:30 h às 12 h ou ao Ambulatório de Transplante Renal – 6º . Andar Ambulatório Bias Fortes às segundas ou quartas feiras no horário de 12:30 h às 17:30 h sem agendamento prévio.

Os pacientes que evoluírem para perda do enxerto, independente do tratamento com Isoniazida, conseqüentemente serão encaminhados para retorno a terapia renal substitutiva (Centros de diálise referenciados pela Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais –

através da Comissão municipal ou regional de Nefrologia). Se o paciente for TT positivo será encaminhado ao ambulatório de Pneumologia e ambulatório de Nefrologia para dar continuidade ao acompanhamento e tratamento.

A participação em projetos de pesquisa pode resultar em perda da privacidade, entretanto procedimentos serão tomados pelos responsáveis por esse estudo, no intuito de proteger as informações que o Sr.(a) forneça. Todos os resultados serão mantidos anônimos e em confidência. Somente as pessoas que estiverem trabalhando nesse estudo, terão acesso às informações que passaremos para o computador. Os dados desse trabalho poderão ser discutidos com pesquisadores de outros locais, mas seu nome não será fornecido. Os questionários com as perguntas serão destruídos posteriormente.

Concordo em participar dessa pesquisa. Eu receberei uma cópia desse consentimento para mantê-lo comigo.

Obrigado (a) pelo interesse em participar desse trabalho e responder o questionário.

Nome do Paciente e assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome do Entrevistador e assinatura: \_\_\_\_\_

Endereço para comunicação com os pesquisadores:

Av. Professor Alfredo Balena, no. 190

1) Faculdade de Medicina/Ambulatório Bias Fortes/ 5º. Andar  
Pneumologia/Tisiologia de (segunda de 14h às 17h e terças e quintas de 8h às 12h –  
(Tel: 3409-9538).

2) Faculdade de Medicina/Ambulatório Bias Fortes/ 6º. Andar  
Transplante Renal (às 2as e 4as. feiras de 12:00 hs às 17:00 horas)  
Fone: (031) 3409-9619

Telefones de contacto:

Dra. Mônica Delgado: 9171- 0427

3409-9619 (Secretaria Ambulatório Bias Fortes)

Dra. Kátia Farah: 3409- 9619

Profa. Dra. Silvana Spíndola: 9203-1900