

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

BÁRBARA DO REIS SANTOS

**TUBERCULOSE E DOENÇA RENAL CRÔNICA: ASPECTOS  
EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA CONVERGÊNCIA DE DUAS  
EPIDEMIAS**

VITÓRIA

2012

BÁRBARA DO REIS SANTOS

**TUBERCULOSE E DOENÇA RENAL CRÔNICA: ASPECTOS  
EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA CONVERGÊNCIA DE DUAS  
EPIDEMIAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, para a obtenção do Título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Profa. Dra. Ethel Leonor Noia Maciel

VITÓRIA

2012

Espaço reservado à ficha catalográfica

A todos aqueles que ainda optam pelo correto,  
independente das dificuldades do caminho.

## AGRADECIMENTOS

Reconhecer que sozinha a caminhada é muito mais difícil e às vezes não leva a lugar algum me ajudou a compreender que como um mosaico sou resultado das marcas que várias pessoas deixaram em minha vida e assim acredito que todas as minhas conquistas, realizações precisam ser divididas com cada uma delas.

Obrigada Àquele que do alto me deu a serenidade, força e perseverança para entender e superar as dificuldades e continuar em busca do que acredito.

Muito obrigada Mãe por sempre estar ao meu lado e, muitas vezes sem entender ou concordar, sempre respeitar minhas escolhas e ser a base que sustenta meus sonhos.

Amigos de sempre obrigada pelo incentivo, por escutar minhas angústias, por entenderem minhas ausências, por me obrigarem a algumas pausas, enfim por se fazerem sempre presentes em minha vida.

Profa. Ethel muito obrigada pela confiança e acolhimento iniciais, pelo direcionamento, oportunidades e trocas do caminho e pelas “asas” que espero que não seja o fim.

Teresa obrigada pelo T, pela parceria, pela participação direta neste trabalho, pela amizade que estão apenas começando. Maninha, parceira acadêmica parceira da vida, agradeço pelo ouvido, pelas revisões, pelos esporros, por estar sempre na hora da notícia, boa ou ruim.

Turma 2011 valeu por tornarem as ciladas menos complicadas e até mesmo divertidas e prazerosas.

Lap-Epi obrigada a todos pelas trocas de experiências, profissionais e pessoais, que foram tão importantes para meu crescimento neste período.

Agradeço ainda a todas as equipes de transplante renal que foram tão receptivas e que possibilitaram a concretização deste trabalho.

“... um único sinal de igual significa algo diferente.”

Lawrence C. Hamilton

## RESUMO

A doença renal crônica (DRC) já é considerada uma pandemia e indivíduos por ela acometidos possuem um sistema imunológico debilitado e são mais suscetíveis a doenças infecciosas e entre estas a tuberculose (TB) que também é reconhecidamente um problema global de saúde pública. Temos então que indivíduos portadores de DRC possuem um risco aumentado para a TB e com evidências de que por conta de seu estado de imunossupressão estes indivíduos também possuem um pior desfecho durante o tratamento. Dessa forma, este estudo pretendeu investigar aspectos epidemiológicos e clínicos da convergência da TB e DRC. RESULTADOS: Através de uma revisão sistemática e meta-análise encontramos uma prevalência agrupada de TB em indivíduos com DRC submetidos ao transplante renal de 2,51% (95% IC = 2,17 – 2,85). No Espírito Santo esta prevalência foi de 1,54% (95% IC 0,71% - 2,38%) e apresentou associação com história prévia de TB (OR = 40,71; 95% IC 2,54 – 651,84), número de episódios infecciosos (OR = 1,35; 95% IC 1,10 – 1,67) e uso de sirolimus na imunossupressão inicial (OR = 41,40; 95% IC 2,59 – 660,31). Ainda nesta população a mediana do tempo para o desenvolvimento de TB após o transplante renal foi de quatro anos e, entre os treze indivíduos identificados com TB, oito apresentaram doença pulmonar, sete necessitaram de hospitalização e quatro morreram em consequência da TB. Já os fatores que diferenciam as chances de abandono, óbito por TB e óbito por outra causa em relação cura no tratamento da TB, entre indivíduos com DRC no Brasil, foram os estratos etários; alcoolismo; AIDS; estar institucionalizado num presídio; estar sob a terapia de substituição renal transplante; retornar para o tratamento após abandono prévio; possuir um raio X de tórax suspeito para TB; e ter indicação ou ter realizado tratamento diretamente observado. CONCLUSÃO: Os desafios apresentados pela relação entre a TB e os indivíduos com DRC, que vão desde a alta prevalência até um pior desfecho para o tratamento, são imensos e nossos dados ajudam a reforçar a necessidade da implementação de estratégias para controle da TB direcionadas a determinados grupos populacionais, priorizando especialmente os portadores de doenças crônicas não transmissíveis como a DRC.

Palavras-chave: tuberculose; doença renal crônica; transplante renal

## ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is considered a pandemic. Subjects with CKD have an impaired immunologic system and are more susceptible to infectious diseases including tuberculosis (TB) - another global public health problem. Thus, subjects with CKD have a higher risk to TB and there are evidences that they also have a poor treatment outcome. This study aims to investigate the epidemiological and clinical aspects of CKD and TB convergence. RESULTS: Through a systematic review and meta-analysis we found a pooled prevalence of TB in kidney transplant recipients of 2.51% (95% CI = 2.17 – 2.85). In Espírito Santo state this prevalence was 1.54% (95% CI 0.71% – 2.38%) and was associated with: prior TB history (OR = 40.71; CI 95% 2.54 – 651.84), number of infectious episodes (OR = 1.35; CI 95% 1.10 – 1.67) and use of sirolimus as initial immunosuppressive drug (OR = 41.40; CI 95% 2.59 – 660.31). The median of years for TB development after the transplantation in the same sample was four years. Among thirteen subjects with TB, eight had pulmonary disease, seven needed hospitalization and four died due to TB. Regarding the factors that differentiate the chances of abandonment and death from cure among Brazilian subjects with CKD were: age, alcoholism, AIDS, jail, kidney transplantation, previous abandonment of treatment, ray-X suspicious for TB and directly observed therapy. CONCLUSION: The challenges shown by the relationship between TB and CKD, since a higher prevalence until a poor treatment outcome, are enormous and our data strengthen the need of strategies to control TB with priority subjects with chronic non-communicable disease like CKD.

Key-words: tuberculosis; chronic kidney disease; kidney transplantation



**LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

## REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1 ..... 25

Figura 1..... 28

Quadro 2..... 28

## ARTIGO 1

Figura 1..... 43

Quadro 1 ..... 44

Figura 2..... 47

## ARTIGO 3

Figura 1..... 77

**LISTA DE TABELAS**

## ARTIGO 1

Tabela 1..... 45

Tabela 2..... 46

## ARTIGO 2

Tabela 1..... 61

Tabela 2..... 63

Tabela 3..... 64

Tabela 4..... 65

## ARTIGO 3

Tabela 1..... 78

## ARTIGO 4

Tabela 1..... 89

Tabela 2..... 91

Tabela 3..... 93

## LISTA DE SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida ( <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> )
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BKe	Baciloscopia de escarro
BKo	Baciloscopia de outros materiais
CNCDO/ES	Central de notificação, capitação e distribuição de órgãos do Espírito Santo
DCNT	Doença crônica não transmissível
DGF	Função retardada do enxerto ( <i>Delayed Graft Function</i> )
DM	Diabetes mellitus
DOTS	<i>Tratamento diretamente observado de curta duração (Directly Observed Treatment Short Course)</i>
DRC	Doença Renal Crônica
ES	Espírito Santo
GNC	Glomerulonefrite crônica
HA	Hipertensão arterial
HIV	<i>Vírus da imunodeficiência humana (Human immunodeficiency virus)</i>
HLA	<i>Antígeno leucocitário humano (Human Leukocyte Antigen)</i>
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assays</i>
IC	Intervalo de confiança
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
MOOSE	<i>Meta-análise de estudos observacionais em epidemiologia (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology)</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PT	Prova tuberculínica
RC	Razão de chances
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TB	Tuberculose
TBL	Tuberculose latente
TDOi	Indicação de tratamento diretamente observado
TDOr	Realização de tratamento diretamente observado
TRS	Terapia renal substitutiva
TXR	Transplante renal
2RHEZ	Rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida por 2 meses
4RH	Rifampicina e isoniazida por 4 meses

**SUMÁRIO**

APRESENTAÇÃO.....	12
CAPÍTULO 1 .....	14
1 INTRODUÇÃO.....	15
CAPÍTULO 2 .....	17
2 OBJETIVOS.....	18
CAPÍTULO 3 .....	19
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
3.1 TUBERCULOSE: Aspectos da determinação e epidemiológicos .....	20
3.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA: Aspectos epidemiológicos e da determinação .....	24
3.3 TRANSPLANTE RENAL: Aspectos históricos, clínicos e epidemiológicos.....	26
3.4 TUBERCULOSE E DOENÇA RENAL CRÔNICA: Aspectos epidemiológicos e clínicos.....	29
3.5 TUBERCULOSE E TRANSPLANTE RENAL: Aspectos epidemiológicos e clínicos.....	32
CAPÍTULO 4 .....	35
ARTIGO 1 .....	36
ARTIGO 2.....	55
ARTIGO 3.....	72
ARTIGO 4.....	82
CAPÍTULO 5 .....	101
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	102
5 CONCLUSÕES.....	105
6 REFERÊNCIAS .....	107
APÊNDICE A.....	113
ANEXO A .....	114
ANEXO B .....	115

## APRESENTAÇÃO

Esta dissertação é um desdobramento do estudo “Avaliação dos transplantes renais do estado do Espírito Santo entre os anos de 1976 e 2011”, que resultou na formação de um amplo banco de dados eletrônico a partir do qual iniciamos o estudo de aspectos clínicos e epidemiológico desta população e sua relação com a tuberculose, motivados, principalmente, pela inexistência de publicações em revistas científicas baseadas nos indivíduos transplantados renais deste estado.

O primeiro transplante renal do Espírito Santo foi realizado em 1976, com doador vivo, no Hospital São José; em 1980 foi inaugurado o Laboratório de Imunogenética que possibilitou o início dos transplantes com doadores falecidos e em 1990 foi assinada a primeira lei estadual para regulamentação e incentivo aos transplantes. A Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos do Espírito Santo (CNCDO/ES) foi criada em 1992, posteriormente desativa e retornou ao funcionamento apenas em 1998. Cinco são as equipes cadastradas e aptas hoje a realizarem transplantes renais no estado: Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim; Hospital Evangélico de Vila Velha; Hospital Meridional, localizado em Cariacica; Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, localizado em Vitória; e Apart Hospital, localizado em Serra.

Este trabalho está estruturado em cinco capítulos. No primeiro apresentamos a introdução, no segundo os nossos objetivos e no terceiro a revisão de literatura. O quarto capítulo é composto por quatro artigos onde no Artigo 1, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, verificamos a prevalência agrupada de tuberculose entre indivíduos submetidos ao transplante renal e, a partir disto, no Artigo 2 verificamos esta prevalência para o estado do Espírito Santo e analisamos os fatores que podem estar relacionados com o adoecimento desta população por tuberculose. Este adoecimento foi caracterizado no Artigo 3 onde foram verificados indícios de um pior desfecho para o tratamento da TB, mas com a limitação do tamanho da amostra análises mais aprofundadas não foram realizadas. Deste modo, no Artigo 4 analisamos o desfecho do tratamento da TB em indivíduos com doença renal crônica a partir de um banco de dados nacional.

No quinto capítulo expomos as conclusões, conforme cada objetivo detalhado no segundo capítulo, bem como nossas considerações finais.

Dessa forma pretendemos a partir desta dissertação fornecer um panorama da prevalência de TB entre indivíduos transplantados renais, dos fatores associados com o adoecimento por TB e da caracterização da doença no estado do Espírito Santo e, ainda, dos fatores associados com um desfecho desfavorável do tratamento da TB entre indivíduos com doença renal crônica no Brasil.

# **CAPÍTULO 1**

## 1 INTRODUÇÃO

Os gestores, profissionais de saúde e pesquisadores hoje se encontram diante de grandes desafios – o surgimento do fenômeno das multimorbidades e a convergência de epidemias (Gijzen, Hoeymans et al. 2001).

As doenças ditas ou vistas como individuais ainda dominam os serviços, a pesquisa e o ensino em saúde, contudo as multimorbidades, ou seja, a coexistência de dois ou mais agravos crônicos simultaneamente, precisam de um tratamento adequado sob uma abordagem mais ampla (Barnett, Mercer et al. 2012), pois estão se tornando progressivamente mais comuns com o envelhecimento da população e avanços nos serviços e nas políticas de saúde (Gijzen, Hoeymans et al. 2001; Fortin, Hudon et al. 2010). As multimorbidades já estão presentes em um terço da população adulta e sua prevalência, em indivíduos entre 55 – 74 anos, é de cerca de 60% (Garcia-Olmos, Salvador et al. 2012).

Indivíduos que possuem multimorbidades registradas apresentam maiores taxas de mortalidades, alto risco para hospitalizações, pior percepção de sua saúde física e mental, qualidade de vida diminuída, além de uma restrição da capacidade funcional. (Garcia-Olmos, Salvador et al. 2012)

Desde a antiguidade há a interação de microrganismos patogênicos com o homem. Nesta interação enquanto os microrganismos possuem um rápido processo evolutivo e adaptativo, seus hospedeiros evoluem lentamente (Morens, Folkers et al. 2004). No entanto, com a emergência das multimorbidades, e o conseqüente comprometimento do sistema imunológico dos indivíduos por ela acometidos, esses processos evolutivos tendem a ser difundir de forma mais intensa (Kato, Chmielewski et al. 2008).

A tuberculose (TB) e a doença renal crônica (DRC) são duas pandemias que ilustram o desafio acima apresentado e para as quais ainda são essenciais a elaboração de estratégias de prevenção e controle conjuntas exigindo um esforço articulado de áreas como saúde pública e ciências básicas e clínicas (Levey, Atkins et al. 2007; Raviglione, Marais et al. 2012). Dessa forma, este estudo pretendeu investigar aspectos epidemiológicos e clínicos da



convergência da TB e DRC que possam subsidiar as intervenções necessárias para a superação deste desafio.

# **CAPÍTULO 2**

## **2 OBJETIVOS**

- Realizar revisão-sistemática e meta-análise para verificar a prevalência agrupada de tuberculose entre indivíduos submetidos ao transplante renal;
- Identificar os fatores associados com a prevalência agrupada de tuberculose entre indivíduos submetidos ao transplante renal;
- Verificar a prevalência de tuberculose entre indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo, Brasil;
- Analisar as características epidemiológicas e clínicas dos indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo, Brasil, segundo o adoecimento por tuberculose;
- Caracterizar a apresentação da tuberculose em indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo, Brasil; e
- Analisar a associação do desfecho do tratamento da tuberculose com as características epidemiológicas e clínicas de indivíduos acometidos por tuberculose e doença renal crônica no Brasil.

# **CAPÍTULO 3**

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 TUBERCULOSE: Aspectos da determinação e epidemiológicos

A tuberculose (TB) é uma doença que vem acompanhando a humanidade ao longo dos séculos havendo, inclusive, registros compatíveis com TB 5.000 anos A.C. (Ruffino Netto 2008). No século XIX, 25% das mortes ocorridas no continente europeu podem ser relacionadas à TB e foi apenas no início do século XX, com a descoberta de métodos diagnósticos e tratamento e com as mudanças nos padrões de vida das populações, que esta taxa começou a declinar (Lawn and Zumla 2011).

As primeiras drogas para o tratamento da TB foram descobertas há mais de 60 anos, contudo ainda hoje milhares de mortes anualmente são atribuídas a esta doença que é uma das mais importantes causas de morbimortalidade por doença infecciosa e um dos principais desafios para a saúde pública global (Raviglione, Marais et al. 2012).

A permanência da TB como entrave à manutenção da saúde da população torna *sine qua non* o entendimento do complexo multicausal de sua determinação, por vezes ignorado, para que um efetivo controle da doença seja alcançado (Maciel 2012).

A TB é uma doença que possui uma multiplicidade de fatores que interagem entre si originando um complexo causal que engloba os determinantes ditos proximais, com os aspectos inerentes à relação entre patógeno e hospedeiro; intermediários, relacionados aos serviços e às políticas públicas de saúde; e os distais, que dão conta do contexto socioeconômico e cultural (Maciel 2012).

Para a compreensão dos aspectos proximais temos que o *Mycobacterium tuberculosis* é um complexo de microrganismos que podem causar doença humana – tuberculose, sendo uma causa necessária, mas não suficiente. São patógenos intracelulares obrigatórios; anaeróbicos; álcool-ácido resistentes; não encapsulados; com bacilos não formadores de esporos; e possuem preferência por tecidos mais oxigenados (Grange 2009).

Segundo as III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) o diagnóstico de TB é realizado pela identificação do *M. tuberculosis* por cultura, já para o diagnóstico de presunção de TB é necessário duas baciloscopias positivas; ou uma baciloscopia positiva associada à radiografia de tórax sugestiva de TB; ou histopatologia com granuloma, com ou sem necrose de caseificação, em paciente com suspeita clínica (Conde, Melo et al. 2009).

Os avanços da engenharia genética possibilitaram o sequenciamento do genoma do *M. tuberculosis* o que, além de aumentar a compreensão sobre o patógeno, está possibilitando o desenvolvimento de novos métodos diagnósticos, vacinas e biomarcadores para a TB (Lawn and Zumla 2011).

A interação inicial entre o *M. tuberculosis* e o sistema imune do hospedeiro é mediada por macrófagos e células dendríticas a partir do reconhecimento de produtos do patógeno que são importantes também para as interações subsequentes entre patógeno-hospedeiro (Ottenhoff, Verreck et al. 2005). Ainda, há indícios de um potencial papel dos neutrófilos na resposta imune inata ao *M. tuberculosis* (Eum, Kong et al. 2010).

O sistema imunológico de indivíduos saudáveis, geralmente, é apto para manter sob controle a replicação do bacilo da TB mantendo-os livres de danos nos tecidos e de sintomas da doença. Este estado onde o bacilo permanece num estágio de latência é conhecido como infecção por tuberculose latente (TBL) e os mecanismos que desencadeiam esta relação entre patógeno-hospedeiro ainda não foram completamente esclarecidos (Hernandez-Pando, Jeyanathan et al. 2000). Cabe ainda ressaltar que os indivíduos portadores de TBL são grandes reservatórios e potenciais causadores de doença (Lawn and Zumla 2011).

O diagnóstico de TBL é obtido pela positividade da prova tuberculínica (PT), endureção cutânea  $\geq 10$  mm, associada à exclusão da TB doença. Testes imunológicos que utilizam a dosagem de citocinas (IGRA – *Interferon-Gamma Release Assays*) são uma alternativa para o diagnóstico de TBL, contudo não estão validados para uso de rotina no Brasil (Conde, Melo et al. 2009).

A imunidade mediada por células, que possui papel dominante na proteção contra o *M. tuberculosis*, em indivíduos imunocompetentes culmina com a

formação de granulomas os quais são coleções compactas focais de células inflamatórias, principalmente mononucleares, altamente eficazes no controle do bacilo, mas não na eliminação (Russell 2007; Paige and Bishai 2010). Os granulomas são estruturas dinâmicas em constante mudança nos tecidos metabolicamente ativos (Barry, Boshoff et al. 2009), contudo seu papel ainda é contraditório: são tanto capazes de matar ou controlar o crescimento do *M. tuberculosis* quanto de dar condições para o crescimento intracelular do microrganismo bem como de protegê-lo de concentrações terapêuticas de drogas anti-tuberculose (Russell 2007; Rubin 2009).

No Brasil o esquema básico para o tratamento da TB, em vigor a partir de 2010, inclui quatro drogas nos dois primeiros meses (rifampicina, isoniazida, etambutol e pirazinamida – 2RHEZ) e duas drogas nos quatro meses subsequentes (rifampicina e isoniazida – 4RH) (Conde, Melo et al. 2009). Os efeitos adversos dessas drogas, que podem ser de natureza irritativa, tóxica ou alérgica, são pouco frequentes, mas associados à longa duração do tratamento contribuem para uma das grandes dificuldades dos programas de controle da TB - a não adesão dos indivíduos doentes ao tratamento (Bisaglia 2003).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), após a declaração da tuberculose como uma emergência global em 1993, lançou a estratégia de tratamento diretamente observado de curta duração (DOTS – *Directly Observed Treatment Short Course*). Esta estratégia foi expandida com sucesso e adotada por diversos países priorizando a detecção primária e tratamento efetivo da doença e tornou-se a principal medida para o controle da TB apesar de sua efetividade ainda hoje ser questionada (Volmink and Garner 2007). Após uma década de implementação do DOTS foi então lançada a estratégia STOP TB e a partir dela o Plano Global para Eliminação da TB (2006 – 2015). Ainda, a Organização das Nações Unidas (ONU) quando em 2000 consolidou as Metas de Desenvolvimento do Milênio também faz referência à eliminação da TB em sua sexta meta (Lawn and Zumla 2011).

Assim, com a ação conjunta de entidades governamentais e não governamentais em prol da erradicação da TB, pela interrupção de sua transmissão e garantia do acesso universal ao diagnóstico e controle da doença, estima-se que sua taxa

global de incidência venha diminuindo 1,3% ao ano desde 2002. As mortes por TB também seguem esta tendência com redução global de 40% desde 1990 e expectativa que chegue ao alvo de 50% de redução até 2015. Mundialmente a taxa de sucesso do tratamento da TB foi de 87% em 2009 (Raviglione, Marais et al. 2012).

Apesar deste evidente progresso alcançado ainda existem muitas dificuldades regionais para o controle da TB. Mesmo com o declínio, as taxas de incidência da doença permanecem elevadas o que sugere uma falha na detecção dos casos revelando inadequações de serviços de saúde ainda pouco funcionais e de difícil acesso para a população (Dye, Lonroth et al. 2009; Raviglione, Marais et al. 2012). Portanto a mobilização, que extrapola o setor saúde, de entidades governamentais e não governamentais e sociedade civil precisa ser fortalecida, superando a lógica da atuação fragmentada sob a qual foram conduzidas, para que o controle e posterior eliminação da TB enfim seja possível (Maciel 2012).

A desigual distribuição da TB nas populações, cada vez mais, reforça a próxima relação de aspectos socioeconômicos e culturais com a doença. Apesar das estratégias de controle terem alcançado significativa redução global na mortalidade e morbidade da TB, os casos se concentram entre grupos desfavorecidos – pobres, desnutridos, minorias étnicas, etc (WHO 2011). Assim medidas que impactem em indicadores tais como índice de desenvolvimento humano, mortalidade infantil e saneamento básico podem ser mais efetivas (Hargreaves, Boccia et al. 2011).

Ações diferenciadas com maior foco nesta nova abordagem da determinação social da TB estão sendo estimuladas pelo reconhecimento nas necessidades supracitadas.

No Brasil ao longo dos últimos oitenta anos houve uma brusca redução na proporção das mortes por doenças infecciosas no total geral de mortes (de 50% para 5%), contudo elas continuam como um grave problema para a saúde dos brasileiros (Schmidt, Duncan et al. 2011). No ano de 2010 o país apresentou uma prevalência de 92 casos de TB/ 100.000 habitantes ainda permanecendo entre as maiores taxas do mundo (WHO 2011). As diferenças regionais na



morbidade e mortalidade da TB são grandes no Brasil, refletindo as diversidades e dificuldades inerentes a um país continental (Barreto, Teixeira et al. 2011).

Entretanto, avanços também foram alcançados. Hoje todos os casos de TB são registrados e monitorados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), o tratamento é padronizado e fornecido gratuitamente aos indivíduos doentes (Barreto, Teixeira et al. 2011).

Para que os progressos na Política de controle da TB no Brasil sejam satisfatórios não devem ser tratados apenas no âmbito técnico-normativo. Diferentes atores da sociedade devem se engajar na discussão de prioridades tais como os mecanismos de financiamento e o desenvolvimento e proposição de mecanismos de integração intersetoriais e interdisciplinares que deem conta de todos os aspectos da determinação da TB (Ruffino Netto 2008; Maciel 2012).

### 3.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA: Aspectos da determinação e epidemiológicos

A doença renal crônica (DRC) mundialmente tem se tornado um agravo cada vez mais comum na população (Zhang and Rothenbacher 2008), sendo principalmente determinada pelo diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial (HA) (Odermatt 2011; Ruilope and Bakris 2011; Huda, Alam et al. 2012; O'Seaghdha and Fox 2012).

DRC é definida como qualquer alteração funcional nos rins por período igual ou superior a 3 meses, com ou sem lesão renal, independente da causa (K/DOQI 2002). Esta diminuição da função renal ocorre de forma lenta e progressiva e precede o aparecimento de sinais e sintomas da DRC o que dificulta o diagnóstico e o tratamento precoces (Wavamunno and Harris 2005).

A avaliação da função renal, geralmente, tem como referência a taxa de filtração glomerular e a partir dela também são definidos os estágios da DRC conforme o Quadro 1:

<b>Estágio</b>	<b>Taxa de Filtração Glomerular</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	<b>Grau da Doença renal crônica</b>
1	> 90	Lesão renal com função renal normal
2	60-89	Doença renal crônica leve
3	30-59	Doença renal crônica moderada
4	15-29	Doença renal crônica severa
5	< 15	Doença renal crônica terminal ou dialítica

Quadro 1 – Classificação dos estágios da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular.

Fonte: (K/DOQI 2002)

A progressão da DRC promove uma disfunção no sistema imunológico que está associada às alterações nos dois principais ramos deste sistema: a resposta inata e a resposta adaptativa. Na resposta inata há diminuição da reatividade dos monócitos e da atividade bactericida dos neutrófilos; os receptores de reconhecimento secretados e os endocíticos são regulados positivamente e os receptores de reconhecimento sinalização são regulados negativamente; há aumento dos níveis das citocinas; e ativação do complemento. Já na resposta adaptativa ocorre uma ativação ineficiente dos linfócitos T; diminuição da contagem de células B, com preservação da função; e estimulação das células apresentadoras de antígenos, com alteração da função (Kato, Chmielewski et al. 2008; Milburn, Ashman et al. 2010).

Quando há incapacidade dos rins de manter a normalidade do meio interno do indivíduo, o que ocorre nos estágios 4 e, principalmente, 5 da doença, uma modalidade de terapia renal substitutiva (TRS) é iniciada (K/DOQI 2002; Perico, Codreanu et al. 2005). O principal objetivo da TRS é restaurar o equilíbrio no meio intracelular e extracelular do indivíduo com DRC e deixá-lo o mais próximo possível do equilíbrio do meio de um indivíduo sadio (Brenner 2008; Tornero Molina and Remon Rodriguez 2008).

As modalidades de TRS são as diálises (hemodiálise e diálise peritoneal) e o transplante renal (TXR) e a escolha do tratamento mais adequado deve levar em consideração características individuais do paciente, combinando estimativas quantitativas de benefícios e prejuízos de cada modalidade com avaliações

qualitativas das preferências do paciente (Goovaerts, Jadoul et al. 2012; Tamura, Tan et al. 2012).

O crescimento da prevalência de indivíduos com DRC é mais acentuado nos países em desenvolvimento onde os fenômenos do envelhecimento populacional e advento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são mais recentes (Eggers 2009). Estima-se que na Austrália, Japão e Europa entre 6 – 11% da população estejam em algum estágio de DRC (El Nahas 2005). Nos Estados Unidos, entre os anos de 1999 e 2006, esta taxa ficou em torno de 11,5% e em 47% naqueles acima de 70 anos de idade (Levey and Coresh 2012).

O Brasil possui um alto número anual de casos novos de indivíduos com DRC em TRS, sendo superado apenas pelos Estados Unidos e Japão, o que, somado a previsão de que a população idosa irá quadruplicar até 2050, resultará numa tremenda e dispendiosa pressão para provedores de serviços de TRS (Eggers 2011). Segundo relatório do Censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2010 cerca de 92.091 indivíduos estavam em tratamento dialítico (Sesso, Lopes et al. 2011).

A hemodiálise é a modalidade de TRS de difusão mais ampla, porém o TXR por melhorar a qualidade de vida do indivíduo, reduzir o risco de morte em alguns casos e possuir menor custo é o mais recomendado (Garcia-Garcia, Harden et al. 2012).

### 3.3 TRANSPLANTE RENAL: Aspectos históricos, clínicos e epidemiológicos

O TXR se estabeleceu mundialmente, com resultados cada vez melhores, nos últimos 50 anos e é o tratamento de escolha para muitos indivíduos com DRC, já que, quando bem-sucedido, está relacionado a uma melhora significativa tanto na expectativa quanto na qualidade de vida se comparado aos outros métodos de TRS (Chapman 2011; Garcia-Garcia, Harden et al. 2012).

O primeiro TXR com sucesso clínico foi realizado nos Estados Unidos, Universidade de Harvard, em 1954 sendo doador do órgão irmão gêmeo univitelino do receptor. A partir de então, comprovando-se a existência dos

componentes imunológicos da rejeição do enxerto, iniciou-se a busca por intervenções capazes de controlar a capacidade de reação do sistema imunológico (Groth, Brent et al. 2000; Calne 2006).

Assim, em 1959 as primeiras experiências para a inibição da produção de anticorpos foram realizadas com a mercaptopurina e em 1962 foi apresentado o primeiro esquema de imunossupressão com associação de corticosteróides e azatioprina o que possibilitou o início da diminuição das rejeições (Calne 2006). Entretanto foi apenas a partir de 1978 que aconteceu o divisor de águas na história dos transplantes com início da utilização da ciclosporina conseguindo-se um prolongamento cada vez maior da meia-vida do enxerto (Colombo and Ammirati 2011).

Deste modo os agentes imunossupressores são a chave para um TXR bem sucedido, pela adequada supressão da rejeição do enxerto. Eles são utilizados tanto na indução (imunossupressão intensa nos primeiros dias após o TXR) quanto na terapia de manutenção e reversão de um processo de rejeição já estabelecido.

Os principais alvos da maioria das estratégias de imunossupressão são os linfócitos T. Esta imunossupressão pode ser alcançada por três diferentes vias quais sejam: depleção; desvio do tráfego; ou bloqueio de suas vias de resposta conforme pode ser verificado na Figura 1 (Halloran 2004). No Quadro 2 estão descritos os principais agentes imunossupressores hoje utilizados bem como seus mecanismos de ação.

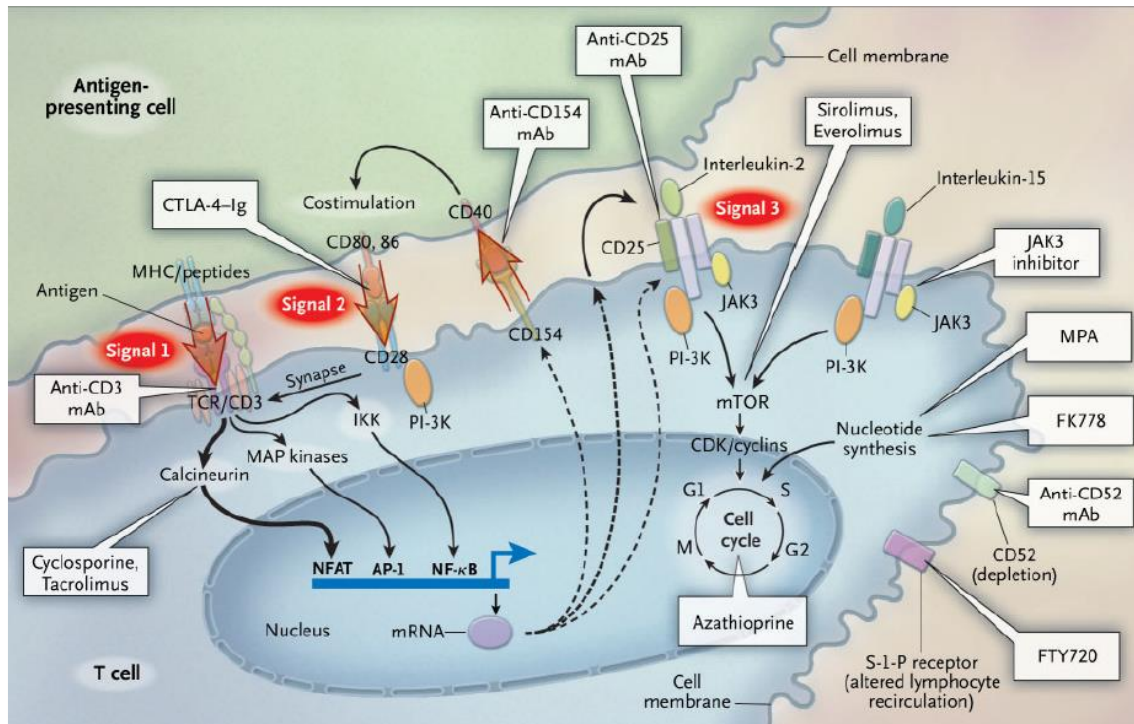


Figura 1 – Esquema das vias de ação dos agentes imunossupressores.  
Fonte: (Halloran 2004)

Droga	Mecanismo
Ciclosporina	Liga-se a ciclofilina e este complexo inibe a calcineurina fosfatase e a ativação de células T.
Tacrolimus	Liga-se ao FKBP12 e este complexo inibe a calcineurina fosfatase e a ativação de células T.
Sirolimus	Liga-se ao FKBP12 e este complexo inibe o alvo da rapamicipina e a proliferação de células T dirigida pela interleucina 2.
Micofenolato mofetil	Inibem a síntese de guanossina monofosfato; bloqueiam a síntese de purinas e previnem a proliferação de células T e B.
Micofenolato sódico	
Azatioprina	Converte a 6-mercaptopurina num inibidor tecidual de mieloproteína o qual é convertido a tioguanina que interfere na síntese de DNA e possui derivados que podem inibir a síntese de purinas.

Quadro 2 – Principais agentes imunossupressores e seus mecanismos de ação.  
Fonte: (Halloran 2004) adaptado.

Importante ressaltar que essas intervenções no sistema imunológico são realizadas em indivíduos que, por conta do histórico de DRC, já apresentam distúrbios tanto na resposta inata quanto na resposta adaptativa de seu sistema imunológico (Hale 2004; Kato, Chmielewski et al. 2008). Dessa forma o risco para infecções é ainda mais aumentado nos indivíduos submetidos ao TXR e está diretamente relacionado à combinação e à intensidade dos agentes imunossupressores utilizados, além do grau de exposição aos patógenos (Kato, Chmielewski et al. 2008; Casiraghi, Aiello et al. 2010). Estes agentes também alteram a apresentação clínica das infecções dificultando o diagnóstico precoce (Brenner 2008).

Os países com os maiores números absolutos de transplantes são os Estados Unidos, China, Brasil e Índia, enquanto aqueles com as melhores taxas de acesso da população a esta TRS são Áustria, Estados Unidos, Croácia, Noruega, Portugal e Espanha (Garcia-Garcia, Harden et al. 2012).

No Brasil o primeiro TXR com doador vivo foi realizado em 1964 no Hospital dos Servidores no Rio de Janeiro e em 1967 o primeiro TXR com doador falecido no interior de São Paulo. Hoje o país possui o maior programa público de transplantes do mundo realizando cerca de 4.630 TXR no ano de 2010, sendo aproximadamente 95% financiados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (Medina-Pestana, Galante et al. 2011).

### 3.4 TUBERCULOSE E DOENÇA RENAL CRÔNICA: Aspectos epidemiológicos e clínicos

Indivíduos com DRC possuem um risco aumentado para TB, estima-se que seja 20 vezes maior se comparado com a população geral, particularmente aqueles de grupos étnicos minoritários que possuem um risco alto para ambos: desenvolvimento de TB e DRC (Lawn and Zumla 2011).

Em torno de 50% dos pacientes com DRC possuem reduzida resposta à PT, assim a ausência de TB não pode ser inferida por uma PT negativa (Smirnoff, Patt et al. 1998; Poduval and Hammes 2003). Não há evidências de quando triar indivíduos com DRC para TBL ou quais pacientes devem ser tratados para tal

fim e a avaliação de rotina dos indivíduos com DRC ou daqueles em terapia dialítica com PT ou IGRA não é recomendada (Milburn, Ashman et al. 2010). No entanto, aqueles com história prévia de TB ou contatos e sem registro de tratamento prévio para TB (incluindo drogas ingeridas e duração), ou exame clínico apropriado, ou um raio X de tórax de controle devem ser considerados para triagem e tratamento de TBL (Conde, Melo et al. 2009; Milburn, Ashman et al. 2010).

Aqueles indivíduos portadores de DRC com raio X de tórax anormal e passado de TB ou história prévia de TB extrapulmonar, mas que tenham recebido previamente tratamento adequado, devem, além de ter a possibilidade de TB ativa excluída, ser monitorados regularmente e considerados para referência e avaliação de especialistas (Conde, Melo et al. 2009). A TB deve ser considerada ainda em todos com sintomas inexplicados, sistêmicos ou específicos, como é comum para TB extrapulmonar particularmente em indivíduos em diálise (Conde, Melo et al. 2009; Milburn, Ashman et al. 2010).

Há controvérsias quanto aos melhores métodos para o tratamento da TB em pacientes com DRC. Algumas importantes drogas utilizadas são excretadas pelos rins, assim as propriedades farmacológicas das drogas do tratamento da TB determinam como seus níveis serão provavelmente influenciados pela DRC, mas dados sobre os *clearances* das drogas durante a hemodiálise e diálise peritoneal são escassos (Holdiness 1984; Subramanian and Nuermberger 2008; Milburn, Ashman et al. 2010).

A isoniazida é metabolizada pelo fígado em componentes menos ativos os quais são eliminados pelos rins. A mais recente evidência sugere que ela seja eliminada no processo de diálise em quantidades muito pequenas e a maioria de seu *clearance* ocorre pelo metabolismo hepático (Malone, Fish et al. 1999). Não há dados claros sobre a eliminação da isoniazida durante a diálise peritoneal. Efeitos neuropsiquiátricos atribuídos à droga estiveram presentes apenas em pacientes em diálise (Siskind, Thienemann et al. 1993).

Quanto a rifampicina, ela também é metabolizada pelo fígado. Seu metabólito inativo, formil-rifampicina, é excretado pela urina e seu principal metabólito, desacetil-rifampicina, é excretado pela bile. A excreção urinária é parte muito

pequena de sua eliminação do corpo, em torno de 10% da dose ingerida é encontrada intacta na urina. Ela não é eliminada em quantidade significativa durante a diálise (Malone, Fish et al. 1999). Seus efeitos secundários não aumentam em indivíduos com DRC, entretanto a rifampicina tem sido citada como uma rara causa de doença renal aguda (Rekha, Santha et al. 2005).

Outra droga com metabolização hepática é a pirazinamida, apenas 3-4% é excretada pelo rim na forma inalterada. Embora a farmacodinâmica da droga não seja alterada inicialmente naqueles com DRC, um estudo sobre sua eliminação encontrou maiores níveis detectáveis por até 48h após a administração (Stamatakis, Montes et al. 1988). Devido aos seus efeitos na retenção de ácido úrico, ela pode levar a hiperuricemia e gota. Esta droga e seus metabólitos são significativamente eliminados pela hemodiálise (45%), mas não existem dados sobre a diálise peritoneal (Malone, Fish et al. 1999).

Cerca de 80% do etambutol é excretado inalterado pelos rins e em indivíduos com DRC esta excreção é consideravelmente reduzida, o que é preocupante já que a toxicidade ocular da droga é amplamente dose dependente. A eliminação do etambutol durante a diálise tem sido detectada, mas a monitoração sérica desta droga deve ser realizada (Malone, Fish et al. 1999; Peloquin 2002).

O ajuste e o nível das drogas para o tratamento da TB devem ser cuidadosamente monitorados. Para indivíduos em estágio 4 e 5 de DRC os intervalos de doses devem ser aumentados, para o etambutol e pirazinamida, para reduzir o risco de acumulação das drogas e toxicidade (Peloquin 2002; Conde, Melo et al. 2009; Mitnick, McGee et al. 2009).

Temos ainda que em indivíduos com DRC a incidência de efeitos adversos atribuídos às drogas utilizadas no tratamento da TB é expressivamente maior do que aquela registrada naqueles com função renal normal e o decorrer do tratamento da TB deve ser monitorado mais proximamente (Quantrill, Woodhead et al. 2002; Subramanian and Nuermberger 2008; Conde, Melo et al. 2009; Milburn, Ashman et al. 2010).



### 3.5 TUBERCULOSE E TRANSPLANTE RENAL: Aspectos epidemiológicos e clínicos

As infecções são a causa mais frequente de morte entre indivíduos submetidos ao transplante, mesmo quando se considera a grande eficiência das técnicas para diagnóstico e o aumento da eficácia dos agentes antimicrobianos (Avery 2010; Sousa, Galante et al. 2010). Esta alta frequência de infecções está associada ao uso de drogas imunossupressoras em indivíduos previamente imunocomprometidos devido à DRC (Kato, Chmielewski et al. 2008).

A prevalência de TB entre os indivíduos submetidos ao transplante é reconhecidamente maior do que na população geral (Lawn and Zumla 2011). O risco para o desenvolvimento de TB é composto principalmente por uma associação de comorbidades, drogas imunossupressoras e fatores socioeconômicos, o que acarreta, nestes indivíduos, anormalidades funcionais dos neutrófilos, redução do funcionamento das células T e B, comprometimento da função dos monócitos e células *natural killers*, redução da produção de citocinas e a consequente diminuição da capacidade para destruir o *M. tuberculosis* (Kato, Chmielewski et al. 2008; Milburn, Ashman et al. 2010).

Este risco também está relacionado com a duração do período de hemodiálise prévio ao TXR, bem como com o número de episódios de rejeição após o TXR, sendo o pico de incidência de TB após o 1º ano do TXR (Torre-Cisneros, Doblas et al. 2009).

Em regiões endêmicas estima-se que os receptores de TXR tenham chances até 37 vezes maiores desenvolvê-la (Milburn, Ashman et al. 2010). Na Espanha, entre 2012 indivíduos submetidos ao TXR, a prevalência de TB foi de 0,8% (Torres, Aguado et al. 2008) e na China, entre 756 indivíduos, a prevalência de TB foi de 3,8% (Chen, Lian et al. 2006). Em dois hospitais de grande porte da cidade de São Paulo foram avaliados 1264 indivíduos entre 1976 – 1996 e a TB foi diagnosticada em 30 (2,4%) revelando uma prevalência 5 vezes maior do que na população geral no mesmo período (Biz, Pereira et al. 2000).

TB, também neste grupo de indivíduos, deve ser considerada em todos os pacientes com sintomas de etiologia desconhecida, pois as manifestações

clínicas atípicas são mais comuns o que dificulta o diagnóstico precoce (Aguado, Herrero et al. 1997; Torre-Cisneros, Caston et al. 2004; Torre-Cisneros, Doblas et al. 2009).

A reativação de infecções latentes é a principal forma de TB e os fatores responsáveis por tal reativação incluem a doença hepática crônica e coexistência de outras infecções (Sundaram, Adhikary et al. 2008; Avery 2010). Assim, uma história prévia de TB, as drogas utilizadas para o tratamento e a sua duração devem ser parte da rotina de avaliação de todos os candidatos ao TXR. Uma história de contato recente com TB pulmonar ativa também deve ser investigada (Torre-Cisneros, Caston et al. 2004). Nos países em que é alta a incidência de TB, como o México e o Brasil, é necessário um cuidadoso programa para detecta - lá não só nos potenciais receptores, mas também nos potenciais doadores de órgãos para transplante (Hernandez-Hernandez, Alberu et al. 2006).

Os agentes imunossupressores utilizados no TXR (incluindo azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato e anticorpos monoclonais mais recentes) interferem com a acurácia da PT (Wojnar, Brittain et al. 1979; Shankar, Aravindan et al. 2005).

Apesar de ainda não ser conclusivo, há evidências de que IGRA são mais sensíveis nestes indivíduos. Portanto aqueles que aguardam o TXR podem ser triados com um IGRA, associado a uma avaliação do risco individual, dando oportunidade para o diagnóstico e tratamento da TBL antes do TXR (Ferrara, Losi et al. 2006; Milburn, Ashman et al. 2010).

As III Diretrizes da SBTP recomendam que os candidatos ao TXR ou submetidos ao TXR com resultado de PT  $\geq 5$  mm sejam tratados para TBL com isoniazida 5 – 10 mg/kg até 300 mg/dia por 6 meses. O prolongamento do tratamento para 9 meses traz poucas vantagens em relação a probabilidade de doença futura e a repetição do tratamento deve ser considerada na persistência dos agentes imunossupressores a cada 2 ou 3 anos (Conde, Melo et al. 2009).

O tratamento da TB em indivíduos submetidos ao TXR pode ser prolongado para 9 meses (Conde, Melo et al. 2009; Milburn, Ashman et al. 2010), mas seu início

logo após o TXR é questionado e o impacto da TB e de seu tratamento nos pacientes e no enxerto ainda não foi estabelecido (Subramanian and Nuermberger 2008; Sundaram, Adhikary et al. 2008; Milburn, Ashman et al. 2010). Um problema que vem surgindo, também nesta população, é a resistência às drogas e mudanças no tratamento da TB devem ser avaliadas (Sundaram, Adhikary et al. 2008). Nos indivíduos com imunossupressão severa e suspeita de TB recomenda-se que o tratamento deve ser instituído enquanto se aguarda os resultados dos exames laboratoriais (Conde, Melo et al. 2009).

A rifampicina em especial pode interferir nos níveis terapêuticos dos agentes imunossupressores, acelerando o metabolismo dessas drogas, que devem ter suas doses ajustadas, e podendo levar a rejeição do enxerto. Inclusive, quando estas interações não são contornadas, a rifampicina pode ser suprimida do esquema de tratamento da TB (Conde, Melo et al. 2009; Milburn, Ashman et al. 2010).

Diante do exposto, estratégias para orientar o manejo clínico desses indivíduos com DRC acometidos por TB, tal qual para a prevenção desta comorbidade, têm sido propostas em diversas partes do mundo (Conde, Melo et al. 2009; Currie, Knight et al. 2010; Milburn, Ashman et al. 2010) e, em consequência, apresenta-se a necessidade de se entender e avaliar a magnitude e complexidade das intervenções necessárias para contornar as graves consequências da convergência das epidemias de TB e DRC.

# **CAPÍTULO 4**

# **ARTIGO 1**

**Prevalência de Tuberculose em Transplantados Renais:  
Revisão Sistemática e Meta-Análise.**

**Tuberculosis Prevalence in Renal Transplant Recipients: Systematic  
Review and Meta-Analysis.**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A prevalência de tuberculose (TB) entre os indivíduos submetidos ao transplante renal (TXR) é maior do que na população geral havendo indícios de ser principalmente determinada pelo risco epidemiológico de cada país. Assim, objetivamos realizar uma revisão sistemática e meta-análise da prevalência de TB entre indivíduos submetidos ao TXR. **METODOLOGIA:** Os textos foram identificados por meio de busca nas bases eletrônicas Pubmed e Lilacs e revisão de listas de referências com os termos tuberculose e transplante renal. Os artigos foram triados pelos autores para definir a inclusão e os dados foram extraídos dos artigos selecionados, com base num roteiro pré-estabelecido, para a análise final. Nesta análise foi estimada a prevalência agrupada da tuberculose em indivíduos submetidos a transplante renal, e uma análise de sensibilidade mostrou que nenhum dos estudos havia distorcido o resultado geral. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada pelo teste Q. Também foram conduzidas análises univariadas e multivariadas por meio de análise de meta-regressão. **RESULTADOS:** Foram triados 253 trabalhos, revisados 86 resumos e a partir deles 63 textos completos foram analisados dos quais foram incluídos nesta revisão sistemática 41 estudos (73.808 indivíduos) realizados em países de alta (18 estudos), média (14 estudos) e baixa (9 estudos) prevalência de TB na população geral. A prevalência agrupada de TB em indivíduos submetidos ao TXR encontrada foi de 2,51% (95% IC = 2,17 – 2,85). No modelo final da meta-regressão as variáveis tamanho da amostra > 2501 e alta prevalência TB na população geral ( $p < 0,05$ ) permaneceram associadas com a prevalência de TB em indivíduos submetidos ao TXR. **CONCLUSÃO:** O aumento dos transplantes, impulsionado pela pandemia de doença renal crônica, torna urgente o planejamento de medidas de prevenção e controle da TB específicas para este grupo.

Palavras-chave: tuberculose; transplante renal; meta-análise.

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) prevalence in subjects with kidney transplantation (KTX) is greater than in general population and is mainly determinate by epidemiologic risk of each country. The aim of this study was to realize a systematic review and meta-analysis of prevalence of TB in KTX subjects. **METHODS:** The texts were identified by search in the electronic databases Pubmed and Lilacs and reference lists review with the terms: tuberculosis and kidney transplantation. Then were screened by the authors according to inclusion and exclusion criteria, and the studies' data selected were extracted according to pre-established chart. In the analysis was estimated the pooled prevalence of TB in KTX subjects and a sensitivity analysis showed that any of studies had change the general result. The heterogeneity between studies was evaluated by Q Test. We also conducted univariate and multivariate analysis by meta-regression. **RESULTS:** We screened 253 papers, reviewed 86 abstracts and from these 63 complete texts were analyzed of which 41 studies (73,808 subjects) entered in the analysis. Those studies were made in countries with high (18 studies), middle (14 studies) and low (9 studies) TB prevalence in the general population. The pooled prevalence of TB in KTX recipients was 2.51% (95% CI = 2.17 – 2.85). In the final model of the meta-regression the variables sample size > 2.501 subjects and high prevalence of TB in general population remained associated with TB in KTX subjects. **CONCLUSION:** The growth of transplants, driven by the pandemic of chronic kidney disease becomes urgent planning of measures for prevention and control of TB for this population.

**Keywords:** tuberculosis; kidney transplantation; meta-analysis.

## **INTRODUÇÃO**

Os agravos crônicos, nas últimas décadas, ganharam destaque tanto no meio científico quanto no contexto da sociedade geral. Com o desenvolvimento tecnológico já foram desvendados a fisiopatologia e os fatores de risco de muitas dessas doenças, foram descobertos métodos diagnósticos, formas de tratamento e de prevenção, porém a diminuição dos casos novos não vem ocorrendo na mesma proporção. Este fato, associado ao aumento da expectativa de vida, trouxe um novo panorama, qual seja, a coexistência de dois ou mais agravos num mesmo indivíduo.(1)

A tuberculose (TB) é um agravo infeccioso que é descrito entre humanos desde a antiguidade e cujas medidas de detecção e tratamento são de domínio dos profissionais de saúde, porém continua sendo um problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento.(2)

Além disso, em algumas condições especiais como AIDS, alcoolismo, malignidades e estados de imunossupressão, como transplante de órgãos, o risco para o desenvolvimento de TB aumenta. Dessa forma a prevalência de TB entre os indivíduos submetidos ao transplante é maior do que na população geral. Em regiões endêmicas estima-se que a prevalência de TB em indivíduos submetidos ao transplante renal (TXR) pode ser 37 vezes maior do que a encontrada na população geral e é principalmente determinada pelo risco epidemiológico de cada país.(3-5)

O presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a prevalência de tuberculose em indivíduos transplantados renais.

## **METODOLOGIA**

Para a identificação dos estudos que avaliaram a prevalência de TB entre indivíduos submetidos ao TXR a seguinte estratégia de busca foi utilizada: As bases de dados *Medline* e *Lilacs* foram revisadas para a busca de artigos publicados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2011, utilizando a combinação



de palavras/ termos: tuberculosis AND kidney transplantation (termo “*Medical Subject Headings*” (MESH) e texto livre) para o *Medline* e tuberculose E transplante renal (descriptor de assunto “*Descritores em Ciências da Saúde*” (DeCS) e palavras) para o *Lilacs*. Não houve restrição quanto ao idioma de publicação para os estudos identificados.

Além disso, foram revisadas as listas de referencias de todos os artigos selecionados.

Foram excluídos estudos que incluíram apenas menores de 18 anos, indivíduos em outra modalidade de TRS além do TXR ou que também tenham realizado transplante de outro órgão.

A busca e seleção dos estudos foram realizadas por dois revisores e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. A Figura 1 descreve o número de artigos incluídos em cada um dos passos de seleção dos estudos:

- 1º passo: os artigos identificados foram revisados para verificação de duplicatas e organizados por um dos revisores (R.B.).
- 2º passo: dois revisores (R.B. e G.T.) independentes analisaram os títulos dos artigos, sendo excluídos aqueles estudos que estavam de acordo com alguns dos critérios de exclusão.
- 3º passo: dois revisores (R.B. e G.T.) independentemente analisaram os resumos dos artigos selecionados e nesta etapa foram excluídos aqueles que não mencionavam a descrição de características/ intercorrências da população estudada no período pós-transplante renal. Havendo desacordo na seleção dos artigos o terceiro revisor (M.E.) foi chamado para a avaliação.
- 4º passo: os textos completos dos artigos selecionados no 3º passo foram recuperados e revisados (R.B. e G.T.) independentemente e foram selecionados aqueles que continham a prevalência de TB entre indivíduos submetidos ao TXR ou aqueles que continham dados que nos permitissem calcular esta medida. Havendo desacordo na seleção dos artigos o terceiro revisor (M.E.) foi chamado para a avaliação.

As referências dos artigos selecionados no 4<sup>o</sup> passo foram revisadas e os textos potencialmente interessantes foram triados conforme os passos anteriores.

Foi definido um protocolo para a extração de dados dos textos completos. Esta extração fora realizada por dois revisores (R.B. e G.T.) e as discordâncias foram decididas pelo terceiro revisor (M.E.). Os seguintes dados foram extraídos: ano de publicação; período de coleta; local de realização do estudo; delineamento de estudo; fonte de dados, número de centros incluídos, tamanho da amostra, número de casos de TB e/ou prevalência de TB. A prevalência de TB na população geral do país de cada estudo foi obtida nos registros da Organização Mundial de Saúde (OMS).(6) Não foi necessário o contato com os autores dos estudos selecionados para a solicitação de dados adicionais.

Foram incluídos os estudos cujo critério para o diagnóstico da TB foi um dos seguintes: demonstração de bacilo álcool-ácidos resistente (BAAR) em baciloscopia em indivíduos com suspeita clínica; crescimento do bacilo em amostras de cultura; exame histopatológico demonstrando BAAR ou inflamação granulomatosa; resposta satisfatória ao tratamento em pacientes com achados típicos em exames de imagem ou febre de origem desconhecida com resultados negativos para os outros testes.

Os estudos cujo delineamento foi caso-controle não foram excluídos de nossa análise por apresentarem os dados da população de referência tornando possível o cálculo da prevalência. Um estudo(7) apresentou a prevalência de TB para duas populações distintas (indivíduos submetidos ao TRX com órgãos de doadores vivos relacionados e com órgão proveniente de comércio ilegal) e, por isso, foi incluído duas vezes na análise.

Após esta extração, uma nova revisão dos artigos selecionados fora realizada para assegurar que os dados de cada indivíduo foram inseridos uma única vez na análise.

A estimativa global da prevalência de tuberculose foi calculada usando um modelo fixo e um modelo aleatório. Se o teste de heterogeneidade foi estatisticamente significativo, o modelo aleatório foi utilizado. Em decorrência da heterogeneidade encontrada a meta-regressão foi utilizada para identificar suas

possíveis fontes entre os estudos. Inicialmente foi feita uma análise univariada e todas as variáveis associadas com as taxas de prevalência de TB em indivíduos submetidos ao TXR ( $p \leq 0.2$ ) na análise univariada foram incluídas no modelo final da meta-regressão multivariada. Para estas análises, um nível de significância de 5% foi estabelecido.

Os estudos foram divididos em 3 grupos de acordo com prevalência de TB na população geral de cada país: país de alta prevalência ( $>40/100.000$ ), país de média prevalência (entre 20 e  $40/100.000$ ) e país de baixa prevalência ( $<20/100.000$ ).<sup>(6)</sup> A prevalência agrupada de TB em indivíduos submetidos ao TXR também foi determinada para cada grupo de países de alta, média e baixa prevalência.

Para o gerenciamento das referências foi utilizado o programa EndNote X4 e todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa STATA 11.0 (Stata Corp, College Station, Tex.).

O estudo foi realizado de acordo com as recomendações do grupo de meta-análise de estudos observacionais em epidemiologia (MOOSE).<sup>(8)</sup>

## **RESULTADOS**

Foram triados 253 trabalhos publicados a partir do ano 2.000. Apesar das bases pesquisadas possibilitarem busca de dados anteriores, optamos por publicações a partir desta data por conta do início da introdução de agentes imunossupressores utilizados nos esquemas atuais. Após as avaliações iniciais, revisamos 86 resumos e a partir deles 63 artigos completos foram analisados dos quais foram incluídos nesta revisão sistemática 41 artigos com um total de 73.808 indivíduos (Figura 1). Outros 10 trabalhos identificados nas referências dos artigos selecionados também foram triados, mas nenhum deles foi incluído na análise final.

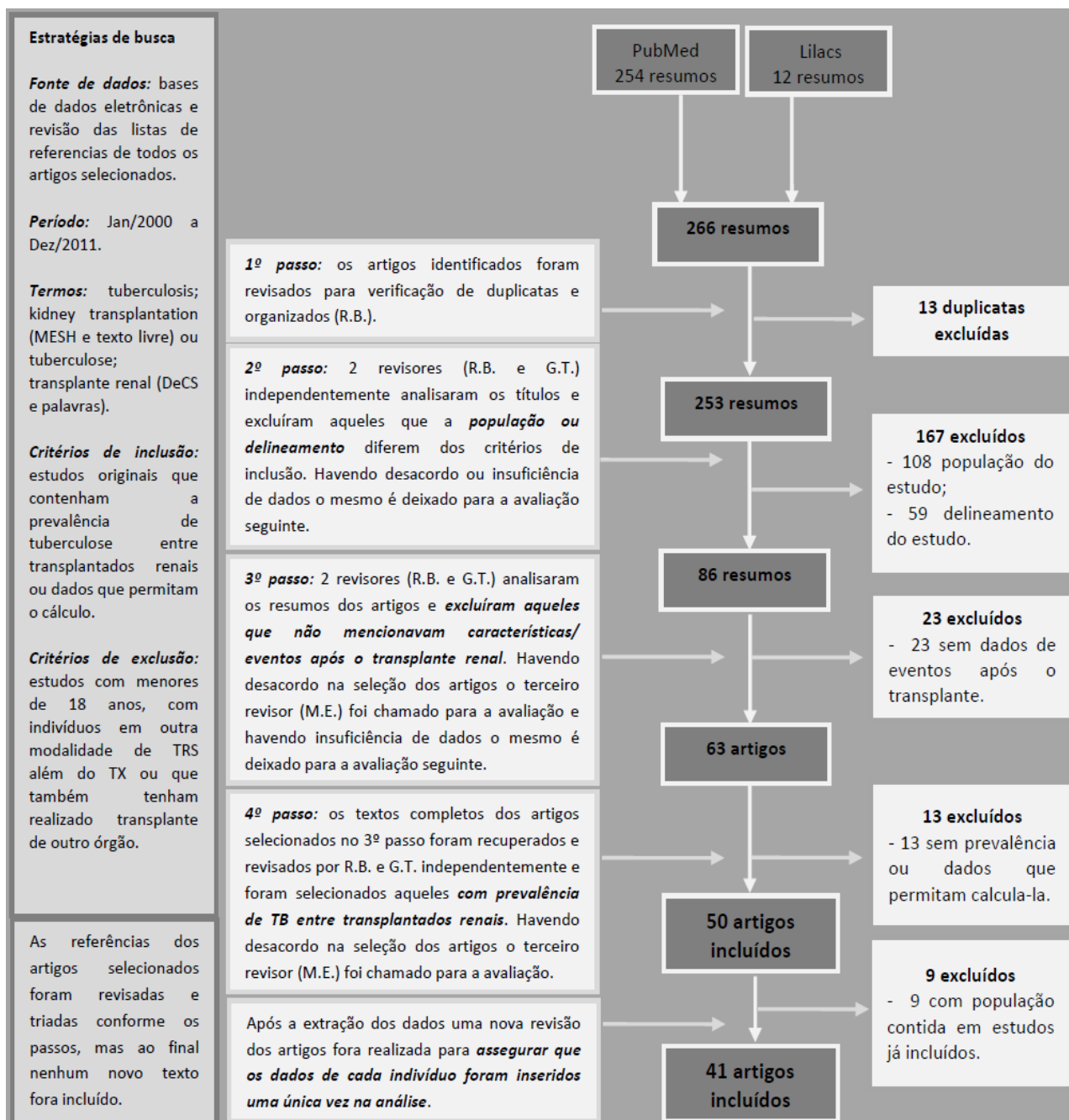


Figura 1 – Fluxograma de seleção do estudo

Informações para a identificação dos estudos selecionados para esta meta-análise encontra-se no Quadro 1.

Ano	Autores	País	Delineamento	Amostra	Casos TB	Prev.
2000	Sharma AK, et al. (9)	Índia	Prevalência	163	21	13%
2000	Koselj M, et al. (10)	Eslovênia	Prevalência	273	8	2,9%
2000	Biz E, et al. (11)	Brasil	Prevalência	1264	30	2,4%
2000	Apaydin S, et al. (12)	Turquia	Prevalência	274	16	5,8%
2000	Vachharajani T, et al. (13)	Índia	Prevalência	109	16	14,7%
2001	Naqvi A, et al. (14)	Paquistão	Prevalência	850	130	15,2%
2001	Koseoglu F, et al. (15)	Turquia	Prevalência	935	19	2%
2001	John GT, et al. (16)	Índia	Incidência	1251	166	13,3%
2001	Lezaic V, et al. (17)	Sérvia	Prevalência	511	16	3,1%
2002	Niewczas M, et al. (18)	Polônia	Prevalência	1289	15	1,2%
2002	Melchor JL, et al. (19)	México	Prevalência	545	10	1,8%
2003	Dridi A, et al. (20)	Tunísia	Prevalência	368	5	1,3%
2003	Queipo JA, et al. (21)	Espanha	Prevalência	1261	20	1,6%
2003	Vandermarliere A, et al. (22)	Bélgica	Prevalência	2502	9	0,4%
2003	el-Agroudy AE, et al. (23)	Egito	Prevalência	1200	45	3,8%
2004	Matuck TA, et al. (24)	Brasil	Prevalência	982	44	4,5%
2004	Agarwal SK, et al. (25)	Índia	Incidência	85	18	21,2%
2004	Lui SL, et al. (26)	China	Prevalência	440	23	5,2%
2004	Klote MM, et al. (27)	Estados Unidos da América	Prevalência	15870	66	0,4%
2005	Atasever A, et al. (28)	Turquia	Prevalência	443	20	4,5%
2005	Prokopenko E, et al. (29)	Rússia	Incidência	94	3	3,2%
2006	Ergun I, et al. (30)	Turquia	Prevalência	283	10	3,5%
2006	Chen CH, et al. (31)	China	Prevalência	756	29	3,8%
2007	Ram R, et al. (32)	Índia	Prevalência	202	27	13,4%
2007	Saber LT, et al. (33)	Brasil	Prevalência	103	2	1,9%
2007	Tsai MK, et al. (34)	China	Incidência	30	2	6,7%
2007	Hsu MS, et al. (35)	China	Prevalência	404	6	1,5%
2008	Chen SY, et al. (36)	China	Prevalência	2333	41	1,8%
2008	Ruangkanchanasetr P, et al. (37)	Tailândia	Prevalência	151	5	3,3%
2008	Rungruanghiranya S, et al. (38)	Tailândia	Prevalência	270	9	3,8%
2008	Walsh R, et al. (39)	Estados Unidos da América	Prevalência	477	2	0,4%
2008	Basiri A, et al. (40)	Iran	Prevalência	12820	44	0,3%
2008	Torres J, et al. (41)	Espanha	Prevalência	2012	16	0,8%
2008	Zhang XF, et al. (42)	China	Prevalência	1947	25	1,3%
2009	Garcia-Goez JF, et al. (43)	Espanha	Prevalência	2766	13	0,5%
2009	Guida JP, et al. (44)	Brasil	Prevalência	1342	23	1,7%
2009	Rizvi SA, et al. (7)	Paquistão	Prevalência	306	20	6,5%
2010	Naqvi R, et al. (45)	Paquistão	Incidência	388	17	4,4%
2011	Canet E, et al. (46)	França	Prevalência	16146	74	0,5%
2011	Rodrigo C, et al. (47)	Siri Lanka	Prevalência	43	5	11,6%
2011	Ersan S, et al. (48)	Turquia	Prevalência	320	9	2,8%

Quadro 1 – Identificação dos artigos selecionados para a meta-análise.

Na Tabela 1 estão sumarizadas as principais características dos estudos incluídas em nossa análise.

Tabela 1 – Distribuição das principais características dos estudos.

<b>Variáveis</b>	<b>Nº de estudos</b>
<b>Ano de Publicação (N=41)</b>	
2000 – 2005	21
2006 – 2011	20
<b>Período de estudo (N=38)</b>	
Décadas 70, 80, 90 e 2000	1
Décadas 70, 80 e 90	1
Décadas 80, 90 e 2000	12
Décadas 80 e 90	8
Décadas 90 e 2000	8
Década 90	4
Década 2000	4
<b>Delineamento do estudo (N=41)</b>	
Estudo de prevalência	36
Estudo de incidência	5
<b>Número de centros (N=41)</b>	
Centro único	35
Multicêntrico	6
<b>Tamanho da amostra (N=41)</b>	
< 100	4
101 a 500	17
501 a 1000	6
1001 a 1500	6
1501 a 2000	1
2000 a 2500	4
> 2501	3
<b>Fonte secundária de dados (41)</b>	
Não	8
Sim	33
<b>Prevalência de TB na população geral (N=41)</b>	
Baixa	9
Média	14
Alta	18

A prevalência agrupada de TB entre indivíduos submetidos ao TXR foi de 2,51% (95% IC = 2,17 – 2,85) no modelo randômico e a heterogeneidade entre os estudos foi significativa ( $p \leq 0,001$ ).

Na análise univariada variáveis significativamente associadas com diferenças nas taxas prevalência de TB em indivíduos submetidos ao TXR ( $p < 0,2$ ) foram ano de publicação; delineamento do estudo; tamanho da amostra estudada; utilização de fonte secundária de dados; e prevalência de TB na população geral. Assim, as variáveis supracitadas foram incluídas no modelo final da meta-

regressão, onde tamanho da amostra > 2501 ( $p = 0,011$ ) e alta prevalência de TB na população geral ( $p < 0,001$ ) mantiveram esta associação (Tabela 2).

Tabela 2 – Associação entre as variáveis dos estudos e as estimativas de prevalência de tuberculose em indivíduos submetidos ao transplante renal.

Variáveis	Prevalência		Meta-regressão	
			Univariado	Multivariado
		%	<i>p</i>	<i>p</i>
<b>Ano de publicação</b>			0,093	0,055
<b>Delineamento do estudo</b>	Prevalência	2,1	Ref.	Ref.
	Incidência	9,2	0,028	0,548
<b>Número de centros</b>	Centro único	3,4	Ref.	---
	Multicêntrico	0,8	0,210	---
<b>Tamanho da amostra</b>	< 100	10,2	Ref.	Ref.
	101 a 500	4,3	0,090	0,644
	501 a 1000	4,9	0,143	0,759
	1001 a 1500	3,8	0,038	0,496
	1501 a 2000	1,3	0,049	0,063
	2000 a 2500	0,8	< 0,001	0,070
	> 2501	0,4	< 0,001	0,011
<b>Fonte secundária de dados</b>	Não	8,7	Ref.	Ref.
	Sim	2,2	0,028	0,345
<b>Prevalência geral do país</b>	Baixa	0,6	Ref.	Ref.
	Média	2,6	0,003	0,081
	Alta	6,9	< 0,001	< 0,001

Na Figura 2 encontram-se as prevalências agrupadas de TB em indivíduos com TXR de acordo com a classificação de prevalência do país. Esta figura mostra para os países classificados como baixa prevalência ela foi 0,56% (95% IC = 0,40 – 0,73), média foi 2,61% (95% IC = 1,75 – 3,46) e alta foi 6,88% (95% IC = 5,11 – 8,65).

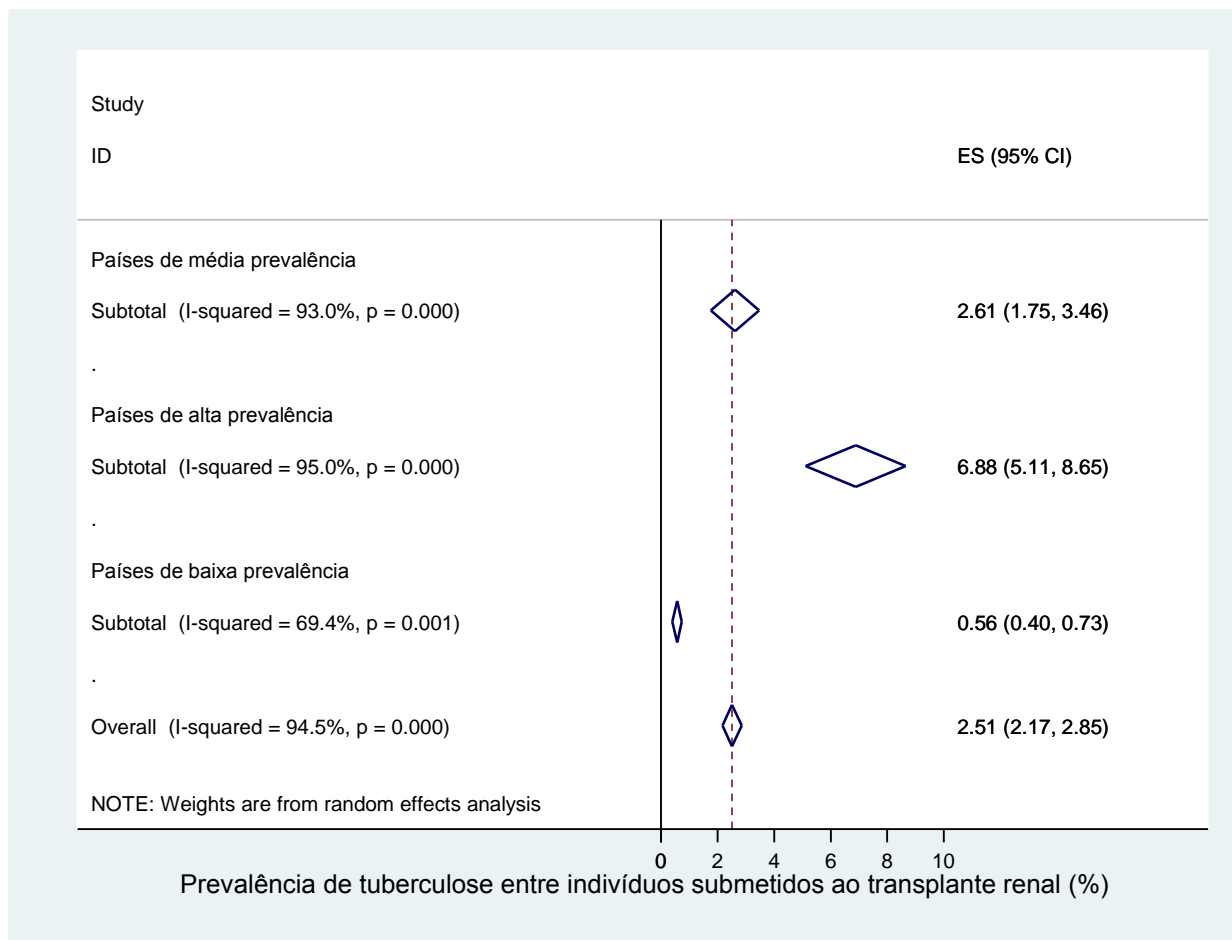


Figura 2 – Prevalência agrupada de tuberculose em indivíduos submetidos ao transplante renal, segundo a classificação da prevalência de TB na população geral do país do estudo.

## DISCUSSÃO

Foi realizada uma revisão sistemática de estudos sobre a prevalência de TB em indivíduos submetidos ao TXR, foram identificados artigos oriundos de diferentes áreas geográficas, incluindo países de baixa, média e alta prevalência de TB. Apesar do maior número de estudos conduzidos nos países de alta prevalência, compreensível pelo maior risco de disseminação da doença, nota-se também a preocupação de igualmente descrever a prevalência de TB entre os indivíduos submetidos ao TXR nos países de baixa e média prevalência de TB.(7, 9-48)

A prevalência agrupada de TB em indivíduos submetidos ao TXR encontrada foi de 2,51% (95% IC = 2,17 – 2,85) sendo 14 vezes maior do que a prevalência encontrada na população geral, 0,18% (95% IC = 0,16 – 0,20). Entretanto, a



análise apenas entre os países de alta prevalência revela uma prevalência de TB após o TXR 43 vezes maior do que a da população geral (6,88% vs 0,16%, respectivamente), entre aqueles classificados como média prevalência a prevalência de TB após o TXR foi 83 vezes maior do a da população geral (2,61% vs 0,03%, respectivamente) enquanto entre os países classificados como baixa prevalência foi 56 vezes maior que na população geral (0,56% vs 0,01%, respectivamente).(2) Os achados condizem com os resultados de estudos prévios em grupos populacionais, mas desconhecemos estudos que tenham realizado esta análise global.(3, 4, 49)

Na análise de meta-regressão a prevalência de TB em indivíduos submetidos ao TXR mostrou-se associada à alta prevalência de TB na população geral ( $p < 0,001$ ). Em países de alta prevalência TB haverá alta taxa de indivíduos infectados e de indivíduos doentes e sendo o estado de imunossupressão em transplante de órgãos fator de risco para doença em indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* esta relação era esperada(14, 50, 51), mas há de se considerar o exponencial crescimento em relação à população geral indicando que as estratégias de controle precisam ser ainda mais particularizadas para que sejam efetivas em todos os grupos populacionais.(52)

Contudo, ao analisar nossos achados, algumas limitações devem ser levadas em consideração. Uma característica importante como realização de profilaxia para TB não pôde ser incluída na meta-regressão, pois poucos estudos avaliaram este fator.(12, 19, 37, 44, 45) Outra limitação é inerente à metodologia adotada, busca apenas em bases eletrônicas, que pode ter deixado de identificar estudos não indexados possivelmente elegíveis.

Apesar das limitações, foi encontrada uma grande variabilidade nas taxas de TB entre indivíduos com TXR e há forte evidência da relação da prevalência geral de TB com essas taxas. Ainda, a não utilização de um protocolo específico para a avaliação da qualidade dos estudos foi superada pela estratificação das variáveis analisadas e pelo modelo de regressão adotado indicando que isto não interferiu em nossos resultados.

Com o aumento dos transplantes, impulsionado pela pandemia de doença renal crônica, o número de indivíduos imunossuprimidos, com maior risco para o

desenvolvimento de doenças como a TB também aumenta (53-55), o que associado aos indícios da não efetividade das estratégias de redução das taxas de morbimortalidade da TB nesta população(52) torna urgente o planejamento de ações de prevenção e de medidas de controle específicas para este grupo para que as, já altas, taxas encontradas não se elevem ainda mais nos próximos anos.

## REFERÊNCIAS

1. Eggers PW. The aging pandemic: demographic changes in the general and end-stage renal disease populations. *Semin Nephrol.* 2009 Nov;29(6):551-4.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Programme: Global tuberculosis control 2011. Geneva: World Health Organization 2011.
3. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998 Nov;27(5):1266-77.
4. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, 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 Jun 15;48(12):1657-65.
5. Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniewski F, Khoo S, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):557-70.
6. World Health Organization. World Health Organization. Geneva 2012 [cited 2012 05-15-2012]; Available from: <http://www.who.int/en/>.
7. Rizvi SA, Naqvi SA, Zafar MN, Mazhar F, Muzaffar R, Naqvi R, et al. Commercial transplants in local Pakistanis from vended kidneys: a socio-economic and outcome study. *Transpl Int.* 2009 Jun;22(6):615-21.
8. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting.

Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000 Apr 19;283(15):2008-12.

9. Sharma AK, Tolani SL, Rathi GL, Gupta HP, Gupta R. Tuberculosis after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):1959.

10. Koselj M, Kandus A, Ales A, Bren AF. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2000 Feb;32(1):152-4.

11. Biz E, Pereira CA, Moura LA, Sesso R, Vaz ML, Silva Filho AP, et al. The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000 Jul-Aug;42(4):225-30.

12. Apaydin S, Altiparmak MR, Serdengeçti K, Ataman R, Ozturk R, Erek E. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(5):501-5.

13. Vachharajani T, Abreo K, Phadke A, Oza U, Kirpalani A. Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Nephrol.* 2000 Jul-Aug;20(4):273-7.

14. Naqvi A, Rizvi A, Hussain Z, Hafeez S, Hashmi A, Akhtar F, et al. Developing world perspective of posttransplant tuberculosis: morbidity, mortality, and cost implications. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1787-8.

15. Koseoglu F, Emiroglu R, Karakayali H, Bilgin N, Haberal M. Prevalence of mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001 Feb-Mar;33(1-2):1782-4.

16. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int.* 2001 Sep;60(3):1148-53.

17. Lezaic V, Radivojevic R, Radosavljevic G, Blagojevic R, Djukanovic L, Simic S, et al. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Ren Fail.* 2001 Jan;23(1):97-106.

18. Niewczas M, Ziolkowski J, Rancewicz Z, Szymanska K, Kwiatkowski A, Galazka T, et al. Tuberculosis in patients after renal transplantation remains still a clinical problem. *Transplant Proc.* 2002 Mar;34(2):677-9.

19. Melchor JL, Gracida C, Ibarra A. Increased frequency of tuberculosis in Mexican renal transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2002 Feb;34(1):78-9.

20. Dridi A, Kaaroud H, Boubaker K, Abdallah TB, El-Younsi F, Moussa FB, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003 Nov;35(7):2682-3.
21. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Jun;9(6):518-25.
22. Vandermarliere A, Van Audenhove A, Peetermans WE, Vanrenterghem Y, Maes B. Mycobacterial infection after renal transplantation in a Western population. *Transpl Infect Dis.* 2003 Mar;5(1):9-15.
23. el-Agroudy AE, Refaie AF, Moussa OM, Ghoneim MA. Tuberculosis in Egyptian kidney transplant recipients: study of clinical course and outcome. *J Nephrol.* 2003 May-Jun;16(3):404-11.
24. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga Mde F, Morgado L, Rels MD, da Costa AC, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc.* 2004 May;36(4):905-6.
25. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, Bhowmik D, Tiwari SC. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol.* 2004;36(3):425-31.
26. Lui SL, Tang S, Li FK, Choy BY, Chan TM, Lo WK, et al. Tuberculous infection in southern Chinese renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2004 Dec;18(6):666-71.
27. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000. *Am J Transplant.* 2004 Sep;4(9):1523-8.
28. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, Basoglu OK, Duman S, Basak K, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Apr;20(4):797-802.
29. Prokopenko E, Scherbakova E, Vatazin A, Pasov S, Budnikova N, Agafonova S. Does mycophenolate mofetil increase the incidence of infections in renal transplant recipients? *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31(5-6):199-205.
30. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, Kutlay S, Dede F, Canbakan B, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006 Jun;38(5):1344-5.

31. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis*. 2006 Sep;8(3):148-56.
32. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Jun;9(2):97-101.
33. Saber LT, Ikeda MY, Almeida JM. Posttransplantation conversion to sirolimus-based immunosuppression: a single center experience. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3098-100.
34. Tsai MK, Lee CY, Hu RH, Lee PH. Conversion to combined therapy with sirolimus and mycophenolate mofetil improved renal function in stable renal transplant recipients. *J Formos Med Assoc*. 2007 May;106(5):372-9.
35. Hsu MS, Wang JL, Ko WJ, Lee PH, Chou NK, Wang SS, et al. Clinical features and outcome of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Med Sci*. 2007 Aug;334(2):106-10.
36. Chen SY, Wang CX, Chen LZ, Fei JG, Deng SX, Qiu J, et al. Tuberculosis in southern Chinese renal-transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008 Nov-Dec;22(6):780-4.
37. Ruangkanchanasetr P, Natejumnong C, Kitpanich S, Chaiprasert A, Luesutthiviboon L, Supaporn T. Prevalence and manifestations of tuberculosis in renal transplant recipients: a single-center experience in Thailand. *Transplant Proc*. 2008 Sep;40(7):2380-1.
38. Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Jirasiritum S, Nilthong C, Pipatpanawong K, Mavichak V. Tuberculosis in Thai renal transplant recipients: a 15-year experience. *Transplant Proc*. 2008 Sep;40(7):2376-9.
39. Walsh R, Ortiz J, Foster P, Palma-Vargas J, Rosenblatt S, Wright F. Fungal and mycobacterial infections after Campath (alemtuzumab) induction for renal transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2008 Jul;10(4):236-9.
40. Basiri A, Hosseini-Moghaddam SM, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Foirouzan A, 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 Jul;10(4):231-5.
41. Torres J, Aguado JM, San Juan R, Andres A, Sierra P, Lopez-Medrano F, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in

immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int*. 2008 Sep;21(9):873-8.

42. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, Wang B, Liu C, Tian PX, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc*. 2008 Jun;40(5):1382-5.

43. Garcia-Goez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofan F, Ricart MJ, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2268-70.

44. Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Ribeiro Resende M, Mazzali M. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc*. 2009 Apr;41(3):883-4.

45. Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, Ahmed E, Noor H, Saeed T, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb;25(2):634-7.

46. Canet E, Dantal J, Blancho G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Nov;26(11):3773-8.

47. Rodrigo C, Sheriff R, Rajapakse S, Lanerolle RD. A two-year retrospective analysis of renal transplant patients in Sri Lanka. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Jan;22(1):174-8.

48. Ersan S, Celik A, Atila K, Aykut Sifil A, Cavdar C, Soylu A, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2011;33(8):753-7.

49. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010 Oct 15;90(7):695-704.

50. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):57-72.

51. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Akhtar F, Hussain M, et al. Renal transplantation in developing countries. *Kidney Int Suppl*. 2003 Feb(83):S96-100.

52. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonroth K, Getahun H, Migliori GB, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1902-13.

53. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl.* 2005 Sep(98):S7-S10.
54. Bello AK, Nwankwo E, El Nahas AM. Prevention of chronic kidney disease: a global challenge. *Kidney Int Suppl.* 2005 Sep(98):S11-7.
55. Saran R, Shahinian V. CKD: a pandemic calling for concerted public health action. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 May;17(3):213-4.

## **ARTIGO 2**

**Transplante Renal e Tuberculose: uma Análise Epidemiológica e Clínica de um Estado Brasileiro.**

**Kidney Transplantation and Tuberculosis: an Analysis of Epidemiological and Clinical of a Brazilian State.**



## RESUMO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa que pode comprometer o sucesso do transplante renal (TXR). A prevalência de TB em indivíduos submetidos ao TXR pode chegar a ser 83 vezes maior do que na população geral. O objetivo do estudo foi identificar e avaliar as diferenças epidemiológicas e clínicas de indivíduos submetidos ao TXR de acordo com o adoecimento por TB no estado do Espírito Santo, Brasil. **PACIENTES E MÉTODOS:** Os registros de 843 indivíduos foram analisados retrospectivamente num desenho de caso-controle. A coleta de dados seguiu um guia estruturado com dados sociodemográficos e sobre a história de saúde. Nós conduzimos uma análise bruta de acordo com o diagnóstico de TB após o TXR adotando um nível de significância de 20% e uma análise ajustada com um nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** A média de idade entre os indivíduos submetidos ao TXR foi  $40 \pm 14$  anos, 60% pertenciam ao gênero masculino e 57% eram não-brancos. TB foi diagnosticada em 13 de 843 receptores de transplante renal (1,54% 95% IC 0,71% - 2,38%). TB após o TXR é mais estreitamente associada com hipertensão, causa primária da doença renal, história de TB, número de episódios infecciosos, infecções bacterianas, infecções parasitárias, ciclosporina, azatioprina e sirolimus na análise bruta. Na análise ajustada observamos que aqueles indivíduos com história prévia de TB possuem uma chance 41 vezes mais elevada de desenvolver TB após o TXR (OR = 40,71; 95% IC 2,54 – 651,84). O número de episódios infecciosos (OR = 1,35; 95% IC 1,10 – 1,67) e o uso de sirolimus como imunossupressão inicial também aumentaram esta chance (OR = 41,40; 95% IC 2,59 – 660,31). **CONCLUSÕES:** Para evitar que o sucesso do TXR seja comprometido por doenças como a TB é necessário o emprego de rotinas de triagem e acompanhamento bem como o desenvolvimento de novas tecnologias para melhorar o diagnóstico e manejo da doença nestes indivíduos.

Palavras-chave: transplante renal; tuberculose; prevalência

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that can compromise the success of kidney transplantation (KTX). TB prevalence in subjects with KTX can be as much as 83 times greater than in general population. We aimed to identify and to assess the epidemiologic and clinic differences in subjects with KTX regarding illness by TB. **PATIENTS AND METHODS:** Records of 843 subjects were retrospectively analyzed in a case-control design. Data collection followed a structured guide with socio-demographic data and history of health. We conducted crude analysis according to the diagnosis of TB after KTX with level of significance of 20% and then adjusted analysis with level of significance of 5%. **RESULTS:** Among subjects with KTX the mean age was  $40 \pm 14$  years, 60% were male and 57% were non-white. TB was diagnosed in 13 of the 843 kidney transplant recipients (1.54% 95% CI 0.71% - 2.38%). TB after KTX was more closely associated with hypertension, primary cause of renal disease, history of TB, number of infectious episodes, bacterial infection, parasitic infection, cyclosporine, sirolimus and azathioprine in crude analysis. In adjusted analysis was observed that those subjects with a prior history of TB cam a chance of post-transplant TB that was 41 times greater (OR = 40.71; CI 95% 2.54 – 651.84). The number of infectious episodes (OR = 1.35; CI 95% 1.10 – 1.67) and use of sirolimus as initial immunosuppression (OR = 41.40; CI 95% 2.59 – 660.31) also increases this chance. **CONCLUSIONS:** Accompanying screening with the successful development of new technologies for dealing with TB will do even more to keep TB from preventing or compromising successful transplantation.

**Keywords:** kidney transplantation; tuberculosis; prevalence

## INTRODUÇÃO

O número de transplantes renais (TXR) tem crescido principalmente impulsionado por uma nova conjuntura onde as doenças crônicas não transmissíveis são um problema de saúde pública global, especialmente o diabetes mellitus (DM), a obesidade e a hipertensão arterial (HA).(1-3) Apesar disso o sucesso desta terapia renal substitutiva (TRS) pode ser comprometido pela maior suscetibilidade dos indivíduos receptores de TXR à comorbidades infecciosas num contexto em que algumas doenças transmissíveis ainda não foram controladas.(1, 3-5)

A tuberculose (TB) é uma destas doenças infecciosas que podem comprometer o sucesso do TXR. As relações entre estas duas condições têm sido estudadas ao longo dos anos(6-9) e uma recente meta-análise mostrou que a prevalência de TB em indivíduos submetidos ao TXR pode chegar a ser 83 vezes maior do que na população geral.(10) Os agentes imunossupressores(11, 12), a TRS prévia(13, 14) bem como as características sociodemográficas(15) são relacionadas a coexistência de TB e TXR. No entanto, algumas análises podem ter tido a interferência de fatores de confusão como a presença de comorbidades e outros episódios infecciosos após o TXR.(13, 16, 17)

O Programa Nacional de Transplantes do Brasil é reconhecido internacionalmente e é um dos maiores programas públicos de transplantes do mundo recebendo investimentos governamentais de cerca de 500 milhões de dólares anualmente.(18) Contudo os esforços destinados aos programas de transplante podem não alcançar o sucesso desejado se o monitoramento e controle do indivíduos transplantados, particularmente no que diz respeito as doenças infecciosas, não acompanhar este investimento. Assim novas investigações devem incluir estas necessidades identificadas, além de controlar potenciais fontes de confundimento.

Neste estudo objetivamos identificar e avaliar as diferenças epidemiológicas e clínicas de indivíduos submetidos ao transplante renal de acordo com o adoecimento por tuberculose.

## PACIENTES E MÉTODOS

O estado do Espírito Santo (ES), localizado no sudeste do Brasil, possui uma população estimada de 3.547.000 habitantes.(19) Ele faz divisa com o estado da Bahia, ao norte, Minas Gerais, à oeste, e Rio de Janeiro, ao sul, sendo intensa a circulação de pessoas entre eles, inclusive para a utilização dos serviços de saúde. O primeiro TXR do ES foi realizado em 1976 e a primeira lei estadual para regulação e incentivo aos transplantes foi assinada em 1991. No primeiro trimestre de 2012 o ES realizou 35,3 TXR/ milhão de habitantes sendo a 5ª maior taxa entre os estados brasileiros, porém em anos anteriores o ES já esteve nas primeiras posições.(20)

No ES, ao longo de 35 anos, cerca de 1.500 TXR foram realizados em 10 centros de transplantes. Hoje são cinco centros de transplante em funcionamento e os registros de 873 procedimentos estavam disponíveis para avaliação e foram analisados retrospectivamente.

Trata-se de um estudo com o desenho de caso-controle onde os casos foram os indivíduos que desenvolveram TB (TB) e os controles aqueles que não desenvolveram (não TB). Apesar de entendermos que não há aumento no poder estatístico, optamos por trabalhar com todos os indivíduos que não desenvolveram TB como controles já que o banco de dados já estava estruturado e isto não envolveria avaliações diretas adicionais.

A coleta de dados seguiu um roteiro estruturado contendo dados sociodemográficos, história de saúde, doença renal crônica, TXR e TB.

O caso de TB foi definido pelo registro do diagnóstico de TB pela identificação do *Mycobacterium tuberculosis* por cultura; ou do diagnóstico de presunção de TB onde foi necessário duas baciloscopias positivas; ou uma baciloscopia positiva associada à radiografia de tórax sugestiva de TB; ou histopatologia com granuloma, com ou sem necrose de caseificação, em paciente com suspeita clínica(21), sem mudança de diagnóstico ao encerramento do tratamento.

As informações foram estruturadas num banco de dados eletrônicos. Aqueles indivíduos submetidos a mais de um TXR foram identificados e apenas os dados do último procedimento foram computados.

As seguintes variáveis sociodemográficas foram avaliadas: idade (anos); gênero (masculino, feminino); cor da pele (branca, não-branca); anos de estudo (< 8 anos, ≥ 8 anos); estado conjugal (solteiro, casado, outros); município de residência (grande Vitória, outros no ES, outros estados); e tipo de residência (alvenaria, madeira, estuque, outras).

Quanto as variáveis relacionadas à saúde nós avaliamos a presença de hipertensão arterial (não, sim); diabetes mellitus (não, sim); hepatites virais (não, sim); história de TB prévia ao TXR (não, sim); tipo sanguíneo (não-AB; AB); doença de base da doença renal crônica (glomerulonefrite crônica, hipertensão arterial, diabetes mellitus, outras, não definida, não avaliada); tempo de TRS (< 1 ano, ≥ 1 ano).

As variáveis relacionadas ao transplante foram: tipo de doador (vivo, falecido); classificação do antígeno leucocitário humano (HLA – *Human Leukocyte Antigen*) (idêntico, haploidêntico, distinto); realização de indução – administração de altas dose de agentes imunossupressores no período imediatamente anterior ao TXR (não, sim); realização de pulsoterapia – administração curta e intensiva de agentes imunossupressores (não, sim); funcionamento retardado do enxerto (DGF – *Delayed Graft Function*) (não, sim); número de episódios infecciosos; infecção bacteriana (não, sim); infecção viral (não, sim); infecção parasitária (não, sim); infecção fúngica (não, sim); e uso na imunossupressão inicial de ciclosporina (não, sim), tacrolimus (não, sim), sirolimus (não, sim), micofenolato mofetil (não, sim), micofenolato sódico (não, sim) e azatioprina (não, sim).

Foi conduzida uma análise bruta para verificar a presença de associação entre as variáveis, de acordo com o diagnóstico de TB após o TXR. O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar a diferença entre as proporções e o teste t de *Student* para verificar as diferenças entre as médias, adotando-se um nível de significância de 20% ( $p < 0,20$ ). Assim, com as variáveis selecionadas na análise bruta, realizamos a análise ajustada por todos os fatores incluídos por meio de regressão logística, adotando um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Estas análises foram realizadas com o programa Stata, versão 12.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – número 204/10.

## RESULTADOS

Em 5 centro de transplantes no estado do Espírito Santo, Brasil, identificamos 873 registros de procedimentos, realizados entre os anos de 1980 e 2011, dos quais foram excluídos 30 registros por serem referentes a procedimentos realizados no mesmo indivíduo. Dessa forma 843 indivíduos submetidos ao TXR permaneceram em nossa análise.

A idade média entre os indivíduos receptores de TXR foi de  $40 \pm 14$  anos, 60% pertenciam ao gênero masculino e 57% foram identificados como não-brancos. Nesta população 58% eram casados e 50% possuíam menos de 8 anos de estudo. 52% residiam na Grande Vitória, mas 7% vieram de estados vizinhos para a realização do procedimento. Construção de alvenaria predominou como tipo de moradia (94%).

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos submetidos ao transplante renal no estado do Espírito Santo, Brasil, segundo o adoecimento por tuberculose.

Características (n)		TB n(%)	Não TB n(%)	valor de p
Gênero (794)	Feminino	5 (42)	314 (40)	1,000
	Masculino	7 (58)	468 (60)	
Cor da pele (562)	Branco	1 (17)	241 (43)	0,243
	Não-brancos	5 (83)	315 (57)	
Escolaridade (343)	< 8 anos	3 (100)	170 (50)	0,248
	≥ 8 anos	0 (0)	170 (50)	
Status marital (397)	Não casados	3 (75)	166 (42)	0,316
	Casados	1 (25)	227 (58)	
	Sim			

Entre os indivíduos do grupo TB e aqueles do grupo não TB não se encontrou diferenças estatisticamente significativas relacionadas à distribuição das características sociodemográficas (Tabela 1).

A TB foi diagnosticada em 13 dos 843 indivíduos submetidos ao TXR avaliados (1,54% 95% IC 0,71% - 2,38%).

Quanto às variáveis relacionadas com a história de saúde, a distribuição da HA diferiu entre os indivíduos TB e aqueles não TB ( $p = 0,023$ ). Por outro lado, não houve diferença na distribuição do DM ( $p = 0,651$ ). A proporção de indivíduos com história prévia de TB mostrou-se maior entre o grupo TB ( $p = 0,004$ ) que também apresentou mais episódios infecciosos (média:  $4 \pm 3$ ) do que aqueles do grupo não TB (média:  $2 \pm 2$ ). A prevalência de infecção bacteriana (85% TB vs 48% não TB;  $p = 0,011$ ) e infecção parasitária (23% TB vs 4% não TB;  $p = 0,012$ ) foi mais alta no grupo TB (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição das características do histórico de saúde de indivíduos submetidos ao transplante renal no estado do Espírito Santo, Brasil, segundo o adoecimento por tuberculose.

Características (n)		TB n(%)	Não TB n(%)	valor de p
Hipertensão (821)	Não	0 (0)	241 (30)	0,023
	Sim	13 (100)	567 (70)	
Diabetes mellitus (821)	Não	11 (85)	717 (89)	0,651
	Sim	2 (15)	91 (11)	
Hepatites virais (821)	Não	12 (92)	773 (96)	0,444
	Sim	1 (8)	35 (4)	
Tipo sanguíneo (587)	Não AB	8 (100)	553 (96)	1,000
	AB	0 (0)	26 (4)	
Doença de base (843)	GNC	3 (23)	122 (15)	0,001
	HA	0 (0)	41 (5)	
	DM	0 (0)	21 (3)	
	Outras	1 (8)	98 (12)	
	Não definida	4 (31)	36 (4)	
	Não avaliada	5 (38)	512 (62)	
Tempo de TRS (572)	< 1 ano	1 (11)	90 (16)	1,000
	≥ 1 ano	8 (89)	473 (84)	
História de TB (818)	Não	10 (83)	801 (99)	0,004
	Sim	2 (17)	5 (1)	
Tipo de doador (808)	Vivo	8 (67)	450 (57)	0,568
	Falecido	4 (33)	346 (43)	
HLA (644)	Idêntico	2 (20)	114 (18)	0,560
	Haploidêntico	6 (60)	291 (46)	
	Distinto	2 (20)	229 (36)	
Indução (708)	Não	10 (77)	466 (67)	0,562
	Sim	3 (23)	229 (33)	
Pulsoterapia (792)	Não	8 (62)	569 (73)	0,355
	Sim	5 (38)	210 (27)	
DGF (694)	Não	5 (63)	396 (58)	1,000
	Sim	3 (37)	290 (42)	
Episódios Infeciosos (489)		4 (±3)	2 (±2)	< 0,001
Infecção Bacteriana (815)	Não	2 (15)	415 (52)	0,011
	Sim	11 (85)	387 (48)	
Infecção Viral (815)	Não	9 (69)	642 (80)	0,308
	Sim	4 (31)	160 (20)	
Infecção parasitária (815)	Não	10 (77)	773 (96)	0,012
	Sim	3 (23)	29 (4)	
Infecção fúngica (815)	Não	11 (85)	755 (94)	0,181
	Sim	2 (15)	47 (6)	

TB, tuberculose; GNC, glomerulonefrite crônica; DM, diabetes mellitus; TRS, terapia renal substitutiva; HLA, antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*); DGF, função atrasada do enxerto (*delayed graft function*); n, número de indivíduos da amostra.



A Tabela 3 apresenta os indivíduos do estudo de acordo com a distribuição dos agentes utilizados na imunossupressão inicial. A ciclosporina foi utilizada por 25% dos indivíduos TB e por 47% dos indivíduos não TB ( $p = 0,153$ ). As proporções de indivíduos que usaram tacrolimus, micofenolato mofetil e micofenolato sódico apresentaram-se similares entre os dois grupos. Sirolimus foi o agente menos utilizado (8% TB vs 1% não TB;  $p = 0,100$ ) enquanto a azatioprina foi o mais utilizado (67% TB vs 41% não TB;  $p = 0,084$ ).

Tabela 3 – Distribuição dos agentes do esquema de imunossupressão inicial de indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo, segundo a prevalência de tuberculose.

Agentes imunossupressores (n)		TB n(%)	Não TB n(%)	valor de p
Ciclosporina (809)	Não	9 (75)	422 (53)	0,153
	Sim	3 (25)	375 (47)	
Tacrolimus (809)	Não	9 (75)	510 (64)	0,553
	Sim	3 (25)	287 (36)	
Sirolimus (809)	Não	11 (92)	791 (99)	0,100
	Sim	1 (8)	6 (1)	
Micofenolato mofetil (809)	Não	12 (100)	674 (85)	0,231
	Sim	0 (0)	123 (15)	
Micofenolato sódico (809)	Não	8 (67)	459 (58)	0,574
	Sim	4 (33)	338 (42)	
Azatioprina (809)	Não	4 (33)	469 (59)	0,084
	Sim	8 (67)	328 (41)	

TB, tuberculose; n, número de indivíduos da amostra.

Na análise ajustada as seguintes variáveis foram incluídas: HA, doença de base, história de TB, número de episódios infecciosos, infecção bacteriana, infecção fúngica, infecção parasitária, ciclosporina, sirolimus e azatioprina. Quando o modelo de regressão foi rodado as variáveis HA e infecção bacteriana foram omitidas porque predisseram perfeitamente o desfecho. Assim, para proporcionar um melhor ajuste, rodamos o modelo uma segunda vez excluindo-se essas variáveis (Tabela 4).

Os indivíduos com uma história prévia de TB apresentaram maior propensão a desenvolver TB após o TXR (OR = 40,71; 95% IC 2,54 – 651,84). As chances de ter TB também foram maiores entre aqueles que utilizaram sirolimus como

imunossupressão inicial (OR = 41,40; 95% IC 2,59 – 660,31) e para aqueles com mais episódios infecciosos (OR = 1,35; 95% IC 1,10 – 1,67). Indivíduos com HA e DM como doença de base predisserem perfeitamente o desfecho e não apresentaram o valor de odds.

Tabela 4 – Análise ajustada por regressão logística da associação da história de saúde e tuberculose em indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo.

Características		Odds Ratio*	95% IC
Doença de base	GNC		1,00
	HA	1,00*	
	DM	1,00*	
	Outras	0,59	0,03 – 9,76
	Não definida	8,83	0,71 – 109,37
	Não avaliada	1,67	0,17 – 16,31
História de tuberculose	Não		1,00
	Sim	40,71	2,54 – 651,84
Episódios infecciosos		1,35	1,10 – 1,67
Infecção parasitária	Não		1,00
	Sim	3,30	0,50 – 21,59
Infecção fúngica	Não		1,00
	Sim	0,71	0,08 – 6,15
Ciclosporina	Não		1,00
	Sim	0,24	0,04 – 1,57
Azatioprina	Não		1,00
	Sim	2,74	0,46 – 16,12
Sirolimus	Não		1,00
	Sim	41,40	2,59 – 660,31

IC, intervalo de confiança; GNC, glomerulonefrite crônica; HA, hipertensão arterial; DM, diabetes mellitus.

\*Odds ratio ajustado por todos os fatores incluídos na tabela.

## DISCUSSÃO

Em nosso estudo a prevalência de TB entre indivíduos submetidos ao TXR (1,54%) mostrou-se similar(22, 23) ou menor(24) do que a reportada em outros estudos brasileiros. Porém, esta prevalência foi mais do 40 vezes maior do que

a prevalência de TB na população geral do estado do Espírito Santo (0,036%).(25) Demonstramos ainda uma maior prevalência de TB para os indivíduos com uma história prévia de TB, maior número de episódios infecciosos e aqueles que utilizaram sirolimus como imunossupressão inicial.

Consideramos que a amostra do estudo é representativa dos TXR realizados no estado do Espírito Santo e nossos achados devem ser considerados já que temos razões para crer que limitações de análises provenientes de dados secundários, principalmente relacionadas a perda de informação, não interferiram nos resultados.

As características sociodemográficas, as quais geralmente possuem um papel determinante na ocorrência de TB na população geral e contemplam fatores de risco como gênero, idade, grupo étnico, local de residência, pobreza, etc., também são relacionadas com o desenvolvimento de TB em indivíduos com doença renal crônica(26, 27), mas neste estudo não encontramos diferenças significativas, apesar da representatividade alcançada para os diferentes grupos. Esta significância estatística foi encontrada no histórico de saúde o qual, com a alta prevalência encontrada, mostrou uma grande contribuição de fatores de risco reconhecidos e acumulados nos indivíduos submetidos ao TRX. Estes fatores de risco incluem estágio final de doença renal, DM, má nutrição e deficiência vitamínica, terapia com corticosteroides e outros agentes imunossupressores.(28)

Imunidade protetora contra o *Mycobacterium tuberculosis*, patógeno da TB, possui um papel principal dos macrófagos e células T.(28) O estado de imunossupressão avançado causado pelo curso da doença renal resulta em anormalidade funcionais dos neutrófilos, comprometimento da função dos monócitos e células *natural killers* e redução da operação de células T e B.(29, 30) As altas taxas de infecção reforçam que a resposta adaptativa está enfraquecida nesta população.(30) Como consequência percebemos a relação do número de episódios infecciosos e ocorrência de infecção bacteriana e parasitárias com a TB em indivíduos submetidos ao TXR.

O adoecimento por TB antes do TXR proporcionou uma odds 41 vezes maior de ocorrência de um novo diagnóstico após o TXR em nossa amostra. Este

aumento pode estar relacionado com a reativação de infecções latentes que geralmente acontecem precocemente no período após o TXR quando as doses dos agentes imunossupressores são mais altas e o risco de TB em indivíduos em diálise já é 20 vezes maior do que o da população geral.(13, 27) No entanto não podemos deixar de considerar a, também documentada, reinfecção como causa de TB recorrente(31), o que particularmente é adequado a países com moderada a alta carga de doença como é o caso do Brasil, já que registrou-se uma mediana de 4 anos do tempo de TRX até a TB num estudo realizado na mesma população(32). Assim, nesta população, a triagem para TB latente no período prévio ao TRX é fundamental para prevenir a ocorrência da doença no período de seguimento principalmente considerando-se que uma revisão sistemática encontrou evidências de que a recomendação de profilaxia com isoniazida deve ser considerada para indivíduos submetidos ao TXR em áreas de risco para TB.(33)

A TB é uma doença oportunista e, portanto, mais um problema em uma população de imunossuprimidos. Um período inferior a seis meses da realização do transplante ou de um episódio de rejeição tratado com pulsoterapia foram relatados como preditores de TB.(34) Ainda os agentes imunossupressores tacrolimus e micofenolato mofetil também foram associadas com o desenvolvimento precoce de TB no período após o TXR.(27) Entretanto esta relação não foi encontrada, já na análise bruta pulsoterapia, utilizada no tratamento de rejeição, e os agentes tacrolimus e micofenolato mofetil não apresentaram associação. Por outro lado, sirolimus, geralmente utilizado como agente de segunda linha, mas com progressivo aumento da utilização na indução e terapia imunossupressora de manutenção por conta da reduzida nefrotoxicidade em relação aos inibidores de calcineurina(35), quando utilizado como imunossupressão inicial foi relacionado com prejuízos na cicatrização da ferida cirúrgica(35) e em nosso estudo esteve relacionado com maior chance de desenvolvimento de TB o que sugere maior atenção o perfil de segurança deste agente imunossupressor, mesmo se considerando o amplo intervalo de confiança encontrado.

O TXR no Brasil tem recebido pesados investimentos governamentais para seu desenvolvimento e implementação. No entanto, a alta taxa de TB, uma doença

considerada negligenciada, nesta população traz preocupações em torno do sucesso desta terapia. Assim, para evitar que o sucesso do TXR seja comprometido por doenças como a TB é necessário que rotinas de triagem sejam incorporadas aos serviços bem como o desenvolvimento de novas tecnologias para melhorar o diagnóstico e manejo da doença nestes indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Garcia-Garcia G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2012 Mar;17(3):199-203.
2. Schieppati A, Remuzzi G. Chronic renal diseases as a public health problem: epidemiology, social, and economic implications. *Kidney Int Suppl*. 2005 Sep(98):S7-S10.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
4. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. *Lancet*. 2011 May 28;377(9780):1877-89.
5. Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain Z, Hashmi A, Akhtar F, Hussain M, et al. Renal transplantation in developing countries. *Kidney Int Suppl*. 2003 Feb(83):S96-100.
6. Riska H, Kuhlback B. Tuberculosis and kidney transplantation. *Acta Med Scand*. 1979;205(7):637-40.
7. Gueco I, Sanieel M, Mendoza M, Alano F, Ona E. Tropical infections after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1989 Feb;21(1 Pt 2):2105-7.
8. Niewczas M, Ziolkowski J, Rancewicz Z, Szymanska K, Kwiatkowski A, Galazka T, et al. Tuberculosis in patients after renal transplantation remains still a clinical problem. *Transplant Proc*. 2002 Mar;34(2):677-9.
9. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000. *Am J Transplant*. 2004 Sep;4(9):1523-8.

10. Reis-Santos B, Gomes T, Horta B, Maciel E. Tuberculosis Prevalence in Kidney Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation Proceedings*: in press.
11. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, Basoglu OK, Duman S, Basak K, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Apr;20(4):797-802.
12. Prokopenko E, Scherbakova E, Vatazin A, Pasov S, Budnikova N, Agafonova S. Does mycophenolate mofetil increase the incidence of infections in renal transplant recipients? *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(5-6):199-205.
13. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis*. 2006 Sep;8(3):148-56.
14. Ersan S, Celik A, Atila K, Aykut Sifil A, Cavdar C, Soylu A, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Ren Fail*. 2011;33(8):753-7.
15. Naqvi A, Rizvi A, Hussain Z, Hafeez S, Hashmi A, Akhtar F, et al. Developing world perspective of posttransplant tuberculosis: morbidity, mortality, and cost implications. *Transplant Proc*. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1787-8.
16. Bedendo J, Giarola LB, Moreira RR, Rossi RM, Borelli SD. Infections in patients with chronic renal failure and kidney transplant recipients in Brazil. *Prog Transplant*. 2011 Sep;21(3):249-53.
17. Batista MV, Pierrotti LC, Abdala E, Clemente WT, Girao ES, Rosa DR, et al. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Trop Med Int Health*. 2011 Sep;16(9):1134-42.
18. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva Júnior H, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, et al. O contexto do transplante renal no Brasil e sua disparidade geográfica. *J bras nefrol*. 2011 2011/12;33(4):472-84.
19. População Residente - Estimativa para o TCU - Espírito Santo [database on the Internet]. Ministério da Saúde. 2012.
20. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: JANEIRO / MARÇO - 2012. São Paulo: Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos 2012.

21. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009 Oct;35(10):1018-48.
22. Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Ribeiro Resende M, Mazzali M. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc*. 2009 Apr;41(3):883-4.
23. Biz E, Pereira CA, Moura LA, Sesso R, Vaz ML, Silva Filho AP, et al. The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000 Jul-Aug;42(4):225-30.
24. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga Mde F, Morgado L, Rels MD, da Costa AC, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc*. 2004 May;36(4):905-6.
25. BRASIL. Relatório de Situação. In: Saúde SNdVe, editor. Espírito Santo. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
26. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011 Apr;101(4):654-62.
27. Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniowski F, Khoo S, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax*. 2010 Jun;65(6):557-70.
28. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):57-72.
29. Gibbons RA, Martinez OM, Garovoy MR. Altered monocyte function in uremia. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990 Jul;56(1):66-80.
30. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Sep;3(5):1526-33.
31. van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med*. 1999 Oct 14;341(16):1174-9.
32. Reis-Santos B, Maciel E. Tuberculosis Characterization in a Special Population of Kidney Transplant Recipients. *ISRN Infectious Diseases*. [Research Article]. 2012;2013:3.

33. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010 Oct 15;90(7):695-704.
34. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1266-77.
35. Fortun J, Martin-Davila P, Pascual J, Cervera C, Moreno A, Gavalda J, et al. Immunosuppressive therapy and infection after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010 Oct;12(5):397-405.



## **ARTIGO 3**

**Caracterização da Tuberculose numa População Especial de  
Receptores de Transplante Renal.**

**Tuberculosis Characterization in a Special Population of Kidney  
Transplant Recipients.**

## RESUMO

A apresentação clínica da tuberculose (TB) não é típica entre indivíduos submetidos ao transplante renal (TXR) e o diagnóstico de doença ativa geralmente é atrasado. O objetivo deste estudo foi caracterizar a apresentação da TB em indivíduos brasileiros submetidos ao TXR. **PACIENTES E MÉTODOS:** Os registros clínicos dos casos de TB entre indivíduos submetidos ao TXR foram analisados retrospectivamente segundo as características sociodemográficas e história de saúde. **RESULTADOS:** Treze casos de TB foram identificados entre 843 indivíduos submetidos ao TXR. A mediana de tempo para o desenvolvimento de TB após o transplante renal foi de quatro anos. Oito indivíduos apresentaram doença pulmonar, sete indivíduos necessitaram de hospitalização e quatro morreram em consequência da TB. **CONCLUSÃO:** A importância da avaliação cuidadosa de todos os indivíduos submetidos ao TXR com sintomas inexplicados para o diagnóstico da TB é evidente. Os desafios apresentados pela relação entre a TB e os indivíduos transplantados apenas serão superados quando as equipes de transplante renal e de controle da tuberculose trabalharem juntas para o atendimento desta população tão especial.

Palavras-chave: tuberculose; transplante renal; apresentação clínica

## ABSTRACT

Tuberculosis (TB) clinical presentation is not typical in kidney transplant recipients and the diagnosis of active disease is usually delayed. We aimed to characterize tuberculosis presentation in Brazilian's kidney transplant recipients. **PATIENTS AND METHODS:** We analyzed the clinical records of tuberculosis cases regarding socio-demographic data and health history. **RESULTS:** Thirteen TB cases were identified among 843 transplant recipients. The average time for TB development after transplantation was 4 years. Eight subjects presented pulmonary disease, seven patients required hospitalization and four died as a consequence of TB. **CONCLUSION:** Consideration of the severe consequences of TB in post-transplantation period makes clear the crucial importance of the careful evaluation of all kidney transplant recipients with unexplained symptoms for TB. The challenges that TB presents in connection with transplant subjects will be overcome only when TB and transplantations teams work together for the best care of this special population.

**Keywords:** tuberculosis; kidney transplantation; clinical presentation

## INTRODUÇÃO

Mundialmente os programas públicos de saúde concordam que a tuberculose (TB) permanece como um de seus maiores desafios. Diversas organizações nacionais e internacionais têm trabalhado em conjunto para alcançar o controle da TB e as estimativas de incidência, prevalência e mortalidade da TB estão melhorando. No ano de 2010 a prevalência estimada de TB em todo o mundo foi de 178 casos por 100.000 habitantes (95% IC, 156 – 201).(1)

Apesar do substancial progresso que tem sido alcançado, algumas condições, especialmente aquelas relacionadas com as doenças crônicas não transmissíveis, continuam dificultando o controle definitivo da TB.(2, 3) A doença renal crônica é uma dessas doenças e nos indivíduos submetidos ao transplante renal (TXR) a TB é uma importante infecção oportunista com sua frequência podendo chegar a ser, nesses indivíduos, 83 vezes maior do que na população geral.(4)

Indivíduos submetidos ao TXR apresentam a reativação de infecção latente como a forma mais comum de desenvolvimento da TB e, pelo fato da apresentação clínica da TB não ser característica, com a ocorrência de mais eventos extrapulmonares e sintomas não específicos, o diagnóstico de doença ativa nesta população geralmente ocorre num estágio mais avançado da doença.(5)

A mortalidade por TB em indivíduos submetidos ao TXR é a mais elevada entre os receptores de órgãos, além disso, o rim é o órgão mais frequentemente transplantado.(6) O funcionamento do enxerto pode ser comprometido tanto pelos efeitos diretos da TB quanto pelas interações entre drogas utilizadas, tanto para a imunossupressão quanto para o tratamento da TB, as quais possuem um complexo manejo nestes indivíduos.(7, 8)

No estado do Espírito Santo, Brasil, foram realizados cerca de 1.500 transplantes renais, em 10 centros de transplantes, ao longo de 35 anos. Assim o objetivo deste estudo foi caracterizar a apresentação da tuberculose em indivíduos submetidos ao transplante renal.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo descritivo que incluiu todos os treze (13) casos de TB identificados entre 843 indivíduos submetidos ao TXR que tiveram seus registros avaliados. Estes registros foram avaliados retrospectivamente e a coleta de dados seguiu um roteiro estruturado onde foram considerados os dados sociodemográficos, história de saúde, doença renal crônica, transplante renal e tuberculose.

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram idade (anos); gênero (masculino, feminino); cor da pele (brancos, não-brancos); escolaridade ( $\leq 7$  anos,  $> 7$  anos); estado conjugal (casado/ não-casado); e local de residência. As variáveis relacionadas ao histórico de saúde foram tipo de doador (vivo, falecido); tempo de terapia renal substitutiva (anos); história prévia de TB (não, sim); tratamento de TB latente (não, sim); prova tuberculínica (PT) (negativa, positiva); alteração no raio X de tórax sugestiva de TB (não, sim); método de diagnóstico da TB (baciloscopia, cultura, exame histopatológico, clínico); forma de apresentação da TB (pulmonar, extrapulmonar, disseminada); e desfecho do tratamento da TB (cura, óbito, disseminação).

As informações foram estruturadas e armazenadas num banco de dados eletrônico. Após análises exploratórias, avaliamos os dados segundo frequências absoluta e relativa, média, mediana e desvio padrão. Realizou-se análise de Kaplan-Meier para construção da curva de sobrevivência do tempo de TRX até o diagnóstico da TB. Estas análises foram realizadas com o programa Stata, versão 12.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – número 204/10.

## **RESULTADOS**

Identificamos treze casos de TB entre 843 indivíduos brasileiros submetidos ao transplante renal entre Junho de 1976 e Maio de 2011. A idade média foi de 34

$\pm 12$  anos. 54% eram não-brancos, 40% casados, 63% estudaram período  $\leq 7$  anos e todos viviam na região metropolitana da Grande Vitória.

67% desses indivíduos submeteram-se ao TRX com doadores falecidos e o estiveram sob terapia renal substitutiva por um tempo médio de 4,3 ( $\pm 2,6$ ) anos. A mediana para o tempo de desenvolvimento da TB após o TXR foi quatro (4) anos e a estimativa de sobrevida é apresentada na Figura 1.

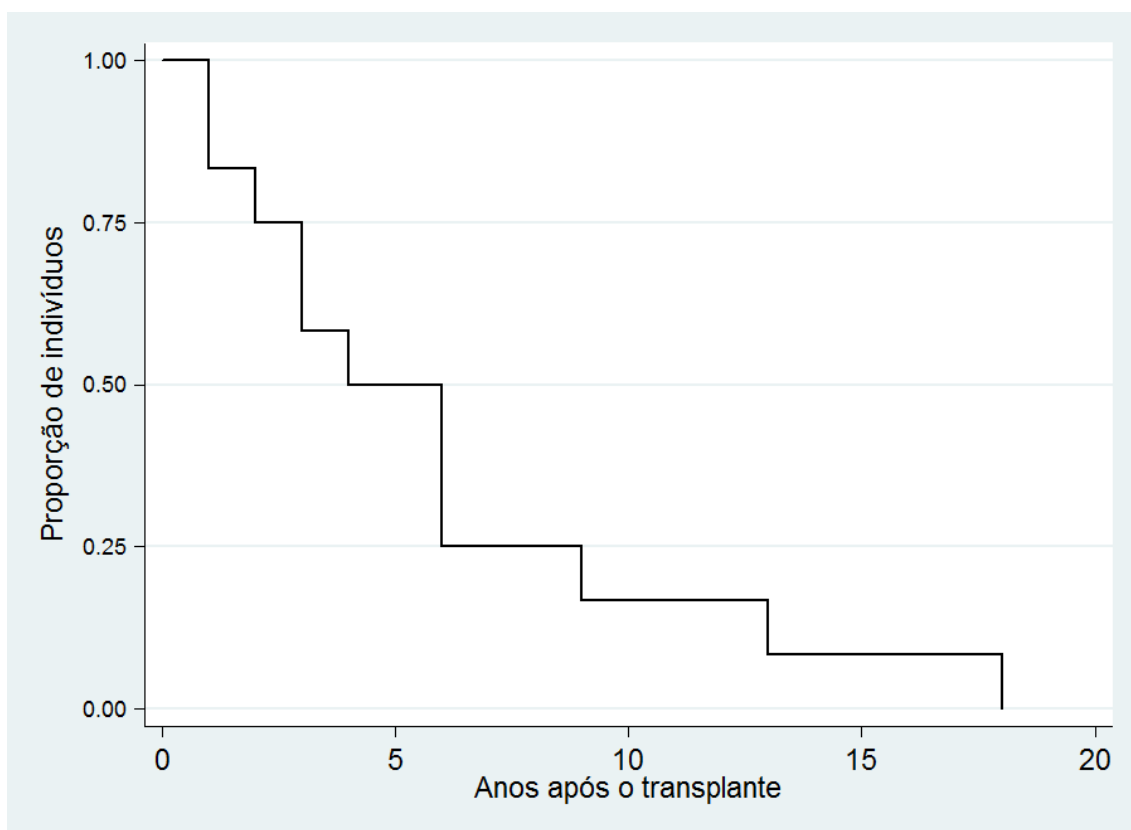


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier: adoecimento por tuberculose em receptores de transplante renal.

As principais características da TB se encontram na Tabela 1, onde verificamos que dois (2) indivíduos registraram história prévia de TB e apenas um (1) recebeu tratamento para TB latente. Oito (8) indivíduos apresentaram a forma pulmonar da doença e quatro (4) foram a óbito em consequência da TB.

Tabela 1 – Características clínicas de receptores de transplante renal com tuberculose.

Indivíduo	Gênero	História de TB	Tratamento para TB latente	Prova Tuberculínica	Alteração no raio X de tórax	Diagnóstico	Forma da TB	Desfecho do tratamento da TB
01	Feminino	Sim	Não	Positivo	Sim	BAAR	Pulmonar	Cura
02	Feminino	Não	Não	Positivo	Sim	BAAR	Pulmonar	Cura
03	Feminino	Não	Não	Negativo	Não	Cultura	Pulmonar	Cura
04	Masculino	Não	Sem dado	Positivo	Não	Clinico	Extrapulmonar	Óbito
05	Feminino	Não	Sem dado	Positivo	Sim	BAAR	Pulmonar	Óbito
06	Masculino	Sem dado	Sem dado	Positivo	Não	Clinico	Extrapulmonar	Disseminada
07	Masculino	Não	Não	Negativo	Não	Exame histopatológico	Pulmonar	Cura
08	Masculino	Não	Não	Negativo	Não	Exame histopatológico	Extrapulmonar	Cura
09	Masculino	Não	Não	Positivo	Sim	BAAR	Pulmonar	Cura
10	Masculino	Sim	Sim	Positivo	Sim	BAAR	Disseminada	Óbito
11	Masculino	Não	Não	Positivo	Sim	Exame histopatológico	Extrapulmonar	Cura
12	Feminino	Não	Não	Negativo	Não	Cultura	Pulmonar	Cura
13	Masculino	Não	Não	Positivo	Sim	BAAR	Pulmonar	Óbito

TB: tuberculose; BAAR, demonstração do bacilo álcool-ácido resistente.

O tratamento da TB nestes indivíduos submetidos ao TXR fora realizado em unidades ambulatoriais ou nos hospitais de referência dos programas de transplante. Doze (12) pacientes receberam o esquema tradicional de tratamento da TB o qual até 2010 era formado pelas drogas rifampicina, isoniazida e pirazinamida. No ano de 2010 o etambutol entrou no esquema recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil.(9) Apesar do tratamento, sete (7) indivíduos necessitaram de internação hospitalar.

## DISCUSSÃO

Acreditamos que a amostra deste estudo é representativa dos transplantes renais realizados no estado do Espírito Santo, Brasil e, ainda, que as limitações devido à perda de informação, inerentes aos estudos que utilizam dados secundários, foram minimizadas através do cruzamento de informações obtidas pela recuperação dos registros dos indivíduos dos diferentes serviços de saúde utilizados.

Indivíduos submetidos ao TXR possuem um alto risco para o desenvolvimento tanto de infecções primárias quanto de reativação de infecções latentes pelo *Mycobacterium tuberculosis*.(10) Os fatores associados a um risco ainda maior para TB incluem tempo de terapia renal substitutiva, TXR prévio, esquema de agentes imunossupressores utilizados e o número de episódios de rejeição. Apesar de descrito que a maior ocorrência de TB acontece no primeiro ano após o TXR, nossos dados mostram que metade de nossa amostra desenvolveu TB após quatro anos do procedimento.(5, 11)

O diagnóstico de TB em indivíduos submetidos ao transplante é geralmente atrasado e este atraso relaciona-se a uma apresentação não usual da doença. As formas extrapulmonares e disseminadas bem como os sintomas inespecíficos são mais frequentes do que na população geral e esta tendência também foi verificada neste estudo. Assim os tradicionais métodos diagnósticos como raio X de tórax, baciloscopia de escarro e crescimento do bacilo em culturas são ineficazes em identificar os indivíduos doentes o que também foi verificado em nossa amostra.(5, 10, 12)



A prova tuberculínica é o teste difundido no Brasil para a triagem de TB, mas os agentes imunossupressores utilizados no transplante interferem na acurácia do teste ao passo que um resultado positivo é útil em contrapartida um resultado negativo não exclui a possibilidade de doença. (5, 13) Os quatro indivíduos que apresentaram prova tuberculínica negativa em nosso estudo se enquadram neste contexto.

Apesar da recomendação para o tratamento da TB em indivíduos submetidos ao TXR seguir o esquema tradicional, as controvérsias permanecem. Algumas drogas para o tratamento da TB são nefrotóxicas e podem levar a desfecho negativo tanto para o transplante quanto para o tratamento da TB. (12, 14, 15)

## **CONCLUSÃO**

Considerando as graves consequências da TB no período posterior ao TXR é evidente a importância da avaliação cuidadosa de todos os indivíduos submetidos ao TXR com sintomas inexplicados para o diagnóstico da TB. O manejo do tratamento desses indivíduos é mais complexo do que o habitual e deve ser acompanhado proximamente. Assim os desafios apresentados pela relação entre a TB e os indivíduos submetidos ao TXR apenas serão superados quando as equipes de TXR e de controle da TB trabalharem juntas para o atendimento desta população tão especial.

## **REFERÊNCIAS**

1. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonnroth K, Getahun H, Migliori GB, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1902-13.
2. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011 Jul 2;378(9785):57-72.
3. Ferrara G, Murray M, Winthrop K, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB, et al. Risk factors associated with pulmonary tuberculosis: smoking, diabetes and anti-TNFalpha drugs. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 May;18(3):233-40.

4. Reis-Santos B, Gomes T, Horta B, Maciel E. Tuberculosis Prevalence in Kidney Transplant Recipients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation Proceedings*: in press.
5. Milburn H, Ashman N, Davies P, Doffman S, Drobniowski F, Khoo S, et al. Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax*. 2010 Jun;65(6):557-70.
6. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1266-77.
7. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurty KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2007 Jun;9(2):97-101.
8. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010 Oct 15;90(7):695-704.
9. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. *J Bras Pneumol*. 2009 Oct;35(10):1018-48.
10. Lezaic V, Radivojevic R, Radosavljevic G, Blagojevic R, Djukanovic L, Simic S, et al. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Ren Fail*. 2001 Jan;23(1):97-106.
11. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, Wang B, Liu C, Tian PX, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc*. 2008 Jun;40(5):1382-5.
12. Subramanian AK, Nuermberger EL. Tuberculosis in transplant recipients: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Transpl Infect Dis*. 2008 Jul;10(4):229-30.
13. Triverio PA, Bridevaux PO, Roux-Lombard P, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jun;24(6):1952-6.
14. Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1984 Nov-Dec;9(6):511-44.
15. Manian FA, Stone WJ, Alford RH. Adverse antibiotic effects associated with renal insufficiency. *Rev Infect Dis*. 1990 Mar-Apr;12(2):236-49.

## **ARTIGO 4**

**O Desfecho do Tratamento da Tuberculose em Indivíduos com Doença Renal Crônica no Brasil: uma Análise Multinomial.**

**The outcome of Tuberculosis Treatment in Subjects with Chronic Kidney Disease in Brazil: a Polytomous Analysis**

## RESUMO

Indivíduos portadores de doença renal crônica (DRC) possuem um risco reconhecidamente aumentado para a tuberculose (TB) e com evidências de que por conta de seu estado de imunossupressão estes indivíduos também possuem um pior desfecho durante o tratamento. Assim, objetivamos verificar a associação de características clínicas e epidemiológicas de indivíduos acometidos por TB e DRC com o desfecho do tratamento da TB. **PACIENTES E MÉTODOS:** A partir de um sistema de informação foram identificados indivíduos portadores de DRC com TB entre os anos de 2007 e 2011 e seus desfechos do tratamento da TB comparados com características clínicas e epidemiológicas. O qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparação das proporções e as variáveis associadas com o desfecho de interesse ( $p < 0,10$ ) foram incluídas no modelo de regressão multinomial. Nesta análise “cura” foi a categoria utilizada como referência e os resultados são apresentados em razão de chances (RC) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As análises foram realizadas no Stata, versão 12.0. **RESULTADOS:** A prevalência de DRC entre os casos de TB registrados no SINAN foi de 0,4% (IC 95%, 0,37–0,42%). Avaliamos 1.077 indivíduos dos quais 628 (58%) foram classificados como curados, 79 (7%) abandono do tratamento, 137 (13%) óbito por TB, 233 (22%) óbito por outras causas. Os fatores de diferenciam as chances de abandono, óbito por TB e óbito por outra causa em relação cura no tratamento da TB foram os estratos etários; alcoolismo; AIDS; estar institucionalizado num presídio; estar sob a terapia de substituição renal transplante; retornar para o tratamento após abandono prévio; possuir um raio X de tórax suspeito para TB; e ter indicação ou ter realizado TDO. **CONCLUSÃO:** O desfecho desfavorável para o tratamento da TB não se mostrou relacionado com características da TB. As maiores chances para abandono e óbito estiveram relacionadas com características sociodemográficas e com condições associadas no histórico de saúde. Acreditamos que para o Brasil, país que possui um abrangente e reconhecido programa de controle da TB, nossos dados ajudam a reforçar a necessidade de estratégias de controle direcionadas a determinados grupos populacionais priorizando principalmente os portadores de doenças crônicas não transmissíveis como a DRC.

Palavras-chave: doença renal crônica, tuberculose, tratamento

## ABSTRACT

Subjects with chronic kidney disease (CKD) have a high risk to tuberculosis (TB). Evidences point that because of immunosuppressive state this subjects also have a poor treatment outcome. We aimed to verify the association of epidemiological and clinical features of subjects with TB and CKD with the outcome of TB treatment. **PATIENTS AND METHODS:** We identified at information system subjects with TB and CKD between 2007 and 2011 and we compared the treatment outcome with epidemiological and clinical features. Pearson chi-square was used to compare the proportions and the covariates associated with the outcome ( $p < 0.10$ ) were included in the polytomous regression model. In the regression model "cure" was the reference category and the data are show as odds ratio and confidence interval of 95% (CI 95%). The analysis was performed with Stata, version 12. **RESULTS:** The prevalence of CKD among the cases of TB was 0.4% (95% CI, 0.37–0.42%). We assessed 1,077 subjects: 628 (58%) cured, 79 (7%) abandonment of treatment, 137 (13%) died from TB, 233 (22%) died from others reasons. Regarding the factors that differentiate the chances of abandonment and death from cure among Brazilian subjects with CKD were: age, alcoholism, AIDS, jail, kidney transplantation, previous abandonment of treatment, ray-X suspicious for TB and directly observed therapy. **CONCLUSION:** Poor outcome to TB treatment do not show relationship with TB features. The higher likelihood to abandonment and death were related with sociodemographic and health conditions. We believe that to Brazil, a country with a recognized program for TB control, our data strengthen the need of strategies to control TB with priority subjects with chronic non-communicable disease like CKD.

Key-words: Chronic kidney disease, tuberculosis, treatment

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) já é considerada uma pandemia.(19) Com as radicais mudanças nos hábitos e estilo de vida e envelhecimento da população, que ocorreram principalmente nas últimas décadas do século XX e início do século XXI, a DRC apresentou um expressivo crescimento de suas taxas de morbimortalidade e a expectativa é de que ele continue nos próximos anos.(6, 19)

Indivíduos portadores de DRC possuem um sistema imunológico debilitado em consequência tanto do estado inflamatório crônico decorrente das terapias renal substitutiva (TRS) quanto da DRC e de outras comorbidades, inclusive aquelas causadoras da DRC.(5) Assim, indivíduos com DRC, independente de estarem sob TRS, estão mais suscetíveis a doenças infecciosas(4) e entre estas a tuberculose (TB). A TB também é reconhecidamente um problema global de saúde pública, cujo controle tem sido um desafio para diversas organizações governamentais e não governamentais em todo o mundo.(10, 17)

Indivíduos portadores de DRC possuem um risco reconhecidamente aumentado para a TB e por conta de seu estado de imunossupressão estes indivíduos também possuem um pior desfecho durante o tratamento.(10) O Brasil possui uma grande e ascendente população de indivíduos com DCNT, entre elas a DRC e uma ainda alta prevalência de TB na população geral e em grupos de risco. (2, 20)

Dessa forma, com a convergência dessas duas pandemias e os indícios da ocorrência de um pior desfecho nesta população, consideramos que as investigações sobre o tema ainda não foram esgotadas e são necessários estudos que identifiquem as características relacionadas com este desfecho desfavorável e que levem em consideração as diferenças existentes entre os possíveis desfechos já que estes implicam em medidas de controle com graus de complexidade diferentes.

O objetivo deste estudo foi verificar a associação de características clínicas e epidemiológicas de indivíduos acometidos por tuberculose e doença renal

crônica com o desfecho do tratamento da tuberculose por meio de regressão multivariada multinomial.

## **MÉTODOS**

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), que é um dos sistemas de vigilância em saúde do Brasil, desenvolvido nos anos de 1990 com o objetivo de coletar e difundir informações que, no caso da TB, contemplam dados sociodemográficos, história de saúde e características da TB e tratamento.(9) Análises de completude e qualidade das informações geradas foram realizadas ao longo dos anos considerando esta base de dados uma importante e confiável fonte de informações.(12)

Entre os anos de 2007 e 2011 foram registrados no SINAN 432.958 casos de TB no Brasil entre os quais identificamos 1.716 indivíduos relatados como portadores de doença renal crônica (TB-DRC). Assim nós comparamos os desfechos do tratamento de indivíduos TB-DRC com características clínicas e epidemiológicas e essas variáveis foram provenientes do SINAN.

Foram classificados como indivíduos TB-DRC todos aqueles que no campo de “outras comorbidades” apresentavam a descrição de DRC, independente do de seu estágio. Dessa forma as seguintes descrições foram encontradas e incluídas: doença renal crônica, insuficiência renal crônica, nefropatia crônica, glomerulonefrite crônica, renal crônico, hemodiálise, transplante renal, transplante de rim, insuficiência renal dialítica e nefropata em diálise.

As variáveis relacionadas aos aspectos sociodemográficos foram: gênero (feminino/ masculino); idade (< 20 anos/ 20 – 39 anos/ 40 – 59 anos/ ≥ 60anos); cor da pele (branca/ preta/ parda/ outras); anos de estudo (analfabeto/ 1 – 4 anos/ 5 – 8 anos/ 9 – 12 anos/ > 12 anos/ não se aplica); área de residência (urbana/ rural/ periurbana); e institucionalização (não/ presídio/ asilo/ orfanato/ hospital psiquiátrico/ outro).

Quanto ao histórico de saúde foram analisados: alcoolismo (não/ sim); diabetes mellitus (não/ sim); doença mental (não/ sim); síndrome da imunodeficiência

adquirida (AIDS) (não/ sim); e transplante renal (não/ sim). E as variáveis relacionadas às características da tuberculose e de seu tratamento foram: tipo de tratamento (caso novo/ recidiva/ reingresso após abandono/ transferência); prova tuberculínica (não reator/ reator fraco/ reator forte/ não realizado); raio X de tórax (normal/ suspeito/ não realizado); baciloscopia de escarro inicial (negativa/ positiva/ não realizada); baciloscopia de outros materiais (negativa/ positiva/ não realizada); baciloscopia de escarro de acompanhamento no 2º mês (negativa/ positiva/ não realizada); cultura de escarro (negativa/ positiva/ em andamento/ não realizada); cultura de outros materiais (negativa/ positiva/ em andamento/ não realizada); exame histopatológico (BAAR positivo/ sugestivo de TB/ não sugestivo de TB/ em andamento/ não realizado); forma da TB (pulmonar/ extrapulmonar/ pulmonar + extrapulmonar); doença adquirida no trabalho (não/ sim); indicação de tratamento diretamente observado (TDOi) (não/ sim); realização de tratamento diretamente observado (TDOr) (não/ sim) e status de encerramento do tratamento (cura/ abandono/ óbito por TB/ óbito por outra doença).

Os indivíduos TB-DRC que possuíam o status de encerramento do tratamento da tuberculose não conclusivo (ignorado, transferência ou mudança de diagnóstico) ou evolução para TB resistente a múltiplas drogas foram excluídos deste estudo.

O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado na comparação das proporções e as variáveis associadas com o desfecho de interesse ( $p < 0,10$ ) foram incluídas no modelo de regressão multinomial. Nesta análise “cura” foi a categoria utilizada como referência para a variável resposta sendo comparada com as demais categorias (cura vs abandono; cura vs morte por TB; cura vs morte por outras causas). Os resultados são apresentados em razão de chances (RC) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As análises foram realizadas no Stata, versão 12.0.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo – número 121/06.



## RESULTADOS

Entre os anos de 2007 e 2011 a prevalência de DRC entre os casos de TB registrados no SINAN foi de 0,4% (IC 95%, 0,37 – 0,42%).

Neste estudo avaliamos 1.077 indivíduos com tuberculose e doença renal crônica, dos quais 628 (58,3%) foram classificados como curados, 79 (7,4%) abandono do tratamento, 137 (12,7%) óbito por TB, 233 (21,6%) óbito por outras causas. Apenas 1 evoluiu para TB resistente a múltiplas drogas e, por isso, excluiu-se este indivíduo das análises subsequentes. Foram excluídos ainda 476 indivíduos com o desfecho ignorado, 145 com transferência e 17 com mudança de diagnóstico, totalizando 639 exclusões.

A proporção de indivíduos que obtiveram cura com o tratamento para a tuberculose, foi menor naqueles com idade maior ou igual a 60 anos, enquanto que a mortalidade por tuberculose foi maior neste grupo etário ( $p < 0,001$ ). Em contrapartida as variáveis gênero, cor da pele, escolaridade e área de residência não foram associadas com o desfecho (Tabela 1).

Ainda na Tabela 1 verificamos que a mortalidade por tuberculose e por outras causas foi maior entre os indivíduos identificados como alcoolistas. Diabetes mellitus, doença mental e AIDS foram comorbidades que estiveram associadas com menor taxa de cura.

Tabela 1 – Distribuição das características sociodemográficas de indivíduos com doença renal crônica notificados com tuberculose no SINAN-Brasil entre os anos de 2007 e 2011, segundo o desfecho do tratamento.

Características		Cura	Abandono	Óbito TB	Óbito outra causa	p valor*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Gênero (1.077)	Feminino	218 (58,6)	35 (9,4)	48 (12,9)	71 (19,1)	0,167
	Masculino	410 (58,2)	44 (6,2)	89 (12,6)	162 (23,0)	
	< 20 anos	16 (57,2)	8 (28,6)	2 (7,1)	2 (7,1)	
Idade (1.076)	20 – 39 anos	184 (67,7)	25 (9,2)	20 (7,3)	43 (15,8)	< 0,001
	40 – 59 anos	299 (59,9)	28 (5,6)	64 (12,8)	108 (21,7)	
	≥ 60 anos	129 (46,6)	18 (6,5)	50 (18,0)	80 (28,9)	
Cor da pele (968)	Branca	291 (60,8)	30 (6,3)	50 (10,4)	108 (22,5)	0,438
	Preta	100 (60,6)	15 (9,1)	19 (11,5)	31 (18,8)	
	Parda	173 (55,5)	21 (6,7)	46 (14,7)	72 (23,1)	
	Outras	7 (58,3)	0 (0,0)	3 (25,0)	2 (16,7)	
	Analfabeto	21 (60,0)	3 (8,6)	4 (11,4)	7 (20,0)	
Anos de estudo (610)	1 – 4 anos	122 (59,8)	15 (7,4)	25 (12,2)	42 (20,6)	0,770
	5 – 8 anos	114 (62,0)	17 (9,2)	17 (9,2)	36 (19,6)	
	9 – 12 anos	76 (66,1)	8 (7,0)	13 (11,3)	18 (15,6)	
	> 12 anos	44 (75,9)	2 (3,4)	4 (6,9)	8 (13,8)	
Área de residência (816)	N/A	8 (57,1)	2 (14,3)	0 (0,0)	4 (28,6)	0,792
	Urbana	453 (59,3)	59 (7,7)	94 (12,3)	158 (20,7)	
	Rural	29 (60,4)	4 (8,3)	7 (14,6)	8 (16,7)	
	Periurbana	2 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	
Alcoolismo (969)	Não	548 (60,1)	62 (6,8)	108 (11,9)	193 (21,2)	0,004
	Sim	24 (41,4)	2 (3,5)	14 (24,1)	18 (31,0)	
Diabetes (979)	Não	471 (60,8)	48 (6,2)	95 (12,3)	160 (20,7)	0,050
	Sim	103 (50,2)	18 (8,8)	30 (14,6)	54 (26,3)	
Doença Mental (965)	Não	564 (59,2)	65 (6,8)	119 (12,5)	205 (21,5)	0,017
	Sim	4 (33,3)	1 (8,3)	0 (0,0)	7 (58,4)	
AIDS (901)	Não	512 (59,0)	53 (6,2)	108 (12,7)	181 (21,2)	0,016
	Sim	19 (40,4)	3 (6,4)	6 (12,8)	19 (40,4)	
	Não	580 (58,9)	69 (7,0)	123 (12,5)	213 (21,6)	
Institucionalização (1.032)	Presídio	8 (42,1)	0 (0,0)	7 (36,8)	4 (21,1)	0,020
	Asilo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
	Orfanato	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	
	Hosp. Psiquiátrico	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Outro	15 (62,5)	5 (20,8)	1 (4,2)	3 (12,5)	
TXR (1.077)	Não	493 (56,5)	68 (7,8)	119 (13,7)	192 (22,0)	0,065
	Sim	135 (65,8)	11 (5,4)	18 (8,8)	41 (20,0)	

TB, tuberculose; AIDS, Síndrome da imunodeficiência adquirida (Acquired immunodeficiency syndrome); TXR, transplante renal; n, número de indivíduos da amostra; N/A, não aplicável. \* Qui-quadrado de Pearson.

Na Tabela 2 encontram-se as principais características clínicas da TB e seu tratamento. A proporção de indivíduos que foram considerados curados foi maior entre casos novos e recidivas ( $p < 0,001$ ).

A forma de apresentação da doença esteve associada com o desfecho do tratamento. A forma concomitante da doença (pulmonar + extrapulmonar) esteve associada com menor proporção de indivíduos curados e com maior mortalidade por outras causas.

Tanto a indicação quanto a realização de TDO foram variáveis associadas com o desfecho ( $p = 0,005$  e  $p = 0,029$ , respectivamente).

Tabela 2 – Distribuição das características clínicas e do histórico de saúde de indivíduos com doença renal crônica notificados com tuberculose no SINAN-Brasil entre os anos de 2007 e 2011, segundo o desfecho do tratamento.

Características		Cura	Abandono	Óbito TB	Óbito outra causa	p valor*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Tipo de tratamento (1.077)	Caso Novo	541 (58,1)	58 (6,2)	120 (12,9)	212 (22,8)	< 0,001
	Recidiva	30 (58,8)	7 (13,7)	5 (9,8)	9 (17,7)	
	Reingresso após abandono	7 (22,6)	10 (32,2)	7 (22,6)	7 (22,6)	
	Desconhecido	1 (20,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	
	Transferência	49 (83,0)	3 (5,1)	4 (6,8)	3 (5,1)	
Prova tuberculínica (818)	Não reator	69 (58,0)	8 (6,7)	15 (12,6)	27 (22,7)	< 0,001
	Reator fraco	14 (66,7)	0 (0,0)	4 (19,0)	3 (14,3)	
	Reator forte	77 (80,2)	10 (10,4)	3 (3,1)	6 (6,3)	
	N/R	325 (55,8)	47 (8,1)	79 (13,6)	131 (22,5)	
Raio X (1.049)	Normal	118 (66,3)	15 (8,4)	8 (4,5)	37 (20,8)	0,012
	Suspeito	420 (56,4)	57 (7,7)	109 (14,7)	158 (21,2)	
	N/R	81 (63,8)	6 (4,7)	15 (11,8)	25 (19,7)	
BKe inicial (1.077)	Negativo	207 (54,9)	24 (6,4)	54 (14,3)	92 (24,4)	0,004
	Positivo	160 (63,7)	19 (7,6)	39 (15,5)	33 (13,2)	
	N/R	261 (58,1)	36 (8,0)	44 (9,8)	108 (24,1)	
BKo (1.033)	Negativo	99 (53,8)	13 (7,1)	26 (14,1)	46 (25,0)	0,473
	Positivo	65 (63,1)	4 (3,9)	15 (14,6)	19 (18,4)	
	N/R	441 (59,1)	59 (7,9)	90 (12,1)	156 (20,9)	
BKe 2mes (716)	Negativo	118 (83,1)	5 (3,5)	4 (2,8)	16 (10,6)	0,005
	Positivo	14 (93,3)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)	
	N/R	378 (67,6)	45 (8,1)	43 (7,7)	93 (16,6)	
Culturae (1.077)	Negativo	71 (65,1)	4 (3,7)	13 (11,9)	21 (19,3)	0,713
	Positivo	54 (65,8)	5 (6,1)	8 (9,8)	15 (18,3)	
	E/A	32 (56,1)	5 (8,8)	7 (12,3)	13 (22,8)	
Culturao (1.032)	N/R	471 (56,8)	65 (7,8)	109 (13,2)	184 (22,2)	0,226
	Negativo	32 (46,4)	4 (5,8)	13 (18,8)	20 (29,0)	
	Positivo	47 (59,5)	6 (7,6)	8 (10,1)	18 (22,8)	
Histop. (1.031)	E/A	36 (51,4)	3 (4,3)	11 (15,7)	20 (28,6)	0,091
	N/R	491 (60,3)	63 (7,8)	97 (11,9)	163 (20,0)	
	BAAR positivo	39 (70,9)	1 (1,8)	4 (7,3)	11 (20,0)	
	Sugestivo	122 (61,3)	18 (9,1)	15 (7,5)	44 (22,1)	
Forma (1.077)	Não sugestivo	7 (43,8)	1 (6,2)	4 (25,0)	4 (25,0)	0,004
	E/A	25 (56,8)	5 (11,4)	2 (4,5)	12 (27,3)	
	N/R	411 (57,3)	51 (7,1)	103 (14,4)	152 (21,2)	
Doença ocupacional (692)	Pulmonar	320 (58,4)	47 (8,6)	79 (14,4)	102 (18,6)	0,296
	Extrapulmonar	269 (60,4)	29 (6,5)	43 (9,7)	104 (23,4)	
TDOi (983)	Pulmonar + extrapulmonar	39 (46,4)	3 (3,6)	15 (17,9)	27 (32,1)	0,005
	Não	410 (59,9)	57 (8,3)	81 (11,9)	136 (19,9)	
TDOr (850)	Sim	3 (37,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	3 (37,5)	0,029
	Não	374 (59,4)	59 (9,4)	74 (11,7)	123 (19,5)	
	Sim	219 (62,0)	12 (3,4)	41 (11,6)	81 (23,0)	
	Não	338 (59,6)	52 (9,2)	67 (11,8)	110 (19,4)	
	Sim	190 (67,1)	12 (4,2)	26 (9,2)	55 (19,5)	

TB, tuberculose; BKe, baciloscopia de escarro; BKo, baciloscopia de outras amostras; Culturae, cultura de escarro; Culturao, cultura de outras amostras; Histop., exame histopatológico; BAAR, bacilo álcool-ácido resistente; n, número de indivíduos da amostra; N/R, não realizado; E/A, em andamento; TDOi, indicação de tratamento diretamente observado; TDOr, realização de tratamento diretamente observado. \* Qui-quadrado de Pearson.

Para a análise multivariada multinomial seguiram as variáveis: idade, diabetes, alcoolismo, doença mental, AIDS, institucionalização, transplante renal, tipo de tratamento, prova tuberculínica, raio X, baciloscopia de escarro inicial, exame histopatológico, forma da doença, indicação de TDO e realização de TDO.

Os principais achados desta análise se encontram na Tabela 3. Nela verificamos que, se comparados à cura, indivíduos TB-DRC  $\geq 60$  anos apresentaram menor chance de abandono (RC = 0,28; IC 95% 0,09 – 0,91) do que aqueles  $< 20$  anos.

Quanto às comorbidades, em relação à cura o alcoolismo foi tanto associado ao óbito por TB (RC = 5,75; IC 95% 1,13 – 29,24) quanto ao óbito por outras causas (RC = 2,58; IC 95% 1,15 – 5,78). Ainda neste sentido AIDS foi associada com óbito por outras causas (RC = 2,76; IC 95% 1,23 – 6,20) e o transplante renal diminuiu as chances de óbito por TB (RC = 0,42; IC 95% 0,22 – 0,83).

O fato de o indivíduo estar institucionalizado num presídio aumentou a chance de óbito por TB se comparado com a cura (RC = 6,98; IC 95% 1,95 – 25,03). Associações entre os demais locais de institucionalização não foram encontradas.

Reingresso após abandono proporciona uma razão de chances de 15,82 (IC 95% 5,00 – 50,08) para abandono, se comparado aos casos novos, em relação à cura e de 3,72 (IC 95% 1,05 – 13,21) para óbito por TB.

Associações significativas entre o desfecho e positividade de baciloscopia inicial e de segundo mês, exame histopatológico e forma da doença não foram encontradas na análise multivariada.

Os indivíduos com indicação de TDO apresentaram uma chance diminuída de abandono em relação a cura (RC 0,26; IC 95% 0,08 – 0,81), mas chance aumentada de óbito por outra causa (RC 2,17; IC 95% 1,22 – 3,86). Por outro lado, aqueles que realizaram TDO tiveram menor chance de óbito por TB (RC 0,38; IC 95% 0,16 – 0,88), mesmo após controle para as demais variáveis incluídas no modelo.

Tabela 3 – Regressão multivariada multinomial de covariáveis sociodemográficas e clínicas associadas com o desfecho do tratamento da tuberculose de indivíduos com doença renal crônica notificados com tuberculose no SINAN entre os anos de 2007 e 2011.

(continua)

Características		Cura- Abandono RC (IC)	Cura-Óbito TB RC (IC)	Cura-Óbito outra RC (IC)
Idade	< 20 anos		1,00	
	20 – 39 anos	0,25 (0,08 – 0,78)	0,91 (0,17 – 4,98)	1,88 (0,36 – 9,65)
	40 – 59 anos	0,17 (0,05 – 0,52)	2,13 (0,41 – 11, 06)	3,20 (0,64 – 16,14)
	≥ 60 anos	0,28 (0,09 – 0,91)	3,76 (0,72 – 19,62)	5,75 (1,13 – 29,24)
	Não		1,00	
Diabetes	Sim	1,81 (0,92 – 3,57)	1,22 (0,69 – 2,18)	1,54 (0,98 – 2,42)
	Não		1,00	
Alcoolismo	Sim	0,58 (0,11 – 3,18)	2,53 (1,00 – 6,39)	2,58 (1,15 – 5,78)
	Não		1,00	
Doença mental	Sim	1,18 (0,09 – 15,15)	7,27 (---)	1,97 (0,46 – 8,49)
	Não		1,00	
AIDS	Sim	0,99 (0,23 – 4,16)	1,24 (0,39 – 3,91)	2,76 (1,23 – 6,20)
	Não		1,00	
Institucionalização	Presídio	3,97 (---)	6,98 (1,95 – 25,03)	2,28 (0,60 – 8,66)
	Asilo	5,17 (---)	8,35 (---)	2,16 (---)
	Orfanato	4,10 (---)	8,20 (---)	2,11 (0,12 – 35,68)
	Hosp. Psiquiátrico	1,57 (---)	2,08 (---)	7,37 (---)
	Outro	3,24 (0,95 – 11,10)	0,14 (0,01 – 1,32)	0,38 (0,09 – 1,60)
	Não		1,00	
	Sim	0,45 (0,19 – 1,05)	0,42 (0,22 – 0,83)	0,70 (0,43 – 1,13)
Tipo de tratamento	Caso Novo		1,00	
	Recidiva	2,06 (0,76 – 5,61)	0,63 (0,20 – 1,95)	0,81 (0,35 – 1,90)
	Reingresso após abandono	15,82 (5,00 – 50,08)	3,72 (1,05 – 13,21)	2,08 (0,63 – 6,90)
	Desconhecido	5,77 (0,29 – 112,10)	1,15 (0,05 – 24, 37)	1,86 (0,13 – 26,33)
	Transferência	0,44 (0,11 – 1,67)	0,30 (0,09 – 1,01)	0,13 (0,04 – 0,48)

Tabela 3 – Regressão multivariada multinomial de covariáveis sociodemográficas e clínicas associadas com o desfecho do tratamento da tuberculose de indivíduos com doença renal crônica notificados com tuberculose no SINAN entre os anos de 2007 e 2011.  
(conclusão)

Características		Cura- Abandono RC (IC)	Cura-Óbito TB RC (IC)	Cura-Óbito outra causa RC (IC)
Prova tuberculínica	Não reator		1,00	
	Reator fraco	1,35 (---)	0,82 (0,16 – 4,28)	0,45 (0,10 – 2,00)
	Reator forte	1,24 (0,42 – 3,71)	0,10 (0,02 – 0,41)	0,16 (0,06 – 0,44)
	N/R	1,09 (0,45 – 2,65)	0,88 (0,43 – 1,82)	1,05 (0,59 – 1,87)
Raio X	Normal		1,00	
	Suspeito	0,91 (0,40 – 2,07)	3,70 (1,51 – 9,07)	1,34 (0,79 – 2,29)
	N/R	0,68 (0,23 – 2,03)	3,27 (1,17 – 9,14)	1,05 (0,54 – 2,04)
BKe inicial	Negativo		1,00	
	Positivo	0,94 (0,43 – 2,03)	0,59 (0,32 – 1,09)	0,37 (0,21 – 0,64)
	N/R	1,18 (0,62 – 2,25)	0,54 (0,31 – 0,94)	0,87 (0,58 – 1,32)
BKe 2mes	Negativo		1,00	
	Positivo	1,76 (---)	2,18 (0,19 – 25,37)	2,33 (---)
	N/R	1,90 (0,67 – 5,38)	4,38 (1,45 – 13,25)	2,12 (1,10 – 4,09)
Histopatológico	Não sugestivo		1,00	
	Sugestivo	1,10 (0,10 – 11,70)	0,20 (0,04 – 1,04)	0,57 (0,12 – 2,66)
	BAAR positivo	0,17 (0,01 – 3,95)	0,20 (0,03 – 1,41)	0,55 (0,10 – 2,92)
	E/A	1,20 (0,10 – 14,85)	0,07 (0,01 – 0,65)	0,63 (0,11 – 3,46)
	N/R	0,62 (0,06 – 6,32)	0,51 (0,11 – 2,32)	0,79 (0,18 – 3,52)
Forma	Pulmonar		1,00	
	Extrapulmonar	0,58 (0,27 – 1,26)	1,33 (0,72 – 2,46)	1,18 (0,73 – 1,89)
	Pulmonar + extrapulmonar	0,57 (0,15 – 2,19)	1,72 (0,76 – 3,87)	1,50 (0,77 – 2,92)
TDOi	Não		1,00	
	Sim	0,26 (0,08 – 0,81)	1,97 (0,95 – 4,08)	2,17 (1,22 – 3,86)
TDOr	Não		1,00	
	Sim	1,12 (0,36 – 3,51)	0,38 (0,16 – 0,88)	0,57 (0,30 – 1,06)

TB, tuberculose; AIDS, Síndrome da imunodeficiência adquirida (Acquired immunodeficiency syndrome); TXR, transplante renal; BKe, baciloscopia de escarro; BAAR, bacilo álcool-ácido resistente; N/R, não realizado; E/A, em andamento; TDOi, indicação de tratamento diretamente observado; TDOr, realização de tratamento diretamente observado; RC, razão de chances; IC, intervalo de confiança.

## DISCUSSÃO

A relação entre a TB e a DRC vem sendo estudada ao longo dos anos.(8, 11, 22) O maior risco para o desenvolvimento de TB entre os indivíduos portadores de DRC em estágio terminal já foi descrito em diversos estudos podendo ser até 37 vezes maior naqueles cuja terapia de substituição renal é o transplante e 10 – 25 vezes naqueles que é a hemodiálise.(8, 10) Entretanto desconhecemos estudos que entre indivíduos portadores de tuberculose ativa tenham avaliado a prevalência de DRC, independentemente da realização de TRS.

O fato de termos avaliado as associações entre a TB, um já antigo problema global de saúde pública, e a DRC, um dos novos desafios deste século, reforça a importância e pertinência deste estudo. Contudo algumas limitações devem ser consideradas. A prevalência de indivíduos TB-DRC pode ter sido subestimada pelo fato desta informação não ser de preenchimento obrigatório e depender do relato dos pacientes na hora da notificação, havendo, assim, a possibilidade de um viés de classificação onde indivíduos com DRC foram classificados como sem DRC. No entanto, também é importante ressaltar que este fato não interfere nas associações encontradas, uma vez que o relato de DRC não está relacionado com as variáveis estudadas. Também há a existência de indivíduos com informações ignoradas ou inconsistentes em algumas variáveis estudadas que optamos por não excluir por conta do poder estatístico do estudo.

Nossos resultados demonstraram que os fatores que estão associados a chance de abandono do tratamento da TB foram: os estratos etários, retornar para o tratamento após abandono prévio e ter indicação de TDO. Os associados as chances de óbito por TB foram: alcoolismo, estar institucionalizado num presídio, estar sob a terapia de substituição renal transplante; retornar para o tratamento após abandono prévio; possuir prova tuberculínica forte reatora, possuir um raio X de tórax suspeito para TB e ter realizado TDO. Já os fatores que diferenciam as chances de óbito por outra causa em relação cura no tratamento da TB foram: os estratos etários, alcoolismo, AIDS, possuir prova tuberculínica forte reatora, possuir baciloscopia de escarro inicial positiva, e ter indicação TDO.



A associação entre o envelhecimento e um pior desfecho para tratamento da TB foi descrita em estudos prévios indicando que as possíveis comorbidades que surgem durante este processo de envelhecimento possuem um papel fundamental no prognóstico da TB.(13, 24) O fato de termos encontrado uma associação positiva com o óbito por outras causas em relação à cura naqueles indivíduos TB-DRC  $\geq 60$  anos confirma a importância das comorbidades nesta população bem como nos sugere a possibilidade de uma relação bidirecional entre TB e DRC, portanto a DRC influencia o desfecho da TB quanto a TB influenciando o desfecho da DRC, conforme acontece com outras DCNT.(16)

Ainda em relação à idade, destacamos a menor chance de abandono em relação à cura para aqueles acima de 20 anos. Este dado diz a favor da qualidade do cuidado prestado pelas equipes de nefrologia do Brasil que geralmente optam por um acompanhamento próximo de seus pacientes adotando estratégias que promovam a adesão seja para o tratamento conservador, as terapias dialíticas ou o transplante renal que podem ter seus resultados positivos extrapolados para o tratamento da TB.(21)

O alcoolismo, outro importante e muito estudado fator de risco para TB(10, 25), em nosso estudo também foi positivamente associado com o óbito tanto por TB quanto por outras causas o que nos indica uma necessidade urgente de modificação das estratégias de ação voltadas para este fim, pautando-as em medidas que deem conta da determinação social da TB.(7)

Apesar dos grandes avanços alcançados com as colaborações entre os programas para o controle da TB e para o controle do HIV/AIDS(17), infecção por HIV/AIDS continua aumentando o risco para um pior desfecho em indivíduos com TB(1) o que também foi verificado em nosso estudo. Uma recente revisão sistemática e meta-análise sugere que para estes indivíduos, para a melhora do desfecho, o tratamento da TB seja estendido por um período maior do que 8 meses.(1)

A chance de óbito por tuberculose em relação a cura foi expressivamente maior entre indivíduos encarcerados (RC 6,98, IC 95% 1,95 – 25,03). Há registros de que a TB é a principal causa de morte na população encarcerada de países em

desenvolvimento.(18) Ainda, nestes indivíduos o diagnóstico da TB geralmente é atrasado e a há grande dificuldade de adesão ao tratamento.(3)

Indivíduos que retornaram ao tratamento após abandono num estudo realizado na cidade de Campinas na década de 1990 apresentaram maior proporção de um novo abandono do tratamento bem como de morte por TB e nosso estudo apresentou resultados semelhantes.(14)

Positividade de baciloscopia tem sido relacionada com um desfecho desfavorável para o tratamento da TB.(25) Não verificamos essa associação, mas o alto índice de exame não realizado em nossa amostra e também o fato de cerca de 40% dos indivíduos apresentarem TB extrapulmonar podem ter influenciado neste dado.

Em resposta às dificuldades para a aderência ao tratamento da TB e para enfrentar as graves consequências no desfecho de um tratamento subsequente algumas estratégias têm sido adotadas com o objetivo de influenciar o comportamento dos profissionais de saúde, a organização dos serviços e também o comportamento daqueles com suspeita ou diagnóstico de TB.(23) A estratégia de TDO lançada pela Organização Mundial de Saúde, apesar de ainda ser muito controversa, alcançou resultados positivos, auxiliando no controle da doença em diversas partes do mundo.(10, 23) Em nosso estudo, os indivíduos que estiveram sob o TDO apresentaram menor chance de óbito por conta da tuberculose, indicando que a TDO reduziu a chance de ocorrência de um desfecho negativo da tuberculose.

O desfecho desfavorável para o tratamento da tuberculose não se mostrou relacionado com características da TB. As maiores chances para abandono e óbito estiveram relacionadas com características sociodemográficas e com condições associadas no histórico de saúde.

Acreditamos que para o Brasil, país que possui um abrangente e reconhecido programa de controle da TB, nossos dados ajudam a reforçar a necessidade de estratégias de controle direcionadas a determinados grupos populacionais priorizando principalmente os portadores de DCNT como a DR.

## REFERÊNCIAS

1. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An Updated Systematic Review and Meta-analysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients With HIV Infection. *Clin Infect Dis*. 2012.
2. Barros MB, Francisco PM, Zanchetta LM, Cesar CL. [Trends in social and demographic inequalities in the prevalence of chronic diseases in Brazil. PNAD: 2003- 2008]. *Cien Saude Colet*. 2011;16(9):3755-68.
3. Baussano I, Williams BG, Nunn P, Beggiato M, Fedeli U, Scano F. Tuberculosis incidence in prisons: a systematic review. *PLoS Med*. 2010;7(12):e1000381. PMID: 3006353.
4. Bedendo J, Giarola LB, Moreira RR, Rossi RM, Borelli SD. Infections in patients with chronic renal failure and kidney transplant recipients in Brazil. *Prog Transplant*. 2011;21(3):249-53.
5. Donnelly PK, Shenton BK, Alomran AM, Francis DM, Proud G, Taylor RM. A new mechanism of humoral immunodepression in chronic renal failure and its importance to dialysis and transplantation. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;20:297-304.
6. Eggers PW. The aging pandemic: demographic changes in the general and end-stage renal disease populations. *Semin Nephrol*. 2009;29(6):551-4.
7. Hargreaves JR, Boccia D, Evans CA, Adato M, Petticrew M, Porter JD. The social determinants of tuberculosis: from evidence to action. *Am J Public Health*. 2011;101(4):654-62. PMID: 3052350.
8. Khan MA, Chandrasekaran B, Needle M. Tuberculosis in chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 1981;141(11):1554.
9. Laguardia JC, Domingues CMA, Carvalho C, Lauerman CR, Macário E, Glatt R. Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): desafios no desenvolvimento de um sistema de informação em saúde. *Epidemiol Serv Saúde*. 2004;3(13):135-47.
10. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet*. 2011;378(9785):57-72.
11. Lezaic V, Radivojevic R, Radosavljevic G, Blagojevic R, Djukanovic L, Simic S, et al. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Ren Fail*. 2001;23(1):97-106.

12. Medeiros D, Sucupira ED, Guedes RM, Costa AJL. Análise da qualidade das informações sobre tuberculose no município de Belford Roxo, Rio de Janeiro, 2006 a 2008. *Cad saúde colet, (Rio J)*.20(2).
13. Mori T, Leung CC. Tuberculosis in the global aging population. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(3):751-68.
14. Oliveira HB, Moreira Filho DC. [Treatment abandonment and tuberculosis recurrence: aspects of previous episodes, Brazil, 1993-1994]. *Rev Saude Publica*. 2000;34(5):437-43.
15. Orofino Rde L, Brasil PE, Trajman A, Schmaltz CA, Dalcolmo M, Rolla VC. Predictors of tuberculosis treatment outcomes. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):88-97.
16. Perez-Guzman C, Vargas MH. Diabetes, aging, and tuberculosis. *Lung India*. 2011;28(3):191-2. PMID: 3162757.
17. Raviglione M, Marais B, Floyd K, Lonroth K, Getahun H, Migliori GB, et al. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet*. 2012;379(9829):1902-13.
18. Reyes H, Coninx R. Pitfalls of tuberculosis programmes in prisons. *BMJ*. 1997;315(7120):1447-50. PMID: 2127886.
19. Saran R, Shahinian V. CKD: a pandemic calling for concerted public health action. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(3):213-4.
20. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
21. Silva FVCe, Avesani CM, Scheffer C, Lemos CCS, Vale B, Silva MIB, et al. Tratamento da doença renal crônica: estratégias para o maior envolvimento do paciente em seu auto-cuidado<sup>ipt</sup>. *J bras nefrol*. 2008;30(2):83-7.
22. Venkata RK, Kumar S, Krishna RP, Kumar SB, Padmanabhan S. Tuberculosis in chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2007;67(4):217-20.
23. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003343.
24. Zhang X, Andersen AB, Lillebaek T, Kamper-Jorgensen Z, Thomsen VO, Ladefoged K, et al. Effect of sex, age, and race on the clinical presentation

- of tuberculosis: a 15-year population-based study. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(2):285-90. PMID: 3144827.
25. Waitt CJ, Squire SB. A systematic review of risk factors for death in adults during and after tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(7):871-85.

# **CAPÍTULO 5**

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A coleta de dados do estudo foi realizada ao longo de 1 ano, entre Abr/2011 e Mar/2012. Os centros de transplantes dos estado do Espírito Santo foram visitados e todos os prontuários de indivíduos submetidos ao transplante renal disponíveis foram revisados. Durante este processo diversas dificuldades foram enfrentadas entre elas a localização dos prontuários mais antigos, falta de padronização das informações, dados faltantes e ilegibilidade das informações.

Apesar disso, foi formado um amplo banco de dados que hoje é a mais completa fonte de informações sobre dos transplante renais do Espírito Santo e que nos possibilitou prestar o serviço de retorno das informações para os serviços e para a Central de Notificação, Captação e Doação de Órgãos e Tecidos do Espírito Santo.

Diante das situações expostas torna-se evidente a necessidade da implementação sistemática de estratégias de controle, mas principalmente de prevenção desta comorbidade que está intimamente relacionada ao controle individual das epidemias.

Os programas de distribuição de renda que objetivam a diminuição das desigualdades e eliminação da miséria também devem ser considerados como prioridade para a saúde pública já que a miséria possui um papel chave na determinação da TB. Ainda, a busca ativa dos casos, ao lado de medidas que visem promover a adesão ao tratamento, deve ser reforçada para a interrupção da cadeia de transmissão da TB na população geral uma vez que esta influencia diretamente o adoecimento dos grupos de risco. Análise contínua de dados provenientes de sistemas de informação como o SINAN é uma ferramenta crucial para a avaliação das ações instituídas e identificação de necessidades urgentes.

A DRC, como as demais DCNT, precisa que suas estratégias de prevenção sejam pautadas em medidas primárias principalmente aquelas relacionadas a adoção de hábitos saudáveis. A diminuição da ingestão de alimentos industrializados, e conseqüente redução do consumo de sal e gorduras, alcoolismo, tabagismo e sedentarismos apresentam-se como medidas eficazes para o controle das DCNT. Além disso, uma estratégia pouco dispendiosa e que

poderia impactar fortemente na identificação precoce e possibilidade de manejo nos estágios iniciais da DRC seria a avaliação da função renal, pela medida da creatinina sérica, daqueles indivíduos de grupos de risco, já inseridos nos programas governamentais para controle da HA e DM. Esta avaliação pode ser realizada na entrada e depois anualmente pela própria equipe dos programas, geralmente médicos e enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família, que quando detectarem alterações encaminhariam estes indivíduos ao especialista.

Entretanto, fora as medidas que visam o controle das doenças isoladamente, ações conjuntas também são necessárias. O Brasil, através do SUS, possui o Programa Nacional de Controle da Tuberculose que cobre todo o território nacional e garante o diagnóstico e tratamento gratuitos da TB para toda a população. Contudo, a atuação articulada deste programa com outros programas governamentais, inclusive já prevista em suas estratégias de ação para ampliar o controle da TB e outras comorbidades, precisa ser efetivamente colocado em prática.

As equipes de nefrologia, geralmente multidisciplinares e com a possibilidade de um acompanhamento próximo e contínuo dos indivíduos com DRC, precisam apropriar-se das evidências já existentes e que norteiam a prevenção, triagem e manejo da TB nesta população. A ampliação das discussões na esfera política também se mostra necessária uma vez que alguns recursos disponíveis, como o método da PT para triagem de TB, são comprovadamente pouco efetivos para esta população.

O Espírito Santo com uma taxa de TB entre indivíduos submetidos ao TRX 40 vezes maior do que a da população geral revela uma grave situação que precisa ser rápida e adequadamente conduzida. O estado possui um programa de controle que tem sido pioneiro na adequação às diretrizes nacionais para a TB, também possui na Universidade Federal do Espírito Santo pesquisadores que são referência no estudo da TB e, ainda, possui qualificadas equipes de TRX que têm sido beneficiadas por recentes iniciativas para a estruturação e organização da Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos/ES que facilitaram o acompanhamento dos indivíduos no período prévio e posterior ao TRX. Portanto a aproximação e articulação entre o programa de controle da



TB, pesquisadores e equipes de TXR e CNCDO/ES apresentam-se como o caminho mais sólido para atuação no controle da TB em indivíduos submetidos ao TRX no estado.

Portanto, apesar da necessidade de desenvolvimento de tecnologias que otimizem os métodos diagnósticos, de drogas mais efetivas e que possam encurtar o tratamento, citamos medidas capazes de influenciar na convergência da TB e DRC que podem ser imediatas e dependem, principalmente, da organização dos serviços e profissionais. Desse modo esperamos ter contribuído para sensibilizar quanto a esta necessidade de mobilização.

#### 4 CONCLUSÕES

- A prevalência agrupada de tuberculose entre indivíduos submetidos ao transplante renal, obtida a partir de uma meta-análise com estudos observacionais produzidos em diversas partes do mundo, foi de 2,51% (95% IC = 2,17 – 2,85);
- A análise de meta-regressão das características de estudos observacionais, produzidos em diversas partes do mundo, demonstrou que o fator associado à prevalência agrupada de tuberculose entre indivíduos submetidos ao transplante renal foi o país de realização do estudo ser classificado como alta prevalência de TB para a população geral;
- A prevalência de tuberculose entre indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo, Brasil, foi de 1,54% (95% IC 0,71% - 2,38%);
- A análise das características epidemiológicas e clínicas dos indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo, Brasil, demonstrou que os fatores associados com o adoecimento por tuberculose são: história tuberculose anterior ao transplante renal, maior número de episódios infecciosos e utilização de sirolimus na imunossupressão inicial;
- Entre os treze casos de TB identificados entre 843 indivíduos submetidos ao transplante renal do estado do Espírito Santo, Brasil as principais características da doença foram: a mediana de tempo para o desenvolvimento de TB após o transplante renal de quatro anos, oito indivíduos apresentaram doença pulmonar, sete indivíduos necessitaram de hospitalização e quatro morreram em consequência da TB; e
- A análise das características epidemiológicas e clínicas de indivíduos acometidos por tuberculose e doença renal crônica no Brasil demonstrou que os fatores associados com o desfecho do tratamento da tuberculose foram: os estratos etários; alcoolismo; AIDS; estar institucionalizado num presídio; estar sob a terapia de substituição renal transplante; retornar para o tratamento após abandono prévio; possuir um raio X de tórax

suspeito para TB; e ter indicação ou ter realizado tratamento diretamente observado.

## 6 REFERÊNCIAS

- Aguado, J. M., J. A. Herrero, et al. (1997). "Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA." Transplantation **63**(9): 1278-1286.
- Avery, R. K. (2010). "Infectious disease following kidney transplant: core curriculum 2010." Am J Kidney Dis **55**(4): 755-771.
- Barreto, M. L., M. G. Teixeira, et al. (2011). "Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs." Lancet **377**(9780): 1877-1889.
- Barry, C. E., 3rd, H. I. Boshoff, et al. (2009). "The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies." Nat Rev Microbiol **7**(12): 845-855.
- Bisaglia, J. B. (2003). "Atualização terapêutica em tuberculose: principais efeitos adversos dos fármacos." Bol Pneumol Sanit **11**(2): 53-59.
- Biz, E., C. A. Pereira, et al. (2000). "The use of cyclosporine modifies the clinical and histopathological presentation of tuberculosis after renal transplantation." Rev Inst Med Trop Sao Paulo **42**(4): 225-230.
- Brenner, B. M. (2008). The Kidney. Rio de Janeiro, Elsevier (Saunders).
- Calne, R. (2006). "Essay: History of transplantation." Lancet **368**: S51-S52.
- Casiraghi, F., S. Aiello, et al. (2010). "Transplant tolerance: progress and challenges." J Nephrol **23**(3): 263-270.
- Chapman, J. R. (2011). "The consequences of successful transplantation." Lancet **378**(9800): 1357-1359.
- Chen, C. H., J. D. Lian, et al. (2006). "Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan." Transpl Infect Dis **8**(3): 148-156.
- Colombo, D. and E. Ammirati (2011). "Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines." J Biol Regul Homeost Agents **25**(4): 493-504.
- Conde, M. B., F. A. Melo, et al. (2009). "III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis." J Bras Pneumol **35**(10): 1018-1048.
- Currie, A. C., S. R. Knight, et al. (2010). "Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis." Transplantation **90**(7): 695-704.

- Dye, C., K. Lonnroth, et al. (2009). "Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries." Bull World Health Organ **87**(9): 683-691.
- Eggers, P. W. (2009). "The aging pandemic: demographic changes in the general and end-stage renal disease populations." Semin Nephrol **29**(6): 551-554.
- Eggers, P. W. (2011). "Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized?" Curr Opin Nephrol Hypertens **20**(3): 241-245.
- El Nahas, M. (2005). "The global challenge of chronic kidney disease." Kidney Int **68**(6): 2918-2929.
- Eum, S. Y., J. H. Kong, et al. (2010). "Neutrophils are the predominant infected phagocytic cells in the airways of patients with active pulmonary TB." Chest **137**(1): 122-128.
- Ferrara, G., M. Losi, et al. (2006). "Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study." Lancet **367**(9519): 1328-1334.
- Garcia-Garcia, G., P. Harden, et al. (2012). "The global role of kidney transplantation." Nephrology (Carlton) **17**(3): 199-203.
- Garcia-Olmos, L., C. H. Salvador, et al. (2012). "Comorbidity patterns in patients with chronic diseases in general practice." PLoS One **7**(2): e32141.
- Goovaerts, T., M. Jadoul, et al. (2012). "Influence of a predialysis education program on the choice of renal replacement therapy." Am J Kidney Dis **60**(3): 499.
- Grange, J. M. (2009). The genus Mycobacterium and the Mycobacterium tuberculosis complex. Tuberculosis: a comprehensive clinical reference. S. Schaaf and A. Zumla. Philadelphia, Saunders: 44-59.
- Groth, C. G., L. B. Brent, et al. (2000). "Historic landmarks in clinical transplantation: conclusions from the consensus conference at the University of California, Los Angeles." World J Surg **24**(7): 834-843.
- Hale, D. A. (2004). "Biological effects of induction immunosuppression." Curr Opin Immunol **16**(5): 565-570.
- Halloran, P. F. (2004). "Immunosuppressive drugs for kidney transplantation." N Engl J Med **351**(26): 2715-2729.
- Hargreaves, J. R., D. Boccia, et al. (2011). "The social determinants of tuberculosis: from evidence to action." Am J Public Health **101**(4): 654-662.

- Hernandez-Hernandez, E., J. Alberu, et al. (2006). "Screening for tuberculosis in the study of the living renal donor in a developing country." Transplantation **81**(2): 290-292.
- Hernandez-Pando, R., M. Jeyanathan, et al. (2000). "Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection." Lancet **356**(9248): 2133-2138.
- Holdiness, M. R. (1984). "Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs." Clin Pharmacokinet **9**(6): 511-544.
- Huda, M. N., K. S. Alam, et al. (2012). "Prevalence of chronic kidney disease and its association with risk factors in disadvantageous population." Int J Nephrol **2012**: 267329.
- K/DOQI (2002). "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification." Am J Kidney Dis **39**(2 Suppl 1): S1-266.
- Kato, S., M. Chmielewski, et al. (2008). "Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease." Clin J Am Soc Nephrol **3**(5): 1526-1533.
- Lawn, S. D. and A. I. Zumla (2011). "Tuberculosis." Lancet **378**(9785): 57-72.
- Levey, A. S. and J. Coresh (2012). "Chronic kidney disease." Lancet **379**(9811): 165-180.
- Maciel, E. L. (2012). Determinantes sociais da tuberculose: elementos para a ação. Promoção da saúde na diversidade humana e nos itinerários terapêuticos. Campinas, Saberes.
- Malone, R. S., D. N. Fish, et al. (1999). "The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol." Am J Respir Crit Care Med **159**(5 Pt 1): 1580-1584.
- Medina-Pestana, J. O., N. Z. Galante, et al. (2011). "Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity." J Bras Nefrol **33**(4): 472-484.
- Milburn, H., N. Ashman, et al. (2010). "Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease." Thorax **65**(6): 557-570.
- Mitnick, C. D., B. McGee, et al. (2009). "Tuberculosis pharmacotherapy: strategies to optimize patient care." Expert Opin Pharmacother **10**(3): 381-401.
- O'Seaghdha, C. M. and C. S. Fox (2012). "Genome-wide association studies of chronic kidney disease: what have we learned?" Nat Rev Nephrol **8**(2): 89-99.

- Odermatt, A. (2011). "The Western-style diet: a major risk factor for impaired kidney function and chronic kidney disease." Am J Physiol Renal Physiol **301**(5): F919-931.
- Ottenhoff, T. H., F. A. Verreck, et al. (2005). "Control of human host immunity to mycobacteria." Tuberculosis (Edinb) **85**(1-2): 53-64.
- Paige, C. and W. R. Bishai (2010). "Penitentiary or penthouse condo: the tuberculous granuloma from the microbe's point of view." Cell Microbiol **12**(3): 301-309.
- Peloquin, C. A. (2002). "Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis." Drugs **62**(15): 2169-2183.
- Perico, N., I. Codreanu, et al. (2005). "Pathophysiology of disease progression in proteinuric nephropathies." Kidney Int Suppl(94): S79-82.
- Poduval, R. D. and M. D. Hammes (2003). "Tuberculosis screening in dialysis patients--is the tuberculin test effective?" Clin Nephrol **59**(6): 436-440.
- Quantrill, S. J., M. A. Woodhead, et al. (2002). "Side-effects of antituberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure." Eur Respir J **20**(2): 440-443.
- Raviglione, M., B. Marais, et al. (2012). "Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments." Lancet **379**(9829): 1902-1913.
- Rekha, V. V., T. Santha, et al. (2005). "Rifampicin-induced renal toxicity during retreatment of patients with pulmonary tuberculosis." J Assoc Physicians India **53**: 811-813.
- Rubin, E. J. (2009). "The granuloma in tuberculosis--friend or foe?" N Engl J Med **360**(23): 2471-2473.
- Ruffino Netto, A. (2008). Tuberculose: o descalabro consentido. ECOLOGIA E DESENVOLVIMENTO HUMANO. Ribeirão Preto, FUNPEC-EDITORA: 394-408.
- Ruilope, L. M. and G. L. Bakris (2011). "Renal function and target organ damage in hypertension." Eur Heart J **32**(13): 1599-1604.
- Russell, D. G. (2007). "Who puts the tubercle in tuberculosis?" Nat Rev Microbiol **5**(1): 39-47.
- Schmidt, M. I., B. B. Duncan, et al. (2011). "Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges." Lancet **377**(9781): 1949-1961.
- Sesso, R. C., A. A. Lopes, et al. (2011). "2010 report of the Brazilian dialysis census." J Bras Nefrol **33**(4): 442-447.

- Shankar, M. S., A. N. Aravindan, et al. (2005). "The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis." Nephrol Dial Transplant **20**(12): 2720-2724.
- Siskind, M. S., D. Thienemann, et al. (1993). "Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature." Nephron **64**(2): 303-306.
- Smirnoff, M., C. Patt, et al. (1998). "Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis." Chest **113**(1): 25-27.
- Sousa, S. R., N. Z. Galante, et al. (2010). "[Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]." J Bras Nefrol **32**(1): 75-82.
- Stamatakis, G., C. Montes, et al. (1988). "Pyrazinamide and pyrazinoic acid pharmacokinetics in patients with chronic renal failure." Clin Nephrol **30**(4): 230-234.
- Subramanian, A. K. and E. L. Nuermberger (2008). "Tuberculosis in transplant recipients: diagnostic and therapeutic dilemmas." Transpl Infect Dis **10**(4): 229-230.
- Sundaram, M., S. D. Adhikary, et al. (2008). "Tuberculosis in renal transplant recipients." Indian J Urol **24**(3): 396-400.
- Tamura, M. K., J. C. Tan, et al. (2012). "Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions." Kidney Int **82**(3): 261-269.
- Tornero Molina, F. and C. Remon Rodriguez (2008). "[Indications for starting kidney replacement therapy]." Nefrologia **28 Suppl 3**: 101-104.
- Torre-Cisneros, J., J. J. Caston, et al. (2004). "Tuberculosis in the transplant candidate: importance of early diagnosis and treatment." Transplantation **77**(9): 1376-1380.
- Torre-Cisneros, J., A. Doblaz, et al. (2009). "Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort." Clin Infect Dis **48**(12): 1657-1665.



Torres, J., J. M. Aguado, et al. (2008). "Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation." Transpl Int **21**(9): 873-878.

Volmink, J. and P. Garner (2007). "Directly observed therapy for treating tuberculosis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003343.

Wavamunno, M. D. and D. C. Harris (2005). "The need for early nephrology referral." Kidney Int Suppl(94): S128-132.

WHO (2011). Global Tuberculosis Control 2011. Geneva, World Health Organization.

Wojnar, R. J., R. J. Brittain, et al. (1979). "Effect of nonsteroidal anti-inflammatory and other pharmacological agents on tuberculin reaction." J Pharm Sci **68**(1): 12-15.

Zhang, Q. L. and D. Rothenbacher (2008). "Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review." BMC Public Health **8**: 117.

## APÊNCICE A

<b>Roteiro para Coleta de Dados</b>			
Data: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>		Nº: <u>      </u>	
1 - Centro de Transplantes: _____		2 - Registro: _____	
Caracterização Pessoal			
3 - Data de Nasc.: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>	4 - Gênero:	<input type="radio"/> 1 Feminino	<input type="radio"/> 2 Masculino
5 - Raça/ Cor:	<input type="radio"/> 1 Branco	<input type="radio"/> 2 Preto	<input type="radio"/> 3 Amarelo <input type="radio"/> 4 Pardo
6 - Estado civil:	<input type="radio"/> 1 Solteiro	<input type="radio"/> 2 Casado	<input type="radio"/> 3 Separado <input type="radio"/> 4 Viúvo
7 - Escolaridade:	<input type="radio"/> 1 Analfabeto	<input type="radio"/> 2 Fundamental Incomp.	<input type="radio"/> 3 Fundamental Compl.
	<input type="radio"/> 4 Médio Incomp.	<input type="radio"/> 5 Médio Compl.	<input type="radio"/> 6 Superior Incomp. <input type="radio"/> 7 Superior Compl.
8 - Local de Moradia:	<input type="radio"/> 1 Vitória	<input type="radio"/> 2 Vila Velha	<input type="radio"/> 3 Cariacica
	<input type="radio"/> 4 Viana	<input type="radio"/> 5 Serra	<input type="radio"/> 6 Outros no ES <input type="radio"/> 7 Outros estados
9 - Moradia:	<input type="radio"/> 1 Alvenaria	<input type="radio"/> 2 Madeira	<input type="radio"/> 3 Estuque <input type="radio"/> 4 Outros
10 - Nº de pessoas no domicílio: _____	11 - Convênio de saúde:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não
12 - Comorbidades registradas:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	
12.1 - Qual(is): _____			
13 - Infecções:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	
13.1 - Qual(is): _____			
14 - História de Tuberculose:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	
Caracterização da DRC			
15 - Data Dx de DRC: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>	16 - Doença de base: _____		
17 - Data de início da TRS: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>	18 - Tempo de TRS: _____		
19 - Tipo de TRS:	<input type="radio"/> 1 Hemodiálise	<input type="radio"/> 2 Diálise Peritoneal	<input type="radio"/> 3 Tx
Caracterização do TX			
20 - Data do Tx: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>	21 - Nº de transplantes prévios: _____		
22 - Tipo de doador:	<input type="radio"/> 1 vivo	<input type="radio"/> 2 falecido	23 - Tipagem ABO: _____
24 - Tipagem HLA:	<input type="radio"/> 1 Idêntico	<input type="radio"/> 2 Haploidêntico	<input type="radio"/> 3 Distinto
25 - Tempo de isquemia: _____ quente _____ fria	26 - DGF:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não
Caracterização da TB			
27 - Data do Dx de TB: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>	28 - Método de Dx: _____		
29 - Tipo de TB:	<input type="radio"/> 1 pulmonar	<input type="radio"/> 2 extrapulmonar: _____	
30 - Conduta clínica: _____			
31 - Tratamento: _____			
32 - Internação:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	32.1 - Local: _____
33 - Encaminhamento:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	33.1 - Local: _____
34 - Tratamentos anteriores:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	34.1 - Quando: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>
35 - Tratamento para TB latente:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	35.1 - Quando: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>
36 - Desfecho: _____			
Caracterização da imunossupressão			
37 - Imuno imediata:	<input type="radio"/> 1 FK	<input type="radio"/> 2 Ciclo	<input type="radio"/> 3 AZA <input type="radio"/> 4 MS <input type="radio"/> 5 MMF <input type="radio"/> 6 PRED <input type="radio"/> 7 RAPA
38 - Imuno no Dx de TB:	<input type="radio"/> 1 FK	<input type="radio"/> 2 Ciclo	<input type="radio"/> 3 AZA <input type="radio"/> 4 MS <input type="radio"/> 5 MMF <input type="radio"/> 6 PRED <input type="radio"/> 7 RAPA
39 - Imuno no Ttto de TB:	<input type="radio"/> 1 FK	<input type="radio"/> 2 Ciclo	<input type="radio"/> 3 AZA <input type="radio"/> 4 MS <input type="radio"/> 5 MMF <input type="radio"/> 6 PRED <input type="radio"/> 7 RAPA
40 - Indução:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	40.1 - Qual: _____
41 - Pulso:	<input type="radio"/> 1 Sim	<input type="radio"/> 2 Não	41.1 - Quando: <u>  </u> / <u>  </u> / <u>  </u>
Caracterização da FG			
42 - FG imediata: _____	43 - FG no Dx de TB: _____		
44 - FG após o tratamento de TB: _____			

## ANEXO A

República Federativa do Brasil  
Ministério da SaúdeSINAN  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
FICHA DE NOTIFICAÇÃO / INVESTIGAÇÃO TUBERCULOSE

N°

**TUBERCULOSE PULMONAR:** Paciente com tosse com expectoração por três ou mais semanas, febre, perda de peso e apetite, com confirmação bacteriológica por baciloscopia direta e/ou cultura e/ou com imagem radiológica sugestiva de tuberculose.  
**TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR:** Paciente com evidências clínicas, achados laboratoriais, inclusive histopatológicos, compatíveis com tuberculose extrapulmonar ativa, ou pacientes com pelo menos uma cultura positiva para M. tuberculosis de material proveniente de localização extrapulmonar.

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação		2 Individual	
	2 Agravo/doença		TUBERCULOSE	
	4 UF		5 Município de Notificação	
Notificação Individual	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		7 Data da Notificação	
	8 Nome do Paciente		9 Data de Nascimento	
	10 (ou) Idade		11 Sexo	
Dados de Residência	12 Gestante		13 Raça/Cor	
	14 Escolaridade		15 Número do Cartão SUS	
	16 Nome da mãe		17 UF	
Antecedentes Epidemiológicos	18 Município de Residência		19 Distrito	
	20 Bairro		21 Logradouro (rua, avenida,...)	
	22 Número		23 Complemento (apto., casa, ...)	
Dados Clínicos	24 Geo campo 1		25 Geo campo 2	
	26 Ponto de Referência		27 CEP	
	28 (DDD) Telefone		29 Zona	
Dados do Laboratório	30 País (se residente fora do Brasil)		31 N° do Prontuário	
	32 Ocupação		33 Tipo de Entrada	
	34 Institucionalizado		35 Raio X do Tórax	
Tratamento	36 Teste Tuberculínico		37 Forma	
	38 Se Extrapulmonar		39 Agravos Associados	
	40 Baciloscopia de Escarro (diagnóstico)		41 Baciloscopia de Outro Material	
Investigador	42 Cultura de Escarro		43 Cultura de Outro Material	
	44 HIV		45 Histopatologia	
	46 Data de Início do Tratamento Atual		47 Drogas	
48 Indicado para Tratamento Supervisionado (TS/DOTS)?		49 Número de Contatos Registrados		
49 Número de Contatos Registrados		50 Doença Relacionada ao Trabalho		
Município/Unidade de Saúde		Cód. da Unid. de Saúde		
Nome		Assinatura		
Função		Assinatura		
Tuberculose		SVS		
Sinan NET		18/05/2006		

## ANEXO B



República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde  
TUBERCULOSE

Sistema de Informação de Agravos de Notificação  
Boletim de Acompanhamento de Tuberculose

UF: Município:

Unidade:

Nº da Notificação Atual	Data da Notificação Atual	Nome	Bacilo 1º mês	Bacilo 2º mês	Bacilo 3º mês	Bacilo 4º mês	Bacilo 5º mês	Bacilo 6º mês	Data de mudança do tratamento	Nº de contatos examinados	Situação 9º mês	Situação 12º mês	Situação Encerramento	Data de Encerramento	Cultura de escarro	Cultura de outro material	HIV	Histopat	Realizado TS/DOTS?
<p>Cultura de escarro, Cultura de outro material, HIV 1 - Positiva; 2 - Negativa; 3 - Em andamento; 4 - Não Realizada Baciloscopia 1º mês/2º mês/3º mês/4º mês/5º mês/6º mês 1 - positiva; 2 - negativa; 3 - Não Realizada Histopatologia 1 - Baar Positivo; 2 - Suggestivo de TB; 3 - Não Suggestivo de TB; 4 - Em Andamento; 5 - Não Realizado Data do encerramento: Data da cura, abandono, óbito, transferência, mudança de diagn. ou do resultado do teste de sensibilidade (TB multirresistente). Data de mudança de tratamento: Preencher quando trat. inicial for substituído devido à toxicidade ou falência. Situação de Encerramento 1 - Cura 2 - Abandono 3 - Óbito por Tuberculose 4 - Óbito por outras causas 5 - Transferência 6 - Mudança de Diagnóstico; 7 - TB Multirresistente</p>																			
<p>Situação até o 9º Mês 1 - Cura ; 2 - Abandono; 3 - Óbito por tuberculose; 4 - Óbito por outras causas; 5 - Transferência p/ mesmo município (outra unidade); 6 - Transferência p/ Outro Município (mesma UF); 7 - Transferência p/ Outro Estado 8 - Transferência p/ Outro País 9 - Mudança de Esquema por Intolerância Medicamentosa; 10 - Mudança de Diagnóstico; 11 - Falência; 12 - Continua em Tratamento 13 - TB Multirresistente Situação até o 12º Mês 1 - Cura; 2 - Abandono; 3 - Óbito por tuberculose; 4 - Óbito por outras causas; 5 - Transferência p/ mesmo município (outra unidade); 6 - Transferência p/ outro município (mesma UF); 7 - Transferência p/ Outro estado; 8 - Transferência p/ outro país; 9 - Mudança de Esquema por Intolerância Medicamentosa 10 - Mudança de Diagnóstico 11 - Continua em tratamento Tratamento Realizado TS/DOTS? 1 - Sim ; 2 - Não; 9 - Ignorado</p>																			

Apenas casos com mais de 30 dias a partir da data de diagnóstico serão listados

