

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Gisele Meinerz**

**Epidemiologia da Tuberculose Após  
Transplante Renal**

**UFCSPA**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre**

**Porto Alegre  
2014**

**Gisele Meinerz**

# **Epidemiologia da Tuberculose Após Transplante Renal**

Dissertação submetida ao Programa  
de Pós-Graduação em Patologia da  
Fundação Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre  
como requisito para a obtenção do  
grau de Mestre

Orientador: Prof. Dra. Elizete Keitel

**Porto Alegre  
2014**

## **Agradecimentos**

Agradeço à minha orientadora, Dra. Elizete Keitel, pelo apoio e incentivo, pelo exemplo de vida e de profissionalismo, pela paciência e cumplicidade.

À minha família, em especial ao Marcelo Bacaltchuk, que sempre me apóia em todos os momentos e decisões.

Aos meus colegas, em especial a Dra Cynthia Keitel da Silva, minha parceira nesta longa jornada.

Aos profissionais do Serviço de Nefrologia e Transplante Renal da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, e à equipe do Centro de Estudos em Transplante Renal da Santa Casa.

## Sumário

<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
1.1 Doença Renal Crônica	1
1.2 Transplante Renal	2
1.2.1 Avaliação do Receptor	3
1.2.2 Imunossupressão	6
1.2.2.1 Terapia de Indução	6
1.2.2.2 Terapia de Manutenção	9
1.3 Tuberculose	13
1.3.1 Tuberculose Latente	15
1.3.1.1. Diagnóstico de Tuberculose Latente	15
1.3.2 Tuberculose e Transplante Renal	17
1.3.2.1. Fontes de Infecção	18
1.3.2.2. Características Clínico-Epidemiológicas	19
1.3.2.3. Diagnóstico e Classificação	21
1.3.3 Tratamento de Tuberculose Latente e Transplante Renal	22
1.3.4 Tratamento de Tuberculose Ativa no Transplante Renal	24
1.3.5. Impacto da Tuberculose no Transplante Renal	26
1.4 Referências Bibliográficas	28
<b>2. Objetivos</b>	<b>33</b>
<b>3. Artigo científico redigido em inglês</b>	<b>34</b>
<b>4. Considerações finais</b>	<b>54</b>

**Lista de abreviaturas utilizadas**

ABTO: Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

ATS: *American Thoracic Society*

BAL: *bronchoalveolar lavage*, lavado broncoalveolar

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

BTS: *British Thoracic Society*

CD: cluster de diferenciação

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*

CI: *confidence interval*, intervalo de confiança

DNA: ácido desoxiribonucléico

DRC: Doença Renal Crônica

DRT: Doença Renal Terminal

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HR: *hazard ratio*

HTLV: vírus linfotrópico humano

IC: intervalo de confiança

IFN- $\gamma$ : interferon-gama

IGRA: *interferon-gama release assay*

IL-2: Interleucina 2

IMPDH: inosina 5'-monofosfato desidrogenase

MDR-TB: cepas de micobactérias multirresistentes

MS: Ministério da Saúde

mTOR: *mammalian target of rapamycin*, alvo da rapamicina de mamíferos

NAAT: testes de ampliação de ácidos nucleicos

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NTM: *nontuberculous mycobacteria*, micobactéria não-tuberculose

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPTN: *Organ Procurement and Transplant Network*

PCR: *polymerase chain reaction*, reação em cadeia da polimerase

pmp: por milhão de população

PTLD: *post transplant lymphoproliferative disease*, doença linfoproliferativa pós-transplante

RNA: ácido ribonucléico

SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia

SBPT: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SIDA: síndrome de imunodeficiência adquirida

TFG: Taxa de Filtração Glomerular

TL: tuberculose latente

TT: teste tuberculínico

USRDS: *United States Renal Data System*

XDR-TB: cepas de micobactérias extensivamente resistentes

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** A tuberculose é um grande desafio no transplante renal, com elevadas morbidade e mortalidade. **Objetivos:** avaliar a incidência de tuberculose após o transplante renal em nosso Centro, as formas de apresentação, fatores de risco e impacto na sobrevida do paciente e do enxerto renal. **Metodologia:** análise retrospectiva de uma coorte de receptores de transplante renal entre 2000 e 2012, com acompanhamento até julho de 2014. **Resultados:** foram analisados 1737 receptores de transplante renal, a maioria caucasianos do sexo masculino. Ocorreram 60 casos de tuberculose após transplante, uma taxa de incidência de 5%. A incidência cumulativa foi de 589.4 casos/100.000 pacientes-ano. Mediana de tempo até o desenvolvimento da doença foi 13.4 meses. 40% dos casos ocorreram no primeiro ano após o transplante. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto as características clínico-demográficas entre os pacientes que desenvolveram ou não tuberculose, exceto diabetes após transplante ( $p = 0.018$ ). As formas de apresentação da doença foram pulmonar em 47 casos e extrapulmonar em 13 casos. Dois pacientes que receberam tratamento para tuberculose latente desenvolveram doença ativa. A sobrevida do paciente foi significativamente menor dentre os que desenvolveram tuberculose após transplante (74% vs. 90.2% em cinco anos, log rank  $p = 0.001$ , HR 2.45, IC 95% 1.45-4.15,  $p = 0.001$ ), assim como a sobrevida do enxerto (58.6% vs. 80.2% em cinco anos, log rank  $p < 0.0001$ , HR 1.91, IC 95% 1.32-2.76,  $p = 0.001$ ). Um terço dos pacientes que desenvolveram tuberculose perderam a função do enxerto renal nos primeiros seis meses após o diagnóstico, 38.8% deles com doença disseminada. Doença disseminada esteve estatisticamente

associada a mortalidade quando comparada com doença localizada (41.8% vs. 9.7%,  $p = 0.035$ ). Conclusão: a tuberculose continua representando um grande desafio no transplante renal, especialmente em países em desenvolvimento, com impacto significativo na sobrevida do paciente e do enxerto.

Palavras-chave: transplante renal, tuberculose, tuberculose latente, mortalidade

## **1. Introdução**

### **1.1. Doença Renal Crônica**

Doença renal crônica (DRC) é definida como a presença de alterações na estrutura ou função dos rins por um período superior a três meses, com implicações à saúde. Diversas condições clínicas podem evoluir com comprometimento da função renal, e o declínio do número e função dos néfrons é progressivo e geralmente irreversível, mesmo com o controle da doença que iniciou o processo. As principais causas de doença renal crônica são diabetes, hipertensão arterial sistêmica, doença renal policística e glomerulonefrites crônicas (KDIGO, 2012).

A DRC é classificada de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), uma estimativa da redução da capacidade de depuração dos produtos do metabolismo pelos rins. A apresentação clínica é variável, e está relacionada a causa, gravidade e velocidade de progressão da doença (KDIGO, 2012).

O declínio da TFG traz complicações endócrinas, metabólicas, nutricionais e cardiovasculares, além de toxicidade de drogas que não são adequadamente excretadas, suscetibilidade a infecções e alterações cognitivas. Quando a TFG fica abaixo de  $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , o indivíduo apresenta doença renal em estágio terminal (DRT), em que desenvolve sintomas secundários ao acúmulo de substâncias no plasma, desequilíbrios ácido-básico e hidroeletrólíticos, entre outros, em um estado chamado uremia.

Neste estágio, é necessária a implementação de terapia renal substitutiva, através de diálise ou de transplante renal (KDIGO, 2012).

A mortalidade em pacientes com doença renal crônica é elevada, mesmo em estágios menos avançados de doença, e a principal causa é cardiovascular. Em 2012, a sobrevida em cinco anos dos pacientes em diálise nos Estado Unidos foi estimada em 40.4% (USRDS, 2014).

## **1.2. Transplante Renal**

Um transplante renal bem-sucedido oferece ao paciente melhor qualidade de vida e, em comparação com hemodiálise, aumenta a sobrevida a longo prazo (Wolfe e cols., 1999).

Em uma revisão sistemática recente envolvendo 110 estudos, o transplante renal foi associado a menor mortalidade e eventos cardiovasculares quando comparado a diálise. Apesar de a mortalidade no período perioperatório do transplante ser mais elevada, há um declínio subsequente e a mortalidade cumulativa é significativamente menor que em pacientes que permanecem em diálise. O risco relativo não-ajustado de mortalidade associado ao transplante reduziu de 0.44 em 1985 para 0.17 em 2005 (Tonelli e cols., 2011).

Estes resultados sugerem que o transplante renal deve ser o tratamento de escolha para doença renal crônica, justificando os esforços em aumentar o número de doadores. Diversos avanços ocorreram nos últimos anos na preservação de órgãos, técnica cirúrgica, imunossupressão, identificação e manejo de rejeição, infecção e outras complicações clínicas, com possível

impacto positivo na sobrevida do transplante e na qualidade de vida dos pacientes (Tonelli e cols., 2011).

O Brasil é o segundo país em número absoluto de transplantes renais: em 2012, foram 5.410 (3.911 com doador falecido) transplantes, enquanto os EUA realizaram 15.549. No entanto, quando se considera o número relativo à população, o Brasil fica em 30º lugar, com 28.3 transplantes por milhão de população (pmp). São 129 Centros em 21 estados brasileiros, com diferenças marcantes de atuação entre os mesmos, variando de 4.6 pmp no Maranhão a 50.9 pmp no Rio Grande do Sul (RBT, 2013).

O registro dos resultados de transplantes no país foi iniciado em janeiro de 2010 pela Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), sendo obtidos dados completos de 78% deles para análise. Desde o início deste registro, foram 4.677 (29%) transplantes com doador vivo e 11.287 (71%) com doador falecido, com respectiva sobrevida atuarial do paciente de 95% vs. 88% e do enxerto de 90% vs. 78%, em 4 anos (RBT, 2013).

### **1.2.1. Avaliação do receptor**

O candidato a transplante renal deve ter doença renal terminal irreversível e não apresentar evidência de infecção ou neoplasia em atividade. Ele deve passar por uma criteriosa avaliação para averiguar se existem condições clínicas para suportar o procedimento, condições anatômicas para o implante do novo órgão, condições psicossociais e imunológicas. Ainda deve-se afastar a existência de doenças infecciosas e/ou neoplásicas que possam ter seu curso acelerado com a imunossupressão (Bunnapradist and Danovitch,

2007).

Inicialmente, deve-se avaliar a condição cardiovascular do paciente, através de anamnese e exame físico, eletrocardiograma, e frequentemente ecocardiograma e/ou estudo de perfusão miocárdica. Pacientes com sintomas e/ou estudos de rastreio positivos devem ser submetidos a cateterismo cardíaco e tratamento das lesões encontradas antes da liberação para o transplante. A doença renal crônica por si só é um grande fator de risco cardiovascular, e muito pacientes, especialmente os diabéticos, tem doença cardíaca isquêmica, mesmo assintomática. Cessaçãõ de tabagismo e modificação de hábitos de vida devem ser fortemente encorajados (Bunnapradist and Danovitch, 2007).

Os vasos ilíacos são o local preferencial para o implante renal. A doença óssea-mineral associada aos anos de doença renal crônica pode acarretar a calcificação destes vasos, e a avaliação deve ser feita por história (claudicação intermitente) e palpação dos pulsos femorais e pediosos, e incluir ecografia com Doppler e/ou angiotomografia nos pacientes sintomáticos ou de maior risco (diabéticos e tabagistas, por exemplo) (Bunnapradist and Danovitch, 2007).

O rastreamento de doenças infecciosas inclui sorologias para doenças que devem ser tratadas e controladas antes do transplante, como o vírus da imunodeficiência humana – HIV, hepatites B e C e sífilis. Também são realizadas sorologias para infecções crônicas que permanecem em estado latente, mas que podem se manifestar após o transplante, ou para as quais o receptor não tem imunidade e pode adquirir com o órgão transplantado (Bunnapradist and Danovitch, 2007), como herpesvirus, citomegalovírus, vírus

Epstein-Baar, vírus linfotrópico humano (HTLV) 1 e 2, além de doenças endêmicas específicas para cada região, como por exemplo doença de Chagas.

A avaliação deve incluir história prévia de tuberculose ou contato com portadores da doença, vacinação prévia, teste tuberculínico (TT) e radiografia de tórax. Na ausência de sintomas, um TT reator indica doença latente, e este resultado, história prévia e/ou alteração na radiografia de tórax indicam tratamento no período pré ou pós-transplante (mais detalhes na seção específica a seguir) (Aguado e cols., 2009; Machado e cols., 2009; BTS, 2010).

A doença renal crônica e a imunossupressão após o transplante aumentam o risco de algumas neoplasias, como as de pele, do trato urinário e as associadas a vírus. Candidatos a transplante com história prévia de neoplasia devem aguardar um período de tempo (entre dois e cinco anos, dependendo do tipo) antes de serem submetidos ao transplante, pelo risco de recorrência e de metastatização de uma neoplasia que se considerava sob controle. Pacientes sem história de neoplasia devem realizar o rastreamento adequado para o sexo e idade antes do transplante (colo uterino, mama, próstata, colon) (Bunnapradist and Danovitch, 2007).

Avalia-se ainda a capacidade de adesão ao tratamento e a existência de doenças psiquiátricas e abuso de álcool ou drogas. Sempre que possível, deve-se tentar identificar a causa subjacente da doença renal, pois algumas condições podem ocorrer novamente no enxerto, como glomerulonefrites, vasculites e oxalose primária (Bunnapradist and Danovitch, 2007).

### **1.2.2. Imunossupressão**

O objetivo da imunossupressão é prevenir a rejeição do enxerto, mas ainda permitir que o sistema imune seja capaz de defender o indivíduo de infecções e neoplasias. A associação de drogas permite o sinergismo entre elas e diminui os efeitos tóxicos específicos de cada uma (Halloran, 2004; KDIGO, 2009).

Os imunossupressores podem ser corticosteróides, pequenas moléculas, proteínas depletoras ou não-depletoras de linfócitos (anticorpos mono e policlonais), imunoglobulina intravenosa e proteínas de fusão (Halloran, 2004).

Na fase inicial após o transplante são utilizadas doses elevadas de imunossupressores, chamada terapia de indução, com o objetivo de inibir a resposta imune no momento do transplante, não sendo tolerada no uso mais prolongado por sua toxicidade. Posteriormente, as doses são reduzidas na terapia de manutenção, menos potente mas mais bem tolerada a longo prazo. A terapia de resgate é utilizada para tratar episódios de rejeição, assemelhando-se à terapia de indução, mais potente e tóxica no uso prolongado (Halloran, 2004; KDIGO, 2009; Watson and Dark, 2012). Conceitualmente, todos os imunossupressores podem ser administrados em qualquer uma das categorias acima, dependendo da dose e da via utilizadas.

#### **1.2.2.1. Terapia de Indução**

A terapia de indução é utilizada na fase inicial do transplante, com doses

mais elevadas das medicações que farão parte da manutenção associadas ao uso de drogas com maior potência imunossupressora, como os anticorpos mono e policlonais (Watson and Dark, 2012). Estas drogas são mais frequentemente empregadas em pacientes com alto risco de rejeição, como crianças, múltiparas, pacientes submetidos a outros transplantes e os que receberam múltiplas transfusões sanguíneas (KDIGO, 2009).

Desde as primeiras experiências em transplante renal se reconhece o papel dos linfócitos na rejeição. Na década de 1960 foi demonstrado que animais que recebiam injeções com linfócitos humanos podiam produzir anticorpos específicos contra os mesmos, sendo desenvolvidas as terapias de depleção linfocitária, como a globulina antitimócitos policlonal. As preparações policlonais são constituídas por diversos anticorpos com especificidades não-definidas, favorecendo reações cruzadas com outras células hematopoiéticas, causando anemia, plaquetopenia, neutropenia. Outros efeitos colaterais significativos são reação anafilática (por ser produto com proteína animal) e síndrome de liberação de citocinas pela ativação do receptor linfocitário (Halloran, 2004).

Na década de 1970 foram desenvolvidos anticorpos com especificidade única, monoclonal, reduzindo as reações cruzadas e alergia, mas ainda com grande liberação de citocinas. Os anticorpos monoclonais são definidos pela proteína de superfície à qual se ligam, nomeadas pelo CD, que representam grupos de moléculas. Os anticorpos podem se ligar à mesma molécula CD, no mesmo epítipo ou em epítipos diferentes, e exercer efeitos similares ou distintos (Watson and Dark, 2012).

O primeiro representante foi o muromonab (OKT3, anti-CD3), que

removia os linfócitos T da circulação, e não mais disponível no mercado. Posteriormente, modificações permitiram bloquear vias mais específicas, como o receptor de interleucina-2 (IL-2) (CD25, basiliximab e daclizumab, este descontinuado em 2009), e desenvolver anticorpos humanos ou humanizados (derivados de animais com genes de imunoglobulina humana), como o alemtuzumab (anti-CD52 humanizado, não disponível para transplante no Brasil) e rituximab (anti-CD20 humanizado, específico para células B, opção nas rejeições humorais e na doença linfoproliferativa pós-transplante) (Watson and Dark, 2012).

As preparações com anticorpos podem ou não causar a depleção das células que apresentam o antígeno-alvo. Geralmente, as depletoras de linfócitos causam depleção celular T e B, bloqueiam a coestimulação e modulam a adesão celular. São utilizadas no tratamento de rejeição celular resistente a corticóide e rejeição grave vascular, mas vem sendo utilizados na terapia de indução também. Seu uso aumenta o risco de infecções e doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), e a recuperação do sistema imunológico pode levar meses a anos, podendo nunca ser completa em idosos (Halloran, 2004).

As drogas não-depletoras de linfócitos são os anticorpos monoclonais e as proteínas de fusão, mais utilizadas na terapia de manutenção e menos eficazes no resgate. Elas reduzem a resposta imune mas não a população linfocitária, e tem poucos efeitos tóxicos por serem dirigidas a moléculas expressadas somente nas células imunes, induzindo pequena liberação de citocinas (Halloran, 2004).

### 1.2.2.2. Terapia de Manutenção

Azatioprina e corticóides formaram a terapia básica dos transplantes renais por muitos anos, até a década de 1980, quando foi disponibilizada a ciclosporina como imunossupressor e se iniciou a terapia tripla. Muitos avanços ocorreram nesta área, com novas drogas e novos protocolos de imunossupressão, contribuindo para o sucesso dos transplantes.

A 6-mercaptopurina foi desenvolvida inicialmente como quimioterápico na década de 1950, e subsequentemente foi demonstrado seu potencial como imunossupressor em estudos experimentais com animais. A azatioprina é um derivado imidazólico da 6-mercaptopurina, com perfil menos tóxico, e seu uso em transplantes renais em humanos iniciou na década de 1960, associado a corticóides, um dos avanços que permitiu que o transplante renal fosse bem-sucedido em diversos lugares do mundo. Seu mecanismo de ação envolve a síntese de purinas, interferindo na replicação de DNA e RNA. In vitro, bloqueia a proliferação linfocitária e a produção de IL-2. Seu principal efeito indesejado é supressão medular (Halloran, 2004; Watson and Dark, 2012).

Os corticóides eram usados para tratamento de episódios de rejeição, mas a partir da década de 1960 foram associados “preventivamente” à azatioprina, visto que rejeição era evento muito frequente, quase inevitável, e os resultados com a associação das duas drogas mostraram-se promissores. Foram a base da imunossupressão por quase vinte anos, mas eram utilizados em doses muito elevadas, o que acarretava grande morbidade. Com o passar dos anos, testaram-se doses progressivamente menores com igual eficácia, sempre associados a outros imunossupressores, e atualmente diversos

protocolos tem tentado minimizar ou evitar totalmente seu uso na terapia de manutenção. Seu mecanismo de ação não foi completamente elucidado, mas *in vitro* tem efeito sobre a proliferação de linfócitos T, bloqueia a produção de IL-2, tem efeito sobre os macrófagos e na migração de monócitos. Entre os efeitos colaterais, os mais significativos com o uso prolongado são hipertensão, diabetes, dislipidemia, osteoporose, necrose asséptica de quadril, catarata, obesidade, doença péptica e fragilidade cutânea/retardo de cicatrização (Knight, 2013).

Os inibidores de calcineurina são representados pela ciclosporina e, mais recentemente, pelo tacrolimo. A ciclosporina foi inicialmente desenvolvida como um antifúngico, embora com atividade limitada, e seu potencial como imunossupressor foi demonstrado experimentalmente, revolucionando os resultados nos transplantes renais e de outros órgãos. Na década de 1980 seu uso foi consagrado, tanto em terapia dupla com corticóides como em terapia tripla com a associação de azatioprina (Watson and Dark, 2012).

O tacrolimo foi desenvolvido em 1984 a partir de uma bactéria do solo, e foi usado inicialmente como terapia de resgate após episódios de rejeição com a terapia usual, sendo posteriormente aprovado como droga inicial, com menor incidência e menor gravidade de episódios de rejeição. O mecanismo de ação dos inibidores de calcineurina envolve a redução da produção de IL-2 e da expressão de seu receptor, levando a menor ativação de linfócitos T. Ambos formam um complexo protéico que inibe a atividade da calcineurina e previne a defosforilação e transcrição de IL-2, finalmente inibindo a ativação de linfócitos T. O tacrolimo liga-se à FKBP-12, e a ciclosporina liga-se à ciclofilina. A potência imunossupressora do tacrolimo é 10 a cem vezes maior que a da

ciclosporina. O metabolismo de ambos é controlado pela família do citocromo P (CYP) 450, acarretando um grande número de interações medicamentosas. Existe grande variabilidade farmacocinética entre e intraindivíduos, e a monitorização de nível sérico é necessária (Watson and Dark, 2012).

Entre os efeitos colaterais, destaca-se a nefrotoxicidade, a redução de fluxo sanguíneo renal, tremores de extremidades, neuropatia periférica, hipercalemia, acidose hiperclorêmica, diabetes, hipertensão, distúrbios gastrintestinais, crises convulsivas (Halloran, 2004; Watson and Dark, 2012).

O ácido micofenólico é um antimitótico, age como inibidor não-competitivo e reversível da inosina 5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH), interfere na síntese de guanina e interrompe o ciclo celular na interfase G1/S, impedindo a proliferação de linfócitos T e B em resposta a estímulo. É mais potente que a azatioprina, reduzindo episódios de rejeição aguda, mas menos potente que os inibidores da calcineurina e da mTOR, sendo usualmente associado a alguma dessas drogas. Os principais efeitos adversos são gastrintestinais e mielotóxicos, que geralmente regredem com a redução da dose (Halloran, 2004; Watson and Dark, 2012).

Os inibidores de mTOR são representados pelo sirolimo e o everolimo, imunossuppressores potentes que inibem o alvo da rapamicina de mamíferos (*mammalian target of rapamycin*), um complexo enzimático multiprotéico que regula o crescimento, proliferação e sobrevivência dos linfócitos. São metabolizados pelo citocromo P450, principalmente pela subfamília CYP3A4. Seu uso pode ser aditivo aos inibidores de calcineurina ou como seu substituto. A grande vantagem em relação a estas drogas seria quanto a nefrotoxicidade, e um potencial efeito antitumorigênico. Os efeitos colaterais incluem

dislipidemia, pneumonite, síndrome hemolítico-urêmica, proteinúria, edema periférico, dificuldade de cicatrização, linfocele, mucosite, anemia e distúrbios gastrintestinais (Halloran, 2004; Watson and Dark, 2012).

O belatacept foi o primeiro agente biológico usado na terapia de manutenção, aprovado em 2011 como alternativa ao uso de inibidores da calcineurina. É uma proteína de fusão específica para as moléculas coestimulatórias B7, que bloqueia o segundo sinal na ativação das células T, modulando sua resposta. Sua especificidade objetiva atingir imunossupressão eficaz sem os efeitos adversos renais, cardiovasculares e metabólicos dos inibidores de calcineurina. Demonstrou taxas de sobrevida do paciente e do enxerto equivalentes a ciclosporina, mas melhor função renal a longo prazo, apesar de um aumento nos episódios de rejeição aguda no período inicial pós-transplante (Vicenti, 2010).

Independentemente do protocolo de imunossupressão adotado, as doses e ajustes são avaliados caso a caso, e em geral pacientes com perfil imunológico de baixo risco podem ter a imunossupressão minimizada ao longo do tratamento. Os primeiros seis meses a um ano são considerados os de maior imunossupressão, período em que ocorrem a maior parte das reativações de infecções latentes e aparecimento de infecções oportunistas. A carga acumulada de imunossupressão traz os efeitos a longo prazo, como doença cardiovascular e neoplasias.

### 1.3. Tuberculose

O *Mycobacterium tuberculosis* é o agente etiológico da tuberculose. O pulmão é o órgão mais frequentemente afetado, embora em até um terço dos casos haja comprometimento de outros órgãos. A contaminação ocorre através da inalação de gotículas respiratórias de pacientes infectados, e a probabilidade de adquirir o bacilo aumenta com o tempo e a proximidade da pessoa afetada. (CDC, 2013).

Após a inalação, os bacilos alcançam o trato respiratório inferior, onde são ingeridos por macrófagos alveolares que os destroem em sua maioria, mas alguns podem se multiplicar dentro destas células e posteriormente são liberados na corrente sanguínea, atingindo diversos órgãos e tecidos. Durante a disseminação há ativação do sistema imune, com liberação de citocinas e ativação de células T. Em duas a oito semanas, macrófagos ativados cercam os bacilos e formam granulomas, que controlam a proliferação bacilar (CDC, 2013).

A maioria dos indivíduos desenvolve infecção assintomática, em que o bacilo permanece em estado quiescente, chamada tuberculose latente (TL). O risco de progressão para infecção ativa, sintomática, é de cerca de 5 a 10% ao longo da vida, dependendo das condições imunológicas do hospedeiro (OMS, 2015).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial esteja infectada com o bacilo de forma latente. Em 2013, a incidência mundial de tuberculose foi estimada em nove milhões de casos, cerca de 126 casos por 100.000 habitantes, com aproximadamente 1.5 milhão

de óbitos relacionados à doença. O número absoluto de casos incidentes vem reduzindo lentamente, em média 1,5% ao ano desde 2000, e 0,6% entre 2012 e 2013 (OMS, 2014).

O Brasil faz parte dos 22 países que concentram cerca de 80% de todos os casos de tuberculose no mundo. Juntamente com a Rússia, China, Índia e África do Sul, concentra quase 50% dos casos mundiais (OMS, 2014). Os principais fatores que contribuem para a manutenção e agravamento do problema são a persistência da pobreza e a ocorrência da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) nos grandes centros urbanos (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014).

Segundo o Ministério da Saúde (MS), em 2013 foram notificados cerca de 71 mil novos casos de tuberculose no Brasil, uma taxa de incidência de 35,4/100.000 habitantes. O Rio Grande do Sul notifica, em média, 5.000 novos casos ao ano, com uma incidência em 2013 de 43,2/100.000 habitantes, e Porto Alegre está entre as capitais com maior incidência, 99,5/100.000 habitantes (Secretaria de Vigilância em Saúde, 2014).

Indivíduos sintomáticos são a maior fonte de novas infecções. Diagnosticar e tratar correta e prontamente os casos de tuberculose pulmonar são as principais medidas para o controle da doença. Esforços devem ser realizados no sentido de encontrar precocemente o paciente e oferecer o tratamento adequado, interrompendo a cadeia de transmissão da doença (Machado e cols., 2009).

### **1.3.1. Tuberculose Latente**

Um dos componentes do programa para a eliminação da tuberculose da OMS é a identificação e tratamento da tuberculose latente (TL), que corresponde ao período entre a penetração do bacilo no organismo e o aparecimento da doença ativa. Reconhecer este momento oferece a oportunidade de adotar medidas medicamentosas visando impedir o desenvolvimento de tuberculose doença (Diretrizes da SBPT, 2009). O tratamento da TL reduz o risco de progressão para infecção ativa em 60-90% (OMS, 2015).

As pessoas com maior risco de desenvolver tuberculose são aquelas recentemente infectadas ou as que tem condições clínicas que favoreçam a progressão da infecção latente para a forma ativa, como as infectadas pelo HIV, os receptores de transplantes, e os pacientes com diabetes *mellitus*, gastrectomia, doença renal crônica, desnutrição, entre outras (Machado e cols., 2009).

#### **1.3.1.1. Diagnóstico de Tuberculose Latente**

Não existe exame padrão-ouro para o diagnóstico da TL, sendo o mesmo feito pela positividade do teste tuberculínico (TT) associado à exclusão de doença ativa (Diretrizes da SBPT, 2009). O TT consiste na inoculação intradérmica de um derivado protéico do *M. tuberculosis* para medir a resposta imune celular a estes antígenos. A aplicação e a leitura da prova tuberculínica requerem profissionais treinados, mas ainda assim podem ocorrer divergências

entre leitores experientes. A leitura é realizada 48 a 72 horas após a aplicação, sendo portanto necessárias duas visitas do paciente ao estabelecimento de saúde (Ministério da Saúde, 2011; CDC, 2013).

O tamanho da endureção cutânea do TT orienta a necessidade de tratamento da TL nos diferentes contextos epidemiológicos: nos pacientes imunossuprimidos, como aqueles com insuficiência renal crônica aguardando um transplante, considera-se a endureção maior que 5mm (Diretrizes da SBPT, 2009; CDC, 2013).

Nos últimos anos, diversos estudos tem questionado a utilização do TT como forma de diagnóstico, devido ao elevado número de falsos-positivos e falsos-negativos. A vacinação prévia com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), constituída por *Mycobacterium bovis* atenuado, bem como exposição a outras micobactérias, pode tornar o resultado falsamente positivo pela existência de antígenos em comum com o derivado protéico administrado no teste (Machado e cols., 2009; Herrera e cols., 2011). Por outro lado, o resultado pode ser falsamente negativo naqueles pacientes com imunidade deprimida, como os doentes renais crônicos, devido à anergia cutânea por redução da resposta celular T (Jazrawi e cols., 2009; BTS, 2010; Lopez de Castilla e Schluger, 2010; Herrera e cols., 2011; Morris e cols., 2012).

Neste contexto, maior atenção tem sido dispensada aos testes sorológicos para tuberculose, que medem a produção de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) em resposta a estímulos com peptídeos específicos do *Mycobacterium tuberculosis*, que não estão presentes na vacina BCG. São os chamados IGRAs (*interferon- $\gamma$  release assays*), disponíveis em duas formas comerciais: o QuantiFERON®-TB Gold In-Tube ELISA (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) e

T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec Ltd, Abingdon, UK). Ambos os testes tem maior especificidade e elevados valores preditivos positivo e negativo quando comparados ao TT (Diel e cols., 2011; Diel e cols., 2012; Morris e cols., 2012), sendo vantajosos especialmente quando utilizados em indivíduos de maior risco de desenvolver a doença (Diel e cols., 2012).

Embora já sejam recomendados pelos órgãos reguladores americanos (CDC, 2010) e europeus (NICE, 2011), nenhum dos dois testes é atualmente recomendado rotineiramente no Brasil (Ministério da Saúde, 2011). É importante lembrar que nenhum dos testes consegue diferenciar doença latente de doença ativa (Morris e cols. 2012).

### **1.3.2. Tuberculose e Transplante Renal**

Os avanços na técnica cirúrgica e na imunossupressão permitiram que países em desenvolvimento implementassem programas bem sucedidos de transplante renal, e a coexistência de imunossupressão com doenças emergentes passou a representar um desafio diagnóstico e terapêutico nesta população (Morris e cols., 2012).

O problema é que algumas doenças, incluindo a tuberculose, tem apresentação clínica não usual nos receptores de transplante, e frequentemente não são diagnosticadas ou tem o diagnóstico tardio, quando em estágio avançado (Munoz e cols., 2005). Em alguns casos o tratamento padrão não pode ser implementado ou é dificultado por interações significativas com os imunossupressores, e algumas vezes a imunossupressão deve ser reduzida para permitir o tratamento, trazendo o risco de rejeição do enxerto.

### 1.3.2.1. Fontes de Infecção

A tuberculose em receptores de transplante pode se desenvolver pela exposição a pessoas infectadas, pela reativação de um foco latente, ou por transmissão a partir do órgão transplantado (esta em menos de 5% dos pacientes) (Holty e Sista, 2009; Machado e cols., 2009). Portanto, é importante que o receptor e o potencial doador sejam submetidos a uma cuidadosa avaliação pré-transplante quanto a história prévia de tuberculose e exposição a doentes ativos, TT, sinais radiológicos de infecção prévia e tratamentos realizados anteriormente (Singh e Paterson, 1998; Soave, 2001; Aguado e cols., 2009; Jazrawi e cols., 2009; Machado e cols., 2009; Subramanian e cols., 2009; BTS, 2010; Morris e cols., 2012). Alguns autores consideram que tanto doadores quanto receptores nascidos em países de elevada prevalência sejam considerados de alto risco (Soave, 2001; BTS, 2010; Morris e cols., 2012).

A fonte mais provável de infecção após o transplante parece ser a reativação de foco latente (Aguado e cols., 2009; Holty e Sista, 2009; Machado e cols., 2009), especialmente em pacientes de alto risco vivendo em países de baixa prevalência da doença.

Em países em desenvolvimento, tanto reativação de foco latente quanto nova exposição são possíveis. No período inicial após o transplante e após tratamento de episódios de rejeição a reativação parece mais provável, e num período mais tardio uma nova contaminação parece mais plausível (Chen e cols., 2006).

A transmissão pelo enxerto é bem menos frequente, mas recentemente alguns autores tem reportado um aumento nesta forma de contágio,

possivelmente pela mudança no perfil de doadores em países de menor incidência e por maior acesso ao transplante de órgãos em regiões de elevada prevalência (Morris e cols., 2012; Coll e cols., 2013).

### **1.3.2.2. Características Clínico-Epidemiológicas**

O risco de tuberculose em receptores de transplante é estimado em 20 a 50 vezes o da população geral (Chen e cols., 2006; Machado e cols., 2009; Lopez de Castilla e Schluger, 2010), mesmo em países desenvolvidos, com mortalidade entre 20 e 40%. Uma revisão sistemática recente mostrou que a prevalência da doença na população transplantada está relacionada à prevalência local na população geral, e pode ser 83 vezes maior em áreas de baixa a média densidade (*burden*, em inglês) (Reis-Santos e cols., 2013).

A incidência real é difícil de ser estimada, visto que os dados geralmente são retrospectivos e existe variação local, mas é reportada entre 0.35% (Singh e Paterson, 1998) e 15% (John e cols., 2001; Garcia-Goez e cols., 2009; Torre-Cisneros e cols., 2009; Naqvi e cols., 2010; Canet e cols., 2011) em países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente. No Brasil, os relatos variam entre 1.71% e 5.6% (Paula e cols., 1987; Biz e cols., 2000; ; Matuck e cols., 2004; Guida e cols., 2009; Marques e cols., 2013).

Dentre os fatores de risco identificados para desenvolvimento de tuberculose ativa após o transplante estão infecção prévia por tuberculose, imunossupressão com anticorpos monoclonais ou anti-células T, tratamento de episódios de rejeição, terapia de manutenção com corticóide em doses elevadas, diabetes, hepatopatia crônica, tabagismo, desnutrição, infecções

coexistentes (micoses profundas, citomegalovirose, pneumocistose, nocardiose) e, principalmente, viver em área endêmica (John e cols., 2001; Chen e cols., 2006; Aguado e cols., 2009; Machado e cols., 2009).

Apenas 20 a 25% dos casos de tuberculose ativa em receptores de transplante ocorrem em pacientes com TT positivo (Jazrawi e cols., 2009; Subramanian e cols., 2009), e aproximadamente 60 a 80% dos casos de tuberculose após transplante apresentam TT falso-negativo (Holty e Sista, 2009). Portanto, a falta de um teste positivo não exclui a possibilidade de infecção latente ou ativa. O diagnóstico definitivo requer o isolamento do bacilo em alguma amostra de tecido ou secreção (Holty e Sista, 2009).

A tuberculose pode se apresentar de diversas maneiras em pacientes imunossuprimidos, e é necessário alto grau de suspeição para se firmar o diagnóstico. A maior parte dos casos de tuberculose ocorrem no primeiro ano após o transplante, coincidindo com a fase de maior imunossupressão (Singh e Paterson, 1998; Garcia-Gomez e cols., 2009; Torre-Cisneros e cols., 2009; Lopez de Castilla e Schluger, 2010; Naqvi e cols., 2010; Marques e cols., 2013), mas o diagnóstico pode ser firmado após diversos anos (Matuck e cols., 2004) e até décadas (Biz e cols., 2000) do transplante.

Muitos casos apresentam-se com febre e tosse, mas formas não-usuais não são incomuns. Mais da metade dos casos de tuberculose após transplante são extrapulmonares (Singh e Paterson, 1998; Garcia-Gomez e cols., 2009; Subramanian e cols., 2009; Bodro e cols., 2012), acometendo os mais diversos órgãos, como medula óssea, sistema nervoso central, sistema gastrointestinal, articulações, rins, fígado, linfonodos, baço, pleura e pele (Chen e cols., 2006; Guida e cols., 2009; Morris e cols., 2012) ou ocorrendo de forma disseminada.

O diagnóstico também deve ser considerado em pacientes que se apresentam com febre persistente, pneumonia, meningite, artrite séptica, pielonefrite, sepse, rejeição do enxerto ou aplasia medular (Holty e Sista, 2009).

### **1.3.2.3. Diagnóstico e Classificação**

A confirmação de infecção exige o isolamento da micobactéria em tecidos ou secreções através de baciloscopia ou cultura com teste de resistência antimicrobiana. A baciloscopia tem baixa sensibilidade, e as culturas podem demorar semanas até o resultado, dificultando o diagnóstico. Entretanto, o isolamento e identificação do bacilo são fundamentais para o tratamento adequado, e os testes de sensibilidade são essenciais, visto o crescente número de relatos de cepas multirresistentes (MDR-TB) e extensivamente resistentes (XDR-TB) (Aguado e cols., 2009), além da necessidade de diferenciação com micobactérias não-tuberculosas. Novos exames mais rápidos para o diagnóstico, como os testes de ampliação de ácidos nucleicos (NAAT), são recomendados pela OMS, mas não estão amplamente disponíveis (OMS, 2014).

Segundo a OMS, mesmo sem confirmação bacteriológica, um caso pode ser notificado se houver suspeita clínica (baseada na história, exames de imagem ou histologia compatíveis com tuberculose) e for instituído tratamento completo (BTS, 2010; OMS, 2014).

Os casos devem ser notificados como pulmonares sempre que houver comprometimento do parênquima pulmonar ou da árvore traqueobrônquica, inclusive doença disseminada ou acometendo outros sítios (exemplo: pulmão e

sistema nervoso central). Quando não houver acometimento pulmonar, mesmo que existam adenopatia hilar ou mediastinal e/ou derrame pleural, o caso é classificado como extrapulmonar (OMS, 2014).

### **1.3.3. Tratamento de Tuberculose Latente e Transplante Renal**

O tratamento da tuberculose latente (TL) parece efetivo em prevenir doença ativa no período precoce pós-transplante (Matuck e cols., 2004). Não há consenso quanto à melhor estratégia terapêutica, tanto em relação à droga de escolha quanto à duração do tratamento. A maior preocupação é com hepatotoxicidade, especialmente quando há doença hepática subjacente (Lopez de Castilla e Schluger, 2010; Adamu e cols., 2014), e com a aderência ao tratamento prolongado.

A Sociedade Britânica de Cirurgia Torácica (BTS, 2010) considera esquemas com seis meses de isoniazida, três meses de isoniazida com rifampicina ou quatro a seis meses de rifampicina como alternativas de tratamento adequadas para TL, embora reconheça que nenhum é totalmente efetivo. Esta sociedade não recomenda tratamento superior a seis meses, pois considera que há um benefício adicional mínimo e um aumento do risco de hepatite. Esta recomendação não é consenso, e alguns autores recomendam duração de nove (EBPG, 2002; Aguado e cols., 2009; Machado e cols., 2009; Subramanian e cols., 2009; CDC, 2013) a doze meses (Soave, 2001). Os pacientes devem receber piridoxina (vitamina B6) associada durante o uso de isoniazida devido a neurotoxicidade desta droga, agravada pelo uso de imunossupressores (Subramanian e cols., 2009).

Em países de muito elevada prevalência de tuberculose pode ser indicado o tratamento universal dos indivíduos que serão submetidos a transplante renal, considerando-se a epidemiologia local como fator de risco suficiente para esta recomendação (Naqvi e cols., 2010).

Uma revisão sistemática publicada recentemente pela Cochrane, incluindo três grandes ensaios clínicos com receptores de transplante renal, demonstrou redução significativa na incidência de tuberculose entre os indivíduos que receberam tratamento com isoniazida, concluindo que esta terapia é recomendada no primeiro ano após o transplante em países de elevada prevalência, sendo necessários mais estudos em países de prevalência mais baixa (Adamu e cols., 2014).

Outra publicação de 2010 encontrou resultados similares, mas concluiu que a evidência não teria força suficiente para indicar ou não o tratamento, sendo necessários estudos em regiões endêmicas, tentando identificar fatores de risco (Currie e cols., 2010).

Diversos estudos relatam elevada incidência de hepatotoxicidade com a isoniazida, especialmente nas primeiras oito semanas de tratamento, mas a maioria dos casos é de leve intensidade, reversível e raramente implica em descontinuação da droga (Singh e Paterson, 1998; Subramanian e cols., 2009; Adamu e cols., 2014). Este evento é mais frequente em pacientes com doença hepática viral subjacente (Singh e Paterson, 1998; Currie e cols., 2010; Adamu e cols., 2014).

A aderência ao tratamento de TL é baixa, e existe relação inversa com a duração do tratamento. Um estudo americano demonstrou que menos de 50% dos pacientes completaram o tempo estabelecido de tratamento (Horsburgh e

cols., 2010).

O melhor período para iniciar o tratamento também é motivo de discussão. Para alguns autores, deve ser iniciado quando firmado o diagnóstico (Soave, 2001; Aguado e cols., 2009; Subramanian e cols., 2009;), tanto para receptor quanto para doador vivo, de forma a evitar a interação com os imunossupressores. Quando possível, recomenda-se postergar o transplante até o final do tratamento. Por outro lado, o tempo na lista de espera pode ser bastante longo, e o efeito protetor do tratamento pode não persistir até a época do transplante (Currie e cols., 2010), motivo pelo qual se recomendaria iniciar a terapia depois do primeiro mês, quando a função renal e a dose dos imunossupressores estiverem adequadas (Subramanian e cols., 2009; Canet e cols., 2011).

#### **1.3.4. Tratamento de Tuberculose Ativa no Transplante Renal**

As dificuldades no tratamento de tuberculose ativa após o transplante incluem hepatotoxicidade, interações medicamentosas aumentando o risco de rejeição e o crescente número de cepas resistentes de *M. tuberculosis*.

O tratamento atualmente recomendado é o mesmo da população geral, e consiste em dois meses de terapia quádrupla (isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol) seguidos de pelo menos quatro meses de isoniazida e rifampicina (EBPG, 2002). Alguns autores, entretanto, recomendam tratamento prolongado, alegando que a erradicação do bacilo é mais demorada em pacientes imunossuprimidos (Chen e cols., 2006; Holty e Sista, 2009), especialmente quando regimes alternativos são utilizados (Subramanian e

cols., 2009). Um estudo conseguiu demonstrar que só houve recorrência da doença em pacientes que receberam tratamento por tempo inferior a nove meses (Chen e cols., 2006).

As três principais drogas (rifampicina, isoniazida e pirazinamida) tem potencial hepatotóxico, sendo mandatória a monitorização das enzimas hepáticas. A suspensão das drogas só é recomendada se houver elevação das mesmas acima de cinco vezes o valor de referência, ou acima de três vezes com sintomas. A reintrodução das drogas ou a troca de terapia deve ser orientada por especialista (Ministério da Saúde, 2011).

O etambutol pode causar neurite óptica, rara em doses usuais e reversível quando prontamente identificada, se suspensa a droga (Ministério da Saúde, 2011).

Outro aspecto é que algumas das drogas utilizadas são excretadas pelos rins, como a pirazinamida e o etambutol, e necessitam ajuste de dose quando a depuração de creatinina é inferior a  $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , implicando em separação das drogas, que usualmente são combinadas em um único comprimido para facilitar a aderência.

Quanto às interações medicamentosas, a mais significativa ocorre com a rifampicina, que é potente indutor das enzimas microssomais do citocromo P450, responsáveis pelo metabolismo de ciclosporina, tacrolimo, sirolimo e everolimo, reduzindo seus níveis séricos e aumentando o risco de rejeição (Aguado e cols., 2009; Subramanian e cols., 2009; BTS, 2010). A concentração deve ser monitorizada com frequência, e pode ser necessário ajuste nas quantidades e frequência das tomadas (Subramanian e cols., 2009). A dose de micofenolato também pode necessitar de ajustes, e o corticóide deve ser

dobrado durante o uso de rifampicina (BTS, 2010). Mesmo com monitorização e níveis séricos adequados de imunossupressão os episódios de rejeição são mais frequentes que em pacientes sem tuberculose (Aguado e cols., 1997; Singh e Paterson, 1998; Guida e cols., 2009), muitas vezes levando à perda do enxerto.

Atualmente, a emergência de cepas multirresistentes (MDR-TB, definida como resistência a rifampicina e isoniazida) e extensivamente resistentes (XDR-TB, resistentes a drogas de segunda linha) tem trazido preocupação, pois requer tratamentos prolongados com múltiplas drogas, com efeitos colaterais adicionais, baixas taxas de sucesso e elevada mortalidade (OMS, 2014). No entanto, existem poucos casos relatados em receptores de órgãos sólidos (Holty e Sista, 2009).

As recomendações quanto ao tratamento podem variar de acordo com perfis de resistência, devendo-se seguir as diretrizes locais.

### **1.3.5. Impacto da Tuberculose no Transplante Renal**

A mortalidade é mais elevada quando comparada com receptores de transplante que não desenvolvem tuberculose, variando entre 15% (Garcia-Gomez e cols., 2009; Lopez de Castilla e Schluger, 2010) e 40% (Singh e Paterson, 1998; John e cols., 2001; Matuck e cols., 2004; Bodro e cols., 2012), e pode ser até 100 vezes superior à mortalidade na população geral (Lopez de Castilla e Schluger, 2010).

A taxa de perda de função do enxerto também é mais elevada em pacientes que desenvolvem tuberculose, sendo superior a 25% (Aguado e

cols., 1997; Ram e cols., 2007).

Segundo o registro anual da OPTN (do inglês, *Organ Procurement and Transplant Network*) em 2012, a sobrevida do enxerto renal de doador falecido foi de 73% em cinco anos.

#### 1.4. Referencias Bibliográficas

2012 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI.

Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD008597. doi: 10.1002/14651858.CD008597.pub 2.

Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufí G, *et al.* Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997;63(9):1278-1286.

Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, Benito N, Meije Y, Doblas A, *et al.* Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009;48(9):1276-1284.

Biz E, Pereira CAP, Moura LAR, Sesso R, Vaz MLS, 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;42(4):225-230.

Bodro M, Sabé N, Santín M, Cruzado JM, Lladó L, González-Costello J, *et al.* Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2012;44(9):2686-2689.

BTS Guideline Group on Behalf of The British Thoracic Society Standards of Care Committee and Joint Tuberculosis Committee. Guidelines for the prevention and management of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010;65(6):557-570.

Bunnapradist S, Danovitch GM. Core Curriculum in Nephrology: Evaluation of adult kidney transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 2007;50(5):890-898.

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;26(11):3773-3778.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. United States, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-5):1-25.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. 6th ed. United States, 2013. Disponível em:  
<http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/default.htm>

Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. *Mycobacterium tuberculosis* infection following renal transplantation in Taiwan. Transpl Infect Dis 2006;8(3):148-156.

Coll E, Torre-Cisneros J, Calvo R, Garrido G, Matesanz R. Incidence of tuberculosis in deceased-organ donors and transmission risk to recipients in Spain. Transplantation 2013;96(2):205-210.

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

Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, *et al.* Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011;37(1):88-99.

Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for predicting progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. Chest 2012;142(1):63-75.

Diretrizes da SBPT. III Diretrizes para tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-1048.

EBPG Expert Group in Renal Transplantation. European Best Practice Guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant 2002;17(Suppl 4):39-43.

García-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;41(6):2268-2270.

Guida JPS, Rosane DB, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Resende MR, Mazzali M. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. Transplant Proc 2009;41(3):883-884.

Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004;351(26):2715-2729.

Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(8):1031-1037.

Holty JEC, Sista RR. *Mycobacterium tuberculosis* infection in transplant recipients: early diagnosis and treatment of resistant tuberculosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14(6):613-618.

Horsburgh Jr CR, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, *et al.* Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010;137(2):401-409.

Jazrawi A, Jones M, Kfoury AG, Fisher PW, Gilbert EM, Bader F, *et al.* Tuberculosis in a solid-organ transplant recipient: modern-day implications. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(2):191-193.

John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001;60(3):1148-1153.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Inter Suppl* 2013;3:1-150.

Knight SR. Steroids. In: Morris P, Knechtle S, editors. *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. 7th ed. Saunders, 2013. p. 216-230.

Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010;12(2):106-112.

Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, Souza MP, *et al.* Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop* 2009;51(6):309-324.

Marques IDB, Azevedo LS, Pierrotti LC, Caires RA, Sato VAH, Carmo LPF, *et al.* Clinical features and outcomes of tuberculosis in kidney transplant recipients in Brazil: a report of the last decade. *Clin Transplant* 2013;27(2):E169-E176.

Matuck TA, Brasil P, Alvarenga MFAC, Morgado L, Rels MD, da Costa ACP, *et al.* Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004;36(4):905-906.

Ministério da Saúde – Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 2011. Disponível em:

[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_recomendacoes\\_controle\\_tuberculose\\_brasil.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf)

Morris MI, Daly JS, Blumberg E, Kumar D, Sester M, Schluger N, *et al.* Meeting report. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012;12(9):2288-2300.

Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):581-587.

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;25(2):634-637.

NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE Guideline 117. Disponível em [www.nice.org.uk/guidance/CG117](http://www.nice.org.uk/guidance/CG117).

OMS – Organização Mundial de Saúde. Global Tuberculosis Report 2014. Disponível em <http://www.who.int/tb>.

OMS – Organização Mundial de Saúde. The End TB Strategy. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva, 2015. Disponível em <http://www.who.int/tb>.

Paula FJ, Azevedo LS, Saldanha LB, Ianhez LE, Sabbaga E. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987;29(5):268-275.

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

RBT – Registro Brasileiro de Transplantes 2013. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2006-2013). Ano XIX num 4. Disponível em [http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial\(1\).pdf](http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2013/rbt2013-parcial(1).pdf)

Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel ELN. Tuberculosis prevalence in renal transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *J Bras Nefrol* 2013;35(3):206-213.

Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - O controle da tuberculose no Brasil: avanços, inovações e desafios. Vol 45, n2. Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos>. Acesso em outubro de 2014.

Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*

1998;27(5):1266-1277.

Soave R. Prophylaxis strategies for solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):S26-S31.

Subramanian A, Dorman S, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Mycobacterium tuberculosis* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 4):S57-S62.

Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, *et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011;11(10):2093-2109.

Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, Juan RS, 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;48(12):1657-1665.

United States Renal Data System, 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014.

Vicenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, *et al.* A phase III study of Belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study). *Am J Transpl* 2010;10(3):535-546.

Watson CJE, Dark JH. Organ transplantation: historical perspective and current practice. *Br J Anaesth* 2012;108(S1):i29-i42.

Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-1730.

## **2. Objetivos:**

Avaliar a taxa de incidência e a incidência cumulativa de tuberculose em uma amostra de pacientes submetidos a transplante renal na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012, com acompanhamento até julho de 2014.

### **2.1. Objetivos Secundários:**

Avaliar a incidência de tuberculose ativa entre os receptores de transplante renal que receberam tratamento para tuberculose latente;

Identificar as formas de apresentação da tuberculose nos receptores de transplante renal;

Identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento de tuberculose após transplante renal, como características clínico-demográficas do receptor, resultado de exames antes do transplante (teste tuberculínico, radiografia de tórax), protocolo imunossupressor utilizado, história prévia de tuberculose, dados referentes ao doador.

Avaliar o impacto da tuberculose ativa na sobrevida do pacientes e do enxerto renal.

**3. Artigo científico redigido em inglês**

**EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS AFTER KIDNEY  
TRANSPLANTATION IN A DEVELOPING COUNTRY**

**TB in a Brazilian Transplant Center**

G. Meinerz<sup>1,2</sup>, C.K. da Silva<sup>1,2</sup>, E. Keitel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Nephrology and Kidney Transplantation, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Post Graduation Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

A ser submetido à Transplant Infectious Disease

## Abstract

*Introduction:* Tuberculosis is a great challenge in kidney transplantation, with elevated morbidity and mortality. In the present study, we evaluated the incidence of tuberculosis after kidney transplantation in our Center, its presenting forms and risk factors and the impact on patient and graft survival.

*Methods:* retrospective analyses of a cohort of kidney transplant recipients from 2000 to 2012, with follow-up until July 2014. *Results:* there were 1737 kidney transplant patients included in the analyses, mostly Caucasian males, and 60 cases of active tuberculosis, a cumulative incidence of 5%. The incidence rate of tuberculosis after transplant was 589.4 cases/100.000 patient-years. Median time to diagnosis was 13.4 months. Forty percent of the cases occurred in the first year after transplantation. There were no significant differences in clinical and epidemiological characteristics between patients that did or did not develop tuberculosis, except that new onset diabetes was significantly associated with active disease ( $p = 0.018$ ). The presenting forms of tuberculosis were pulmonary in 47 cases and extrapulmonary in 13 cases. Two patients that received latent tuberculosis treatment developed active disease. Recipients that developed tuberculosis after kidney transplantation had a significant reduction in patient and graft survival (74% vs. 90.2% in five years for patient survival, log rank  $p = 0.001$ , HR 2.45, CI 95% 1.45-4.15,  $p = 0.001$ ; and 58.6% vs. 80.2% in five years for graft survival, log rank  $p < 0.0001$ , HR 1.91, CI 95% 1.32-2.76,  $p = 0.001$ ). One third of the patients that developed tuberculosis died or lost their grafts in the first six months after diagnosis, 38.8% of them with disseminated disease. Disseminated disease was significantly associated with mortality

compared to localized disease (41.8% vs. 9.7%  $p = 0.035$ ). *Conclusion:* tuberculosis continues to be a great challenge in kidney transplantation, especially in developing countries, with significant impact on patient and graft survival.

Key words: kidney transplant, tuberculosis, latent tuberculosis, mortality.

## **Introduction**

Kidney transplant is the treatment of choice for chronic kidney disease, improving quality of life and long-term survival (1,2). In the last few decades, the advances in surgical techniques and immunosuppression allowed developing countries to establish successful transplant programs, and the coexistence with emerging diseases began to appear as a diagnostic and therapeutic challenge (3).

Tuberculosis is a major public health issue, and despite global efforts to control it, it still affects billions of people worldwide, with elevated mortality rates. Brazil, alongside Russia, India, China and South Africa, comprises almost 50% of the tuberculosis cases in the world (4). In some Brazilian regions there is an uncontrolled epidemic, as is the case of Porto Alegre, a southern state capital, that registers over two thousand cases each year, with incidence rates over 100 cases/100.000 inhabitants (5,6).

Kidney transplant recipients have an increased risk of developing tuberculosis. A recent systematic review showed that the prevalence of post

transplant tuberculosis is related to that of the general population, and can be 83 times higher in low-to-medium burden areas (7).

Some risk factors that had been associated with active disease after transplantation are prior history of tuberculosis, immunosuppression with monoclonal or anti-T lymphocyte antibodies, treatment of rejection episodes, maintenance therapy with elevated doses of steroids, chronic diseases like diabetes mellitus and chronic liver disease, coexisting infections like profound mycoses and cytomegalovirus, smoking, malnutrition and living in an endemic area (8,9,10,11).

Diagnosis can be delayed by scarce symptoms and atypical presentation, and treatment can be complicated by the interactions of immunosuppressive and antituberculous drugs.

The aims of this study were to estimate the incidence rate of tuberculosis and its cumulative incidence in a cohort of adult kidney transplant recipients, identify its presenting forms and risk factors and evaluate the impact on patient and graft survival.

## **Patients and Methods**

We retrospectively evaluated a cohort of adult recipients of kidney or combined kidney and pancreas transplants between January, 2000 and December, 2012 at Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), with follow-up until July, 2014. We excluded from the analysis recipients of other solid organs transplants combined with kidney and those with a follow-up shorter than one month. The study was approved by the local Ethical Committee.

The definition of tuberculosis infection followed the World Health Organization (WHO) criteria: identification of the bacilli in a biological specimen by smear microscopy and/or culture, or a clinically diagnosed case when it does not meet bacteriological confirmation but has suggestive alterations in imaging studies or biopsies that are enough to indicate treatment. The cases were classified as pulmonary when there was lung or tracheobronchial tree involvement, including the disseminated forms, and extrapulmonary when exclusively affected other sites (4).

Data collected for the analysis included clinical and demographic characteristics, immunosuppressive treatment, prior tuberculosis history, latent tuberculosis diagnosis and treatment, presenting forms of active tuberculosis and diagnostic methods, time from transplantation to diagnosis.

Statistical analysis: quantitative variables are presented as medians and minimum-maximum and compared using non-parametric tests. Qualitative variables are presented as numbers and percentages and compared using Fisher's exact test. All tests were two sided, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Graft and patient survival were analyzed using Kaplan-Meier method, and significant values were determined by log rank test. To estimate the survival difference magnitude we used Cox proportional hazards model, with confidence interval (CI) 95%. Patients were censored at death or loss of follow-up. Graft loss was defined as return to dialysis, new transplantation or death with a functioning graft. All the analyses were made with SPSS version 20.

## Results

There were 2302 kidney transplants in the study period. We excluded from the analysis 565 patients: 384 pediatric transplants, 49 recipients of other solid organs except pancreas (45 liver, one lung, three heart transplant recipients), 125 never functioning grafts or with graft loss within the first month, and seven patients with no follow-up.

The clinical and demographic characteristics of the 1737 evaluated patients are presented in Table 1.

The patients were mostly Caucasian males, with a median age of 44 years, submitted to their first isolated kidney transplant from a deceased donor.

Median post-transplant follow-up was 63.2 (1.2 - 174.8) months.

There were 60 cases of active tuberculosis in the study period, in a median of 13.4 (1 - 121.3) months after transplantation, representing a cumulative incidence of 3.5% in five years, and an overall cumulative incidence of 5% (Graphic 1). Fourteen cases were detected in the first six months after transplantation, additional ten cases by the end of the first year (40% in the first 12 months), and 36 cases were diagnosed in a later period, nine of them after five years of follow-up.

The incidence rate of tuberculosis after transplantation was 589.4 cases/100.000 patient-years.

There was no statistical difference between patients that did or did not develop tuberculosis after transplantation regarding clinical and demographic baseline characteristics, immunosuppressive therapies, donor's and/or recipient's tuberculosis history and tuberculin test (TT) positivity, and latent tuberculosis treatment.

New onset diabetes after transplantation (NODAT) was associated with active tuberculosis post transplant ( $p = 0.018$ ).

Tuberculosis presented as pulmonary disease in 47 cases (78.3%), including 17 disseminated forms (28.3%), and extrapulmonary disease in 13 patients (21.6%) (2 lymph nodes, 3 renal, 2 pleural, 2 central nervous system, 1 parotid gland, 2 peritoneal, 1 osteoarticular).

Thirty-nine cases had positive bacilloscopy, 15 of them in sputum, 12 in bronchoalveolar lavage (BAL), one in a urine sample, and 11 in tissue biopsies (four in lung, two in liver, one in parotid gland, one in lymph node, one in bone marrow, one in peritoneum and one in the kidney graft). Confirmatory culture was obtained in thirteen of these cases. Twenty-one cases had negative bacilloscopy, four of them confirmed through culture (two in BAL, one in articular fluid and one in pulmonary biopsy), six diagnoses were based on imaging results (miliary pattern), two on liquoric analyses, and nine on tissue biopsy patterns (3 pulmonary, 1 hepatic, 2 pleural, 1 lymph node, 1 kidney graft, 1 peritoneum). PCR was positive in four cases, all of them with positive cultures.

Ten (16.6%) patients had rejection episodes in the year prior to tuberculosis diagnosis, 9 of them treated with high dose steroids and one with thymoglobulin. One patient was submitted to plasmapheresis sessions with intravenous immunoglobulin for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis in the kidney graft three months before developing disseminated disease.

One patient had diagnosis of HIV six months before pleural tuberculosis.

Two hundred and seventeen patients fulfilled criteria for latent tuberculosis treatment (70 for prior history, 124 for positive tuberculin test, 45 for donor characteristics, and 22 had two or more reasons), and 135 had documented use of isoniazide (59.4%). From the 60 patients that developed tuberculosis, nine had latent tuberculosis treatment indication (two for prior history and seven for positive tuberculin test), and two had documented treatment. From 135 patients that received latent tuberculosis treatment, two developed active disease (1.4%). From the 82 patients that fulfilled criteria for latent tuberculosis treatment and did not receive it, seven developed tuberculosis (8.5%).

None of the donors had known tuberculosis history. Two patients that received organs from the same donor developed disseminated tuberculosis in the first month after transplantation, presumably donor derived (3.3%).

Tuberculosis treatment was based on triple therapy in the early study years, then 24 patients received rifampicin, isoniazide and pyrazinamide, and 34 received quadruple therapy with ethambutol, adjusted for kidney function. Two patients had *post mortem* diagnostic confirmation, and therefore did not receive treatment.

Three patients developed recurrent tuberculosis infection during follow-up, one of them lost graft function after the second episode. All recurrent cases had confirmatory cultures.

Recipients that developed tuberculosis after kidney transplantation had a significant reduction in patient and graft survival (74% vs. 90.2% in five years for patient survival, log rank  $p = 0.001$ , HR 2.45, CI 95% 1.45-4.15,  $p = 0.001$ ; and 58.6% vs. 80.2% in five years for graft survival, log rank  $p < 0.0001$ , HR 1.91,

CI 95% 1.32-2.76,  $p = 0.001$ ). These data are shown in Graphics 2 and 3, respectively.

The outcomes of the 60 tuberculosis cases were 15 (25%) deaths, 13 (21.6%) patients returning to dialysis, 2 (3.3%) patients lost at follow-up and 30 (50%) patients alive with functioning grafts by the end of the study period. From the 15 deaths, ten (66.6%) occurred within 6 months of the diagnosis, six of them with disseminated disease (40%). From the 13 graft losses, 8 (61.5%) occurred within 6 months of diagnosis, one of them had disseminated disease (7.6%). Overall, one third of the patients that developed tuberculosis died or lost their grafts in the first six months after diagnosis, 38.8% of them with disseminated disease. Disseminated disease was associated with higher mortality in six months compared to localized disease (41.8% vs. 9.7%  $p = 0.035$ ).

## **Discussion**

The risk of developing tuberculosis after kidney transplantation is estimated to be 20 to 50 times greater than the general population (8,9,12), even in developed countries.

The actual incidence is difficult to estimate, since most studies are retrospective and there is local variation, but it has been reported to range between 0.35% (13-15) and 15% (10,16,17) in developed and developing countries, respectively.

Our study found a 5% cumulative incidence of tuberculosis after kidney transplantation, similar to other Brazilian reports (1.71% to 5.6%) (18-22), and an incidence rate of 589.4 cases/100.000 patient-years, almost six times the

general population incidence in Porto Alegre (about 100 cases/100.000 inhabitants).

Median time from transplantation to diagnosis was 13.4 (1-121) months, and more than half of the cases occurred after the first year post transplantation. Both results occurred later than in other studies, in which most cases were diagnosed within the first 12 months of follow-up (12-17,20,22), coinciding with stronger immunosuppressive treatment. As in our study, some cases have been reported after many years (21) and even decades after transplantation (18).

Among the risk factors associated with active disease after transplantation cited before, the only one found in our study was new onset diabetes after transplantation ( $p = 0.018$ ). Our immunosuppressive protocol does not contemplate steroid minimization/avoidance, except in selected cases. Our center is located in a high burden area for tuberculosis, and maybe that is the most important risk factor for our population.

Tuberculosis can present itself in various manners, and a high degree of suspicion is needed to confirm diagnosis. Our cases presented as pulmonary disease in the majority of patients (78.3%), and in one third of them there was disseminated disease. Extrapulmonary disease occurred in 28.3% of the cases. The frequency of pulmonary and disseminated disease is consistent with other reports (12-15), although some authors found a higher proportion of extrapulmonary disease (13,16,23,24).

Confirmatory cultures were obtained in 17 cases (28.3%), a low rate despite invasive procedures and extensive laboratory testing. One could argue that some of our cases may have been due to nontuberculous mycobacteria

(NTM), which are becoming more expressive worldwide, but are still uncommon. In Brazil, NTM cases were reported associated to outbreaks in surgical sites (25,26) and in isolated cases from reference diagnostic centers (27).

The American Thoracic Society (ATS) (28) recommends that NTM evaluation should include chest imaging studies, sputum specimen analysis for acid-fast bacilli and exclusion of other disorders, such as tuberculosis. Pulmonary NTM is uncommon in recipients of solid organ transplants except lung, and disseminated disease is very rare in any form of immunosuppression except advanced HIV infection, although it has been reported in kidney transplant recipients (28-30). Considering that tuberculosis is endemic in our country, the probability that the cases are in fact tuberculosis is more likely.

Latent tuberculosis diagnosis is based on the positivity of a test (TT or interferon-gama release assays - IGRAs) in the absence of signs or symptoms of active infection. In Brazil, TT is the recommended test, but its distribution is not uniform, and currently the purified protein is unavailable. IGRAs are still expensive and not available in the Public Health System, and some patients that are entering the kidney transplant list won't be able to complete this part of the evaluation.

Latent tuberculosis treatment was effective in preventing active disease, since it occurred in two (1.4%) of the patients that received treatment, and in both cases the compliance was questionable. From 82 patients that had indication for treatment and did not received it, seven developed active disease (8.5%). Singh et al. reported no cases of active tuberculosis amongst patients