

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

Roberto Schuhmacher Neto

**Achados tomográficos da
tuberculose pulmonar em pacientes
submetidos a transplante hepático**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2016**

Roberto Schuhmacher Neto

**Achados tomográficos da
tuberculose pulmonar em pacientes
submetidos a transplante hepático**

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: Dr. Bruno Hochegger

**Porto Alegre
2016**

Catálogo na Publicação

Schuhmacher Neto, Roberto

Achados tomográficos da tuberculose pulmonar em
pacientes submetidos a transplante hepático / Roberto
Schuhmacher Neto. -- 2016.

45 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Patologia, 2016.

Orientador(a): Bruno Hochhegger.

1. tuberculose. 2. tomografia computadorizada. 3.
transplante de fígado. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

A Deus, à minha esposa Rafaela, meus pais Aldo e Isabela e meus irmãos Rodrigo e Fábio, minha razão e motivação em tudo que faço.

Ao meu orientador e professor, Dr. Bruno Hochegger.

Sumário

1. Introdução	7
1.1. Aspectos da tuberculose pulmonar	7
1.2. Fatores de risco, transmissão e fisiopatologia da doença em síntese	7
1.3. Tuberculose pulmonar nos exames de imagem.	9
1.4. Manifestações tomográficas da tuberculose pulmonar em pacientes transplantados.	9
1.5. Referências bibliográficas	11
2. Objetivos	12
3. Artigo científico redigido em inglês	13
4. Considerações finais	27
5. Anexos	28

Lista de abreviaturas utilizadas

TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução

Tb: Tuberculose

HRCT: High Resolution Computed Tomography

Resumo da Dissertação

Introdução:

A tuberculose (Tb) pulmonar é uma doença que merece destaque por sua alta incidência e morbimortalidade na população mundial, especialmente na população brasileira. O diagnóstico acurado da Tb é muitas vezes um desafio em pacientes submetidos a transplante hepático devido a sua apresentação clínica muitas vezes atípica e a falta de conhecimento das manifestações mais comuns nos exames de imagem.

Objetivos:

O objetivo deste estudo foi avaliar os achados de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em pacientes submetidos a transplante hepático com diagnóstico de tuberculose pulmonar. Foram avaliados ainda os segmentos pulmonares mais acometidos para cada padrão tomográfico encontrado.

Material e Métodos:

Foram revisados os achados de TCAR de 19 pacientes submetidos a transplante hepático diagnosticados com tuberculose pulmonar. Os pacientes incluídos foram onze homens e oito mulheres, com idade entre 23 e 65 anos e média de 57 anos. O diagnóstico foi estabelecido através da detecção do *Mycobacterium tuberculosis* em lavado broncoalveolar, escarro ou biópsia. As TCAR foram revisadas de forma independente por dois observadores que chegaram a uma decisão consensual. Os padrões tomográficos foram classificados como 1. Nódulos miliares; 2. Escavação e nódulos centrolobulares arborescentes; 3. Atenuação em vidro fosco e consolidação; e 4. Linfadenomegalia mediastinal.

Resultados:

O tempo entre o transplante e o diagnóstico de tuberculose pulmonar variou de 7 a 153 dias, com uma média de 79 dias. O padrão principal à TCAR foi o de escavação e nódulos centrolobulares arborescentes (79%), seguido de linfadenomegalia mediastinal (10,4%), atenuação em vidro fosco e consolidação (5,2%) e nódulos miliares (5,2%). Nenhum dos pacientes apresentou derrame pleural. A escavação e os nódulos centrolobulares arborescentes tiveram predominância nos lobos superiores, e as opacidades com atenuação em vidro fosco e consolidação tiveram predominância na língula e lobo médio.

Conclusão:

O principal padrão de TCAR na tuberculose pulmonar em pacientes submetidos a transplante hepático foi escavação e nódulos centrolobulares arborescentes.

1. Introdução

A tuberculose pulmonar é uma doença que merece destaque por sua alta morbimortalidade e alta incidência na população mundial, especialmente na população brasileira.

1.1. Aspectos da tuberculose pulmonar

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (2016), esta doença atinge homens e mulheres na proporção de aproximadamente 1,6:1, tem uma incidência mundial de 10,4 milhões de casos novos, com 1,8 milhões de mortes no ano de 2015.

O Brasil tem uma incidência de 84 mil casos novos por ano, figurando entre os 20 países com maiores taxas de tuberculose no mundo e configurando um importante problema de saúde pública em nosso país.

1.2. Fatores de risco, transmissão e fisiopatologia da doença em síntese

Os pacientes expostos a aglomerados populacionais, com baixo nível socioeconômico, ou com algum grau de imunossupressão estão mais suscetíveis a desenvolver a tuberculose, destacando-se pacientes com estados de má nutrição, etilistas, portadores de doenças pulmonares crônicas, diabetes melito, insuficiência renal crônica, doenças linfoproliferativas e portadores do HIV (Narasimhan e cols., 2013).

Conforme dados do CDC - Centers for Disease Control and Prevention (2016) a tuberculose se inicia pela inalação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, através da expectoração de gotículas contaminadas por pessoas com tuberculose, que podem ficar suspensas por horas no ar de um determinado ambiente. A infecção se dá quando estas gotículas contendo o bacilo atravessam o trato respiratório do paciente e atingem os alvéolos pulmonares.

Uma vez infectados os pacientes podem ter a infecção controlada pelo seu sistema imune dentro de algumas semanas, com a formação de granulomas, o que acontece em aproximadamente 95% das vezes, sendo considerados pacientes com infecção latente pela tuberculose (CDC 2016).

A doença tuberculose propriamente dita ocorre quando a infecção não é contida inicialmente pelo sistema imunológico do paciente, que é a chamada tuberculose primária e representa uma minoria dos casos, ou mais comumente quando o sistema imune falha em manter a infecção no estado latente, resultando na chamada tuberculose pós primária (CDC 2016).

Quando esses bacilos da tuberculose rompem a barreira imunológica do paciente, eles podem formar consolidações, ou granulomas que podem se comunicar com a via aérea, formando uma lesão nodular com escavação central e posterior disseminação da doença através de brônquios e bronquíolos para outros segmentos pulmonares. A disseminação dos bacilos pode ocorrer ainda para os vasos sanguíneos, linfonodos adjacentes e pleura (Burrill e cols., 2007).

1.3. Manifestações da tuberculose pulmonar nos exames de imagem

A fisiopatologia da doença se traduz nos exames de imagem, podendo-se inferir a forma de disseminação da tuberculose com base nos principais achados radiográficos ou tomográficos (Burrill e cols., 2007).

Os principais achados de imagem da tuberculose são divididos didaticamente em cinco padrões mais comuns de acometimento pulmonar: a) lesão nodular escavada com nódulos centrolobulares arborescentes; b) nódulos miliares; c) consolidação ou atenuação em vidro fosco; d) adenomegalia mediastinal; e) derrame pleural (Burrill e cols., 2007).

Pacientes imunocompetentes com tuberculose geralmente se apresentam tomograficamente com o padrão de lesão nodular escavada nos lobos superiores ou segmentos superiores dos lobos inferiores, associada a nódulos centrolobulares arborescentes, refletindo a comunicação da lesão granulomatosa com a via aérea e disseminação endobrônquica (Andreu e cols., 2004; Leung, 1999).

1.4. Manifestações tomográficas da tuberculose pulmonar em pacientes transplantados

Estudos demonstram que os pacientes severamente imunossuprimidos tendem a apresentar um padrão tomográfico diferente dos imunocompetentes, com predomínio de padrão miliar ou disseminado (Leung e cols., 1996).

Existem poucos estudos na literatura que avaliam as manifestações de imagem da tuberculose pulmonar nos pacientes submetidos a transplantes de

órgãos sólidos, não havendo um consenso sobre qual o padrão mais comum de acometimento pulmonar por essa doença nestes pacientes, sobretudo no que diz respeito aos pacientes submetidos a transplante hepático.

1.5. Referências Bibliográficas

Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2004;51(2):139–149.

Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics.* 2007;27:1255–1273.

CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis Disponível em: www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter2.pdf. Acessado em 19 de novembro de 2016.

Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the essentials. *Radiology.* 1999;210:307–322.

Leung AN, Brauner MW, Gamsu G, Mlika-Cabanne N, Ben Romdhane H, Carette MF *et al.* Pulmonary tuberculosis: comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. *Radiology.* 1996;198:687–691.

Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulm Med.* 2013;2013:828-839.

World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Disponível em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_main_text.pdf?ua=1/. Acessado em 19 de novembro de 2016.

2. Objetivos

Face à apresentação clínica variável da tuberculose em pacientes imunossuprimidos e à carência de informações na literatura a respeito das manifestações tomográficas da tuberculose pulmonar em pacientes submetidos a transplante hepático, os objetivos principais desta pesquisa foram:

- a) Avaliar os achados de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) em pacientes submetidos a transplante hepático com diagnóstico de tuberculose pulmonar.

- b) Avaliar os segmentos pulmonares mais acometidos, para cada achado tomográfico da tuberculose pulmonar.

3. Artigo científico redigido em inglês

“High-resolution computed tomography findings of pulmonary tuberculosis in liver transplant patients”

Roberto Schuhmacher Neto

Irai Luis Giacomelli

Carlos Schuller Nin

Alessandro Comarú Pasqualotto

José da Silva Moreira

Klaus Loureiro Irion

Edson Marchiori

Bruno Hochegger

Enviado para publicação na Revista “Clinical Radiology”

Introduction

Pulmonary infections are clearly a relevant cause of morbidity and mortality among solid organ transplant recipients. The incidence of tuberculosis (Tb) infection in transplant recipients are at least 20 times greater than the general population, in low endemicity areas.^{1,2} In 2013, [Eyüboğlu et al.](#)³ report an evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients, based on 12 years review and found out that tuberculosis (Tb) was the most frequent agent involved in an endemic area, responding for 6% of these infections.

Most transplanted patients infected with Tb manifest clinical pulmonary Tb, and symptoms such as fever, night sweats and constitutional symptoms occur frequently, but the immunocompromised state can alleviate the symptoms and generate a wide range of differential diagnosis delaying the definitive diagnosis. High-resolution computed tomography (HRCT) is the imaging technique of choice for evaluation of patients with suspected pulmonary Tb and usually provides the first clue to the diagnosis of this disease. A range of radiographic manifestations including focal infiltrates, miliary pattern, nodules, pleural effusions, diffuse interstitial infiltrates, and cavitory disease has been described.^{2,4,5}

There are few reports of HRCT findings in patients with pulmonary Tb infection after liver transplantation. The aim of this study was to describe the HRCT patterns in liver transplanted patients with pulmonary Tb.

Materials and Methods

The study was approved by our institutional review board. This retrospective study reviewed data from all liver transplant recipients with pulmonary Tb treated in three Brazilian hospitals, between January 2005 and January 2015. All patients were submitted to tuberculin skin test before the transplant and treated for latent Tb infection

if it was more than 5mm. The inclusion criteria for patients were positive mycobacterium Tb culture from sputum, bronchoalveolar lavage or lung biopsy and performed HRCT scan. In our study at least one culture of mycobacterium tuberculosis was positive for all patients and only 4 had smear negative pulmonary Tb. The sample comprised 19 patients diagnosed with pulmonary Tb infection from 1853 liver transplantated patients, 12 men and 7 women, with a mean age of 57 (range 23-65) years.

The technical parameters included inspiratory volumetric acquisition with 1 mm collimation at 1-mm increments using a high-spatial-frequency reconstruction algorithm. Images were obtained with mediastinal (width, 350–450 HU; level, 20–40 HU) and parenchymal (width, 1200–1600 HU; level, –500 to –700 HU) window settings. Reconstructions were performed in the axial and coronal planes.

Two chest radiologists with more than 10 years of experience independently assessed HRCT scans. After the two radiologists had conducted independent analyses, the images were reviewed together with a third chest radiologist (with >40 years of experience) to reach a final consensus decision. For each patient, reviewers identified one of predominant HRCT patterns: 1. Miliary nodules; 2. Cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules; 3. ground-glass attenuation and consolidation and 4. Mediastinal lymph node enlargement.

A nodule was defined as a rounded or irregular opacity that was well or poorly defined and ≤ 3 cm in diameter. Nodules were classified as small (diameter < 10 mm) or large (diameter > 10 mm). Mediastinal and hilar lymph nodes range in size from sub-HRCT resolution to 12 mm. Somewhat thresholds for the upper limit of normal of 1.0 cm in short-axis diameter for mediastinal nodes has been used as a threshold to lymphadenomegaly.^{5,6} A cavity was defined as gas-filled space, seen as a lucency or low-attenuation area, within pulmonary consolidation, a mass, or a nodule. The tree-in-bud pattern refers to centrilobular branching structures that resemble a budding tree. Ground-glass opacities were defined as hazy areas of increased opacity or attenuation, with no obscuration of the underlying vessels. Consolidation was defined as homogeneous opacification of the parenchyma with obscuration of the underlying vessels. The HRCT scans were assessed according to criteria defined in the Fleischner Society's Glossary of Terms.⁶ The distribution of abnormalities was categorized as focal (unilobar) or diffuse (more than one pulmonary lobe) and stratified using the categories of upper, middle, and lower lung lobes.

Results

The incidence of Tb was 1% in liver transplant recipient patients and the mean interval between liver transplantation and infection diagnosis was 79 days (ranged from 7 to 153 days).

The main symptoms reported were cough and asthenia, 16 patients (84%) had at least one of these complaints. Our sample comprises, for the most part, patients with post-primary tuberculosis, and only two patients (10%) who presented with mediastinal lymph node enlargement were diagnosed with primary tuberculosis (Table 1).

Regarding immunosuppressive therapy, twelve patients received prednisone (63%), five (26%) ciclosporin, four (21%) tacrolimus, two (10.5%) mofetil mycophenolate and one (5.2%) sodium mycophenolate. Two patients had no pharmacological data recorded in the electronic medical files. The underlying diseases were hepatitis C in 14 patients (74%), hepatitis B in three (15.6%), autoimmune hepatitis in one (5.2%), hepatocellular carcinoma in two (10.5%). No patient had HIV infection.

The main HRCT pattern, found in 15 (79%) patients, was cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules (Figure 1). Mediastinal lymph node enlargement was observed in two (10.4%) patients (Figure 2). Ground-glass attenuation/consolidation and miliary nodes were present in one patient each (5.2%). There was no case of pleural effusion. These data are presented in Table 2.

Regarding the distribution, cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules was found in upper lobes in all the 15 cases. In 7 patients (45%) the lesions were bilateral, affecting both upper lobes; in 5 patients these findings were limited to the left upper lobe and two had only lesions in the right upper lobe. Ground-glass attenuation and consolidation pattern was found predominantly in the middle lobe and lingular segments.

Discussion

The incidence of tuberculosis in Brazil is one of the world's largest and among the Brazilian cities, Porto Alegre is the one that has the highest incidence rate, reaching 99 new cases per 100,000 inhabitants in 2014, while the national rate is 33.5 new cases per 100,000 inhabitants per year.⁷ The low rate of primary against post primary tuberculosis in this study may be explained by this high endemicity.

Tb incidence in solid organ transplant recipients can reach about 15% in high endemic areas.^{8,9} Worldwide, liver transplant recipients have an incidence of 0.5% to 2% for active Tb.^{2,4,5,10} In a retrospective study that included 319 patients who underwent liver transplant, in a Brazilian center, the Tb frequency was 1.5%, which is within the previously reported range.¹¹

The mean time from symptom onset to diagnosis of Tb infection in liver transplant recipient in the literature is 1.1 months, therefore the knowledge of the most common HRCT patterns of the disease in this population becomes of paramount importance.¹² In a large Spanish multicenter cohort, 95% of all Tb cases occurred within the first year after a solid organ transplant, with a median time of onset of 183 days after transplantation.⁴

Diagnosis of active Tb in these patients may be very challenging because of the atypical clinical presentation and prolonged growth time in culture. The limitations for the diagnosis of tuberculosis are mainly related to diagnostic methods, once the bacillus identification techniques such as smear, culture or even molecular techniques have a low sensitivity rate.

The sensitivity of diagnostic methods for Tb is referred to around 50% for the smear of sputum and can reach 80% for induced sputum in some references, further increasing with culture and other methods combined.¹³

Chest X-ray has also limitations: in up to 15% of cases, signs of the disease might not be shown. Determining disease activity may be difficult since the abnormalities found are similar to those found in other diseases, such as bacterial infections, pneumocystis pneumonia, cytomegalovirus pneumonia, neoplasia, sarcoidosis and fungal infections, particularly aspergillosis and invasive candidiasis.^{7,8}

The presence of cavitation is an important sign of disease activity and HRCT can demonstrate small cavities in the midst of consolidations that are not seen on radiographs, as occurred in our study. Research by Im et al.¹⁴ demonstrated that the X-ray was able to identify cavitation in only 9 of 24 cases with cavitation in tomography.

Tozkoparan et al.¹⁵ found that HRCT had good diagnostic value in detecting activity of smear negative pulmonary tuberculosis. In their series the sensitivity, specificity, positive predictive value and accuracy of HRCT in detecting disease activity were 88%, 88%, 92% and 88%, respectively. They concluded that HRCT alone had relatively good sensitivity for the diagnosis.

The most common HRCT pattern of primary pulmonary Tb in the general population are hilar or paratracheal lymphadenopathy, generally unilateral.¹⁶ Cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules, are the hallmark of post primary tuberculosis, present in approximately 50% of immunocompetent patients, mostly affecting the upper and posterior lung segments, what is according to our study that demonstrated cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules in 79% of cases, with this finding located in upper lobes in all of them.

Multiple diffuse nodules from 1–3mm in size, in random distribution, are characteristic of miliary Tb which can occur in both primary and postprimary Tb. Pleural Tb can be seen as fluid in the pleural cavity and pleural layers enhancement after contrast administration.¹⁷ The latter are less common patterns and there was only one case of miliary Tb in our study (5%), which is in line with the literature.¹⁸ Although some references demonstrate higher rates of pleural Tb we had no case of pleural effusion or pleural enhancement.

There are few reports of pulmonary Tb findings on HRCT in liver transplant recipients. A South Korean study submitted 10 patients to HRCT, before and after liver transplant, and showed that only two patients (20%) had miliary form of Tb and eight (80%) presented a typical pulmonary Tb lesions in the upper lobe of the lung, which corroborates the findings observed in this study.¹⁹ Recently Hekimoglu et al. found no especific pattern of pulmonary tuberculosis after liver transplantation, in their sample almost all patterns - ground-glass, tree-in-bud, patchy and cavitary forms - were found in patients with tuberculosis infection on computed tomography imaging.²⁰

The immunosuppressive therapy historically has steroids as a cornerstone in solid-organ transplant. The steroid withdrawal include long term (6-12 months), early (3 months), very early withdrawal (2 weeks), steroid almost-avoidance (within 1 week) and steroid complete-avoidance.²¹⁻²⁴ The improvement in this therapy, with very early steroid withdrawal, may be the most important reason for the similarity of the HRCT findings in liver transplant recipients and immunocompetent patients.²²⁻²⁴ Another possibly explanation for the predominance of the cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules pattern is that the infections were due to reactivation of healed Tb.¹⁹

On the above it is worth noting that pulmonary Tb should be suspected in any transplant recipient with cough, asthenia, unexplained fever, weight loss or respiratory symptoms and HRCT should be considered.^{25, 26}

This study has several limitations. The design was retrospective, the number of patients included was relatively small, due to restricted inclusion criteria and the limited sensitivity of sputum, bronchoalveolar lavage and lung biopsy culture for mycobacterium tuberculosis. For this reason, the results could not be statistically validated. Despite these limitations, this study included the largest series of pulmonary tuberculosis in liver transplant patients, all with microbiological confirmation.

In conclusion, despite the immunosuppressive therapy, the main HRCT pattern of pulmonary Tb in liver transplant patients was cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules. Miliary pattern had a very low incidence in this sample.

References

1. Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(4):57–62.
2. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998; 27:1266–1277.
3. Eyüboğlu FÖ, Küpeli E, Bozbaş SS, Ozen ZE, Akkurt ES, Aydoğan C, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients: 12 years of experience. *Transplant Proc.* 2013;45:3458-3461.
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;48:1657–1665.
5. Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, et al. The number and size of normal mediastinal lymph nodes: a postmortem study. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;150:771-776.
6. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008;246:697-722.
7. Portalsaude.saude.gov.br [homepage on the Internet]. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 46 - nº 09 – 2015. Tuberculose - 2015: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à

tuberculose. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos/> (accessed 10/06/2016).

8. Innocenti F, Hepp J, Humeres R, Sanhueza E, Zapata R, Rios H, et al. Rapid steroid taper and neoral monotherapy in liver transplantation in Chile: a step in the right direction? *Transplant Proc.* 2004;36:1675-1676.

9. Chugh KS, Jha V. Tuberculosis in organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 2003;35:2676-2677.

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

11. Clemente WT, Faria LC, Lima SS, Vilela EG, Lima AS, Velloso, et al. Tuberculosis in liver transplant recipients: a single Brazilian center experience. *Transplantation.* 2009;87:397-401.

12. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keefe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl.* 2009;15:894-906.

13. Biswas S, Das A, Sinha A, Das SK, Bairagya TD. The role of induced sputum in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Lung India.* 2013;30:199–202.

14. Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology.* 1993;186:653-660.

15. Tozkoparan E, Deniz O, Ciftci F, Bozkanat E, Bicak M, Mutlu H, et al. The roles of HRCT and clinical parameters in assessing activity of suspected smear negative pulmonary tuberculosis, *Arch. Med. Res.* 2005;36:166–170.
16. Yeh JJ, Chen SC, Chen CR, Yeh TC, Lin HK, Hong JB, et al. A high-resolution computed tomography-based scoring system to differentiate the most infectious active pulmonary tuberculosis from community-acquired pneumonia in elderly and non-elderly patients. *Eur Radiol.* 2014;24:2372-2384.
17. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2004;51:139-149.
18. Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR, et al. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics.* 2007;27:1255–1273.
19. Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2011;17:963-968.
20. Hekimoglu K, Tezcan S, Coskun M, Dogrul MI, Moray G, Habera M. MDCT Evaluation of early pulmonary infection types after liver transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2015;47:473-477.
21. Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataramu NK, Gupta D, Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol.* 2000;41:237-241.
22. Marubashi S, Dono K, Amano K, Fujiwara K, Haga H, Hashimoto T, et al. Steroid-free living-donor liver transplantation in adults. *Transplantation.* 2005;80:704-706.

23. Lladó L, Xiol X, Figueras J, Ramos E, Memba R, Serrano T, et al. Immunosuppression without steroids in liver transplantation is safe and reduces infection and metabolic complications: results from a prospective multicenter randomized study. *J Hepatol.* 2006;44:710-716.

24. Ju WQ, Guo ZY, Ling X, He XS, Wu LW, Tai Q, et al. Twenty-four hour steroid avoidance immunosuppressive regimen in liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 2012;10:258-262.

25. Yehia BR, Blumberg EA. Mycobacterium tuberculosis infection in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16:1129-1135.

26. Olithselvan A, Rajagopala S, Vij M, Shanmugam V, Shanmugam N, Rela M. Tuberculosis in liver transplant recipients: experience of a South Indian liver transplant center. *Liver Transpl.* 2014;20:960-966.

Figures and captions

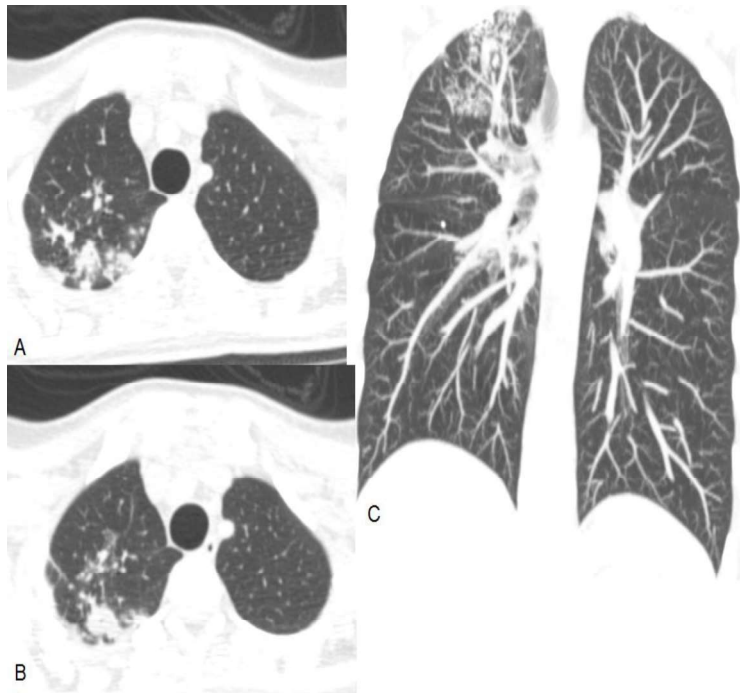


Figure 1. Active pulmonary tuberculosis in a 54-year-old woman with cough and fever. A. Axial HRCT shows nodular and branching opacities, typical of endobronchial spread. B. Small focal opacity with mild central cavitation in the posterior segment of the right upper lobe. C. Coronal HRCT reconstruction (MIP) shows more evidently the tree-in-bud nodules pattern.

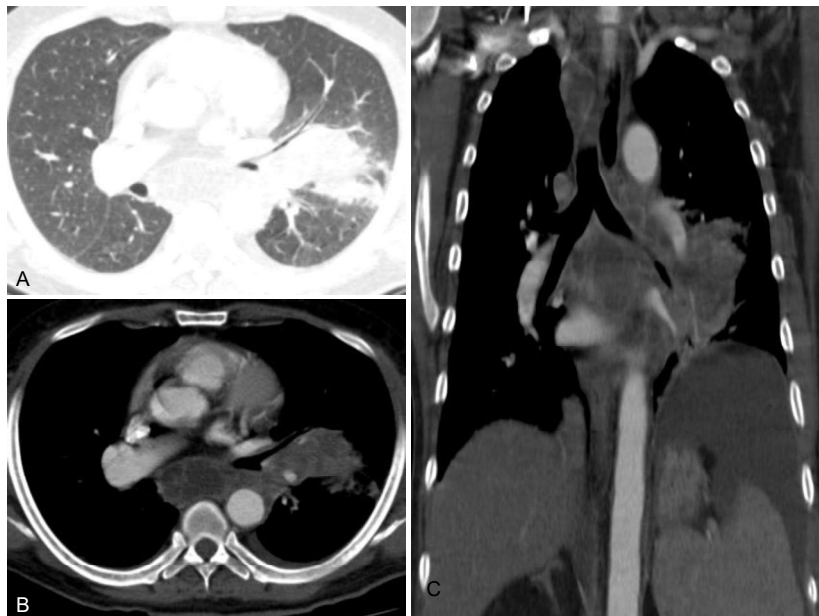


Figure 2. 61-year-old man with tuberculous lymphadenopathy. A, B. Contrast-enhanced CT at the level of the carina shows low-density, rim-enhancing mediastinal enlarged lymph nodes, associated with pulmonary consolidation. C. Coronal reconstruction shows enlargement of other lymph nodes at the level of the great vessels.

Table 1. Clinical characteristics of 19 liver transplant recipients with pulmonary Tb.

Patients information	n = 19 (%)
Mean age, years (range)	57 (23-65)
Gender, male	12 (63%)
Hepatitis C	14 (74%)
Use of corticosteroids	12 (63%)
Primary Tb	2 (10%)
Cough or asthenia	16 (84%)
Mean time to Tb diagnosis after transplantation, days (range)	79 (7-153)

Tb – Tuberculosis.

Table 2. HRCT findings of pulmonary tuberculosis in liver transplanted patients

HRCT findings	Patients	Distribution
Cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules	15 (79%)	Upper lobes in 100%.
Mediastinal lymph node enlargement	2 (10.4%)	-
Ground-glass attenuation and consolidation	1 (5.2%)	Middle lobe/Lingular segments.
Miliary nodules	1 (5.2%)	-

HRCT – High-resolution computed tomography.

4. Considerações finais

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Achados de imagem na tosse crônica”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFCSPA (Parecer N° 512.215). Deste projeto maior estão sendo desenvolvidos diversos outros trabalhos e projetos, incluindo outra dissertação de mestrado.

A Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre é um centro de referência em transplantes hepáticos. A parceria com pesquisadores de outros dois hospitais do Brasil nos propiciou a avaliação de um número mais expressivo de pacientes que adquiriram tuberculose pulmonar após transplante hepático, sendo esta amostra a maior da literatura descrevendo os achados tomográficos desta doença.

O aprimoramento do conhecimento das manifestações tomográficas da tuberculose pulmonar em pacientes transplantados hepáticos contribuirá para um diagnóstico mais rápido e acurado desta doença nesta população, que muitas vezes tem manifestações clínicas inespecíficas e brandas relacionadas ao estado de imunossupressão em que se encontram, podendo acelerar o tratamento e melhorar o seu prognóstico.

5. Anexos

Achados de radiografia e tomografia computadorizada de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos com Tuberculose pulmonar: uma revisão sistemática

Irai Luis Giacomelli, Roberto Schuhmacher Neto, Muhamad Mustafa Atieh, Artur Zanolli, Edson Marchiori, Marisa Pereira, Bruno Hochhegger

Resumo

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática dos achados radiográficos e tomográficos do tórax, em pacientes que desenvolveram tuberculose pulmonar após transplante de órgãos sólidos (pulmão, rim e fígado), agrupando estes achados em um dentre os cinco padrões de imagem mais comuns. Os descritores utilizados foram: “tuberculosis”, “transplants”, “transplantation”, “mycobacterium”, “lung”, “thorax” e “thoracic”. Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados on-line: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram selecionados artigos em Inglês, Português e Espanhol, independentemente do ano de publicação, que possuíam no título, resumo ou corpo do artigo relacionado com o objetivo da pesquisa. Foram excluídos artigos que não continham informações sobre achados de radiografia, ou tomografia computadorizada do tórax, os que não estavam relacionados com transplante de órgão sólido ou que não tratavam sobre tuberculose pulmonar, chegando a um total de 27 textos selecionados para a revisão, somando 181 pacientes. As maiores amostras foram de estudos do Brasil e da Coréia do Sul, 40 e 35 pacientes, respectivamente. Demonstrou-se nesta revisão que os achados tomográficos nestes pacientes variaram em relação ao órgão transplantado, sendo mais comum o padrão de escavação e nódulos de árvore em brotamento nos transplantados de fígado e pulmão, similar ao acometimento da população em geral. Transplantados de rim apresentam maior número de casos de acometimento miliar e linfonodomegalia, um pouco mais similar aos co-infectados HIV e TB. Estudos que avaliem dados clínicos como esquema farmacológico de imunossupressão são necessários para melhor entendimento da distribuição desses padrões de imagem.

Descritores: tuberculose, transplante, mycobacterium, pulmão.

Abstract

The aim of this study was to conduct a systematic review of radiographic and tomographic findings of the chest in patients who developed pulmonary tuberculosis after solid organ transplantation (lung, kidney and liver), grouping these findings in one of five most common image patterns. The descriptors used were "tuberculosis", "transplants", "transplantation", "mycobacterium", "lung", "thorax" and "thoracic", according to the lists Descriptors in Health Sciences (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH). For research, we used the online databases PubMed and Biblioteca Virtual de Saude (BVS). We selected articles in English, Portuguese and Spanish, regardless of the year of publication, who had the title, abstract or body of the article related to the research objective. Articles were excluded if they did not contain information about radiographic findings, or computed tomography, those who were not related to solid organ transplant or not treated for pulmonary tuberculosis, reaching a total of 27 texts, and 181 patients selected for review. The larger samples were from studies of Brazil and South Korea, 40 and 35 patients, respectively. It was shown in this review that the tomographic findings in these patients varied in relation to the transplanted organ, the main image pattern of pulmonary tuberculosis in liver and lung transplant patients was cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules. Kidney transplant recipients have a higher number of cases of miliary involvement and lymphadenopathy, similar to co-infected with HIV and TB presentation. Studies assessing clinical data as a pharmacological regimen of immunosuppression are needed to better understand the distribution of image patterns.

Descriptor: tuberculosis, transplant, transplantation, mycobacterium, lung.

Introdução

A tuberculose pulmonar é uma infecção transmitida por via aérea, com grande impacto na morbimortalidade de diversos países. No ano de 2014 a incidência mundial era de aproximadamente 133 casos para cada 100.000 habitantes, sendo os países subdesenvolvidos os grandes responsáveis por essa elevada taxa, chegando a 281 casos para cada 100.000 habitantes na África, enquanto no Brasil esta incidência foi de aproximadamente 33/100.000 habitantes (1,2).

O acometimento pulmonar ocorre por duas formas principais, o acometimento primário, que responde por apenas 5% dos casos, no qual o bacilo da tuberculose inalado infecta a via aérea e não é contido pela imunidade do paciente, neste primeiro instante e o acometimento pós-primário, 95% dos casos, no qual o foco primário de infecção pulmonar é contido pela imunidade do paciente com uma posterior reativação da doença.

No paciente transplantado de órgão sólido, a incidência de tuberculose pulmonar é ainda maior, podendo aumentar ainda 20 vezes em relação aos pacientes imunocompetentes em áreas não endêmicas (3,4).

As manifestações clínicas de tuberculose pulmonar, no paciente imunossuprimido, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos, podem muitas vezes ser atenuadas, não sendo identificados os sinais e sintomas de febre, tosse produtiva e sudorese noturna, dificultando e retardando o correto diagnóstico.

A tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) é a modalidade de imagem de escolha para estes pacientes imunossuprimidos com sintomas respiratórios de início agudo ou subagudo, muitas vezes sugerindo fortemente a hipótese diagnóstica de tuberculose pulmonar. Muitos achados radiológicos têm sido descritos nesta doença, incluindo o padrão miliar, consolidações, opacidades com atenuação em vidro fosco, lesão escavada com nódulos centrolobulares em árvore de brotamento, infiltrados pulmonares difusos, linfonomegalias mediastinais ou hilares e derrame pleural (4-6).

Existem poucos relatos dos achados tomográficos da tuberculose pulmonar em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, este estudo objetiva realizar uma revisão sistemática da literatura, com o intuito de identificar os principais padrões radiológicos da tuberculose nesta população.

Métodos

Estratégias de pesquisa

Para esta revisão sistemática, foram seguidos os preceitos do Cochrane Handbook, os quais envolvem a formulação da questão de pesquisa, a localização, a seleção dos artigos científicos e a avaliação crítica dos mesmos. A pergunta de investigação utilizada foi a seguinte: Quais são as apresentações da tuberculose pulmonar em radiografia e tomografia computadorizada de tórax nos pacientes transplantados de órgãos sólidos? A pesquisa foi desenvolvida por três pesquisadores, sendo que dois realizaram a busca dos artigos de forma independente e cega, enquanto o terceiro desempenhou papel de revisor, sendo consultado nos casos de dúvida para estabelecer uma concordância entre as ideias. Os descritores utilizados foram: tuberculosis, transplants, transplantation, mycobacterium, lung, “thorax” e “thoracic”. Estes foram selecionados de acordo com as listas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os descritores e os termos booleanos foram utilizados da seguinte maneira ((transplantation) OR (transplants)) AND ((tuberculosis) OR (mycobacterium)) AND ((lung) OR (thorax) OR (thoracic)).

A pesquisa foi restringida a fontes partir do ano de 1980 e realizados com seres humanos.

Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados on-line: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que engloba LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane e SciELO. A pesquisa foi realizada entre janeiro e outubro de 2016.

Critério de seleção

Foram selecionados artigos em Inglês, Português e Espanhol, a partir do ano de 1980, realizados com seres humanos, que possuíam no título, resumo ou corpo do artigo relação com o objetivo da pesquisa. Foram excluídos os artigos repetidos, e os que não possuíam o resumo. Foram excluídos artigos que não continham informações sobre achados de radiografia ou tomografia computadorizada do tórax, os que não estavam relacionados com transplante de órgão sólido, ou que não tratavam sobre tuberculose pulmonar. Não foram aplicados filtros de pesquisa. O processo de seleção dos artigos está descrito como um fluxograma na Figura 1, conforme as recomendações do PRISMA (7).

Análise dos dados

A partir da seleção dos resumos dos estudos encontrados, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram extraídos os seguintes dados: nome dos autores, ano de publicação, país onde a pesquisa foi desenvolvida, tamanho da amostra, idade dos pacientes, sexo dos pacientes, tempo após transplante em que ocorreu tuberculose, órgão transplantado, achados da tomografia computadorizada, achados de radiografia.

Os artigos selecionados foram divididos em séries de casos e relatos de caso, conforme a apresentação realizada pelos mesmos.

Os resultados obtidos a partir da avaliação dos artigos selecionados serviram de base para avaliar dados demográficos dos pacientes amostrados e dados de imagem do tórax. Estes últimos foram arrolados em cinco grupos de apresentação, conforme o achado predominante, sendo os quais: nódulos miliares; escavação e nódulos centrolobulares em árvore de brotamento; consolidação e atenuação em vidro fosco; linfonomegalia mediastinal; derrame pleural, segundo os critérios definidos na Fleischner Society's Glossary of Terms (8).

Os artigos que discriminam somente como pulmonar, a apresentação da tuberculose, sem detalhes adicionais, foram considerados como apresentação típica de tuberculose e distribuídos no grupo escavação e nódulos centrolobulares em árvore de brotamento.

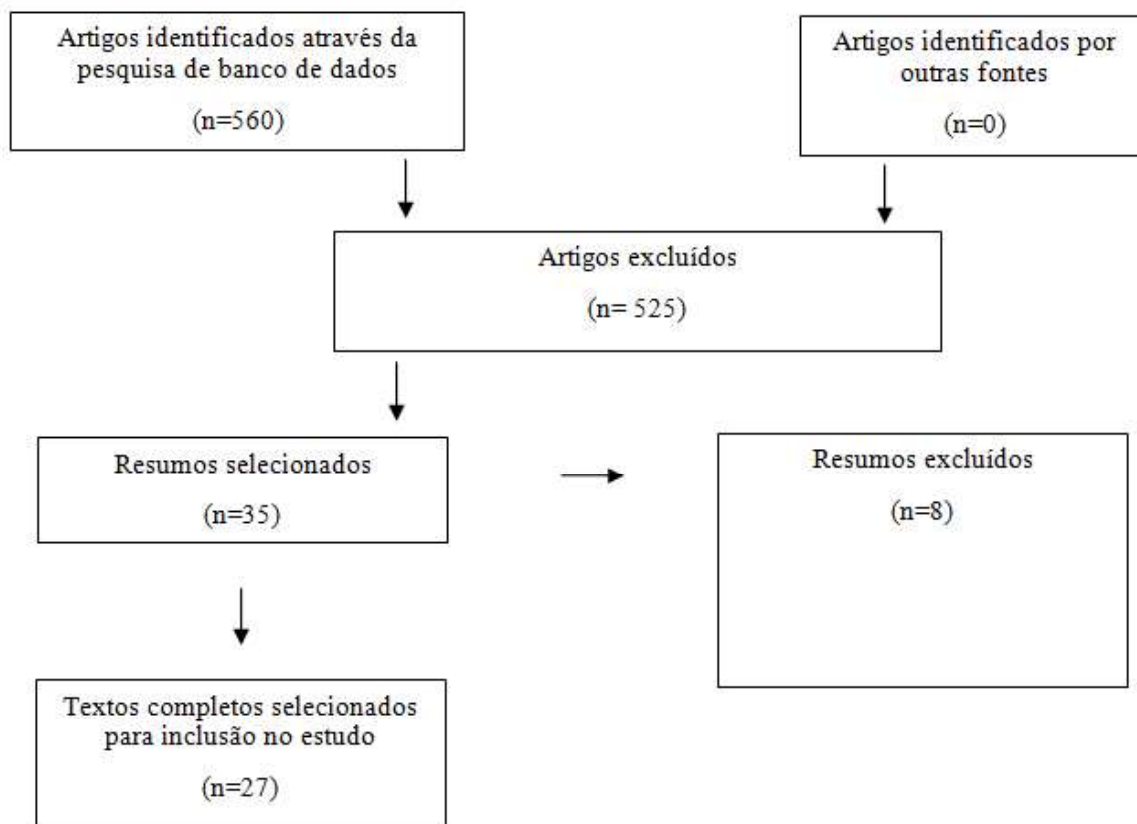
Nos casos em que foi descrito pequeno derrame pleural, o mesmo não foi contabilizado, uma vez que se optou pelo padrão predominante.

Foram similaremente excluídos três resumos, devido os pacientes apresentarem sarcoma de Kaposi pulmonar e infecções pulmonares, concomitantes à tuberculose pulmonar (9-11).

Quatro séries de casos foram excluídas, por generalizar os achados de imagem para transplantados de mais de um órgão sólido (12-15), e outra por generalizar achados de imagem em infectados por tuberculose e outras infecções pulmonares (16).

Não foram utilizados os dados demográficos que mesclavam grupos de interesse do artigo (patologia torácica) e os de não interesse (patologia não torácica) (17,18).

Figura 1 – Seleção dos artigos analisados nesta revisão



Resultados

Foram selecionados 14 séries de casos (17-30) e 13 relatos de casos (31-43) de pacientes transplantados de órgãos sólidos com tuberculose pulmonar, e achados de imagem torácica, totalizando 181 pacientes. Obtiveram-se dados de países de todos os continentes. O maior número de pacientes incluídos nesses estudos possui origem no Brasil e na Coreia do Sul, 40 e 35 pacientes, respectivamente (Tabela 1) (26, 29).

A tuberculose pulmonar ocorreu mais comumente em homens [65% e 72% dos casos nos estudos mais representativos (26, 29)]. A 4^a, 5^a e 6^a décadas de vida foram as mais acometidas. O diagnóstico foi realizado entre três meses e um ano após o transplante (Tabela 1).

A incidência de casos de TB em relação ao número de transplantados do mesmo órgão em cada instituição avaliada por seus artigos variou de 0,09% a 4,7% casos, com incidência média de 1,12%.

Tabela 1. Série de casos

Séries de casos	País	Órgão	Número de casos	Tempo de diagnóstico (meses)
Torre-Cisneros et al (18)	Espanha	Pulmão	4	-
		Rim	6	-
		Fígado	7	-
Mortenses et al (20)	EUA	Pulmão	3	3,7
Kesten et al (21)	EUA	Pulmão	2	3
Schulman et al (22)	EUA	Pulmão	2	3
Shreeniwas et al (24)	EUA	Pulmão	1	3
Schulman et al (25)	EUA	Pulmão	2	11
Malouf et al (27)	Austrália	Pulmão	12	-
Aslani et al (17)	Irã	Rim	16	-
Kaaroud et al (19)	Tunísia	Rim	6	-
Ram et al (23)	Índia	Rim	16	-
Pereira et al (26)	Brasil	Rim	40	8,6
Jiang et al (28)	China	Rim	7	12
Lyu et al (29)	Coréia do Sul	Fígado	35	10
Meyers et al (30)	EUA	Fígado	9	-

Foram encontrados 34 casos de transplantados de pulmão com TB pulmonar, ocorrendo predomínio do padrão escavação/árvore de brotamento em 85% (29/34 casos) (Tabela 2).

Tabela 2. Achados de radiografia e tomografia em pacientes transplantados de pulmão.

	Rx	TC	Todos	%
Opacidade em vidro fosco/consolidações	1	1	2	5,9
Escavação/ árvore em brotamento	24	5	29	85,3
Linfonomegalia mediastinal	0	1	1	2,9
Miliar	0	0	0	0
Derrame pleural	2	0	2	5,9
Total			34	100

A maior amostra de pacientes obtidas foi de transplantados de rim (96 pacientes), onde ocorreu o padrão de escavação e nódulos de árvore em brotamento em cerca de 1/3 dos casos, seguido por linfonomegalia e derrame pleural, que juntos também englobam 1/3 dos casos.

Tabela 3. Achados de radiografia e tomografia em pacientes transplantados de rim.

	Rx	TC	Total	%
Opacidade em vidro fosco/consolidações	0	9	9	9,38
Escavação/ árvore em brotamento	5	29	34	35,4
Linfonomegalia mediastinal	6	8	14	14,6
Miliar	1	22	23	24
Derrame pleural	11	5	16	16,7
Total			96	100

Foram identificados 51 pacientes transplantados de fígado, sendo 62% dos casos com apresentação de escavação/árvore em brotamento (Tabela 4).

Tabela 4. Achados de radiografia e tomografia em pacientes transplantados de fígado.

	Rx	TC	Todos	%
Opacidade em vidro fosco/consolidações	0	0	0	0
Escavação/ árvore em brotamento	0	32	32	62,7
Linfonodomegalia mediastinal	0	8	8	15,7
Miliar	0	11	11	21,6
Total			51	100

Discussão

O presente estudo representa em nosso conhecimento a única revisão sistemática envolvendo achados de imagem torácica, em transplantados de órgãos sólidos com tuberculose pulmonar na literatura, com 181 casos analisados.

Identificaram-se 96 casos de transplantados de rim, 51 de fígado e 34 de pulmão. Essa relação de mais casos no rim, seguido de fígado e por último pulmão provavelmente está relacionado ao número de transplantes de cada órgão, que são realizados, uma vez que a prevalência de tais transplantes também segue essa ordem.

As prevalências apresentadas variaram de 0,09 a 4,7% e foram coletadas em artigos que continham achados de imagem, conforme os métodos do presente artigo, portanto não representam todos os casos, o que não é o propósito do presente estudo. Tais porcentagens permitem somente inferir um valor aproximado da prevalência real.

Os estudos com maior número de pacientes incluídos são de origem brasileira, sul-coreana, indiana e iraniana. É necessário ressaltar que a tuberculose possui distribuição endêmica em determinados países, diferentes de outras doenças oportunistas de distribuição ubíqua. As incidências de transplantados com tuberculose pulmonar sempre estarão relacionadas à incidência de tuberculose na região que o paciente e o que o doador reside/residiam.

Ocorreu predomínio de homens, com uma relação aproximada de 2:1, porém é necessário avaliar que cerca de metade dos artigos não traziam dados demográficos, ou os extrapolavam para outras doenças além da tuberculose e, portanto, não foram

incluídos. A idade dos pacientes foi em torno da 4^a, 5^a e 6^a décadas de vida. Uma avaliação completa dos achados demográficos pode ser mais adequadamente obtida num estudo que avalie os artigos de transplantados de órgãos sólidos, e não somente os com achados de imagem torácica.

Obtivemos o tempo do diagnóstico após o transplante em cerca da metade dos estudos de pulmão e rim e na maior parte dos pacientes transplantados de fígado (79%). O momento do diagnóstico variou entre 3 e 11 meses para o pulmão, sendo na maioria dos mesmos de 3 a 4 meses (7/9 pacientes). Em relação aos transplantados de rim variou entre 8 e 12 meses, e entre os pacientes transplantados de fígado variou de 10 a 12 meses.

Cerca de 85% dos pacientes transplantados de pulmão, apresentaram padrão típico de acometimento pulmonar (escavações e árvore de brotamento), padrões atípicos ocorreram, portanto, em uma minoria dos casos, diferentemente dos transplantados de rim. A maior parte dos artigos relacionados a transplante deste órgão apresenta somente achados de radiografia (27/34), e não tomografia computadorizada, o que limitou sua avaliação.

A maior parte dos artigos que aborda pacientes transplantados de rim possui dados de tomografia computadorizada para avaliação (76%). Somente um terço destes pacientes (34/96) tiveram apresentação clássica de tuberculose pulmonar – escavação e padrão de árvore em brotamento. Cerca de 25% dos pacientes cursaram com apresentação miliar. A soma dos pacientes com predomínio de linfonomegalia, e os com derrame pleural representaram também um terço.

Em todos os pacientes transplantados de fígado havia dados de tomografia de tórax. A maioria dos casos ocorreu com apresentação típica da doença pulmonar (62,7%). Em nossa amostra de transplantados de fígado, não se encontrou apresentação predominante de opacidades em vidro fosco/consolidações ou derrame pleural.

Em pacientes co-infectados com HIV, a infecção pulmonar por tuberculose cursa mais comumente com linfonomegalia e doença miliar (44). Linfonomegalia hilar e mediastinal ocorre em 60% dos pacientes dessa população (45,46).

Observando-se nossos resultados, infere-se que transplantados de rim tendem a ter uma apresentação mais similar aos pacientes com TB e HIV, uma vez que apresentam mais casos de linfonomegalia e comprometimento miliar, porém isso não ocorre com transplantados de pulmão e fígado, que tendem a ter uma ocorrência mais similar à população em geral.

No levantamento de artigos para essa revisão observaram-se apresentações, outras em pacientes transplantados que não contidas nos métodos desse artigo. Robyn *et al.* relataram um caso de tuberculose pulmonar com acometimento pericárdico associado (33). Há outros dois casos relatados com apresentação de tuberculose pulmonar em forma de massas (37,43).

Há relatos de tuberculose pulmonar em transplantados de órgãos sólidos, apresentando radiografia normal, assim como ocorre em pacientes hígidos, com incidências não concordantes nos estudos. Lyu *et al.* também identificaram pacientes que desenvolveram tuberculose pulmonar com tomografia computadorizada normal (29). Portanto exames de imagem de tórax normais, não excluem tuberculose pulmonar em transplantados de órgãos sólidos. A incidência desse evento pode ser mais bem avaliada em estudos clínicos de tuberculose nessa população.

Carlsen *et al.* afirma no seu relato de caso, que a presença de linfonodos mediastinais calcificados pode ajudar a incluir o diagnóstico de tuberculose como hipótese (40).

Em resumo, a maioria dos pacientes transplantados de pulmão e fígado cursa com tuberculose pulmonar de apresentação clássica, do tipo escavações e nódulos em árvore de brotamento, 85,2 e 62,7%, respectivamente, porém essa apresentação ocorre somente em um terço dos pacientes transplantados de rim. Pacientes transplantados tem apresentação similar aos pacientes co-infectados HIV e TB. O presente estudo demonstrou que transplantados de rim e fígado possuem tempos similares de apresentação da doença, após o transplante, portanto sugere-se que esse fator não é relevante na diferença de apresentação de imagem da tuberculose pulmonar entre estes pacientes. Estudos que avaliem diferenças sócio-demográficas e, em especial, no esquema de imunossupressão, podem trazer mais hipóteses para o predomínio da apresentação atípica da tuberculose pulmonar em transplantados de rim.

Referências

1. Who.int/en/ [homepage na Internet]. Organização mundial de Saúde (OMS). Ficha técnica: Tuberculose. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> (acesso em 07/08/2016).
2. Portalsaude.saude.gov.br [homepage na Internet]. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 46 - nº 09 – 2015. Tuberculose - 2015: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. 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 10/06/2016).
3. Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):57–62.
4. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266–1277.
5. 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;48:1657–1665.
6. Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, *et al*. The number and size of normal mediastinal lymphnodes: a post mortem study. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150:771-776.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*

2009;6(7):e1000097.

8 – Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society:Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697-722.

9 – Kalra V, Agarwal SK, Khilnani GC, Kapil A, Dar L, Singh UB *et al*. Spectrum of pulmonary infections in renal transplant recipients in the tropics: A single center study. *International Urology and Nephrology*. 2005;37:551–559.

10 – Rathi M, Gundlapalli S, Ramachandran R, Mohindra S, Kaur H, Kumar V, Hojli HS *et al*. A rare case of cytomegalovirus, scedosporiumapiospermum and mycobacterium tuberculosis in a renal transplant recipient. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:259.

11 – Krayem AB, Abdullah LS, Raweily EA, Wali SO, Rawas MM, Samman YS, *et al*. The diagnostic challenge of pulmonary Kaposi's sarcoma with pulmonary tuberculosis in a renal transplant recipient: a case report. *Transplantation*. 2001;1488-91.

12 – Tabarsi P, Farshidpour M, Marjani M, Baghaei P, Yoisefzadeh A, Najafizadeh K, *et al*. Mycobacterial Infection and the Impact of Rifabutin Treatment in Organ Transplant Recipients: A Single-Center Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):6-11.

13 – Schultz V., Marroni CA, Amorim CS, Baethgen LF, Pasqualotto AC. Risk factors for hepatotoxicity in solid organ transplants recipients being treated for Tuberculosis. *Transplantation Proceedings*. 2014;46:3606-3610.

14- Singh N, Patterson DL. Mycobacterium tuberculosis Infection in Solid-Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27:1266–1277.

15- Castilla DL, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. 2009;12:106–112.

16 – Eyuboglu FO, Kupeli E, Bozbas SS, Ozen ZE, Akkurt ES, Aydogan C, *et al.* Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant recipients: 12 years of experience. *Transplantation Proceedings*. 2013;45:3458-3461.

17 – Aslani J, Einolacchi B. Prevalence of Tuberculosis After Renal Transplantation in Iran. *Transplantation Proceedings*. 2001;33:2804–2805.

18 – Torre-Cisneros J, Doblas A, Juan RS, Blanes M, Montejo M, Cervera C, *et al.* Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:1657–1665.

19 – Kaaroud H, Beji S, Boubaker K, Abderrahim E, Hamida B, Abdallah TB *et al.* Tuberculosis After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2007;39:1012–1013.

20 – Mortensen E, Hellinger W, Keller C, Cowan LS, Shaw T, Hwang S, *et al.* Three cases of donor-derived pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients and review of 12 previously reported cases: opportunities for early diagnosis and prevention. *Transplant Infectious Disease*. 2014;16:67–77.

21 – Kesten S, Chaparro C. Mycobacterial Infections in Lung Transplant Recipients. *CHEST*. 1999;115:741–745.

22- Schulma LL, Htun T, Staniloae C, McGregor CC, Austin JHM. Pulmonary Nodules and Masses After Lung and Heart-Lung Transplantation. *Journal of Thoracic Imaging*. 2000;15:173–179.

23 – Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurty KV. Tuberculosis in renal

transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:97–101.

24 – Shreeniwas R, Schulman LL, Berkmen YA, McGregor CC, Austin JHM. Opportunistic bronchopulmonary infections after lung transplantation: clinical and radiographic findings. *Radiology.* 1996;200:349-356.

25 - Schulma LL, Scully B, McGregor CC, Austin JHM. Pulmonary Tuberculosis After Lung Transplantation. *CHEST.* 1997;111:1459-1462.

26 – Pereira M, Gazzoni FF, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Giacomelli IL, Pasqualotto A, Hochhegger B. High-resolution computed tomography findings of pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Br J Radiol.* 2016;89(1058):20150686.

27 – Malouf MA., Glanville AL. The Spectrum of Mycobacterial Infection after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1611–1616.

28 – Jiang T, Xue F, Zheng X, Yu H, Tao XF, Xiao XS, *et al.* Clinical data and CT findings of pulmonary infection caused by different pathogens after kidney transplantation. *European Journal of Radiology.* 2012;81:1347– 1352.

29 – Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, *et al.* Chest Computed Tomography Is More Likely to Show Latent Tuberculosis Foci Than Simple Chest Radiography in Liver Transplant Candidates. *Liver Transplantation.* 2011;17:963-968.

30 – Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation.* 2000;69:64.

31 – Winthrop KL, Kubak BM, Pegues DA, Hufana C, Costamagna P, Desmond E, *et al.* Transmission of Mycobacterium Tuberculosis Via Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2004;4:1529–1533.

32 – Ardalan MR, Shoja MM, Ghabili K. Concomitant pulmonary tuberculosis and

tuberculous appendicitis in a recipient of a renal transplant: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2011;5:191.

33- Boedefeld RL, Eby J, Boedefeld II WM, Stanley D, Lau LC, Kerna JA, *et al*. Fatal Mycobacterium tuberculosis Infection in a Lung Transplant Recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1176–1178.

34 – Shitrit D, Bendayan D, Saute M, Kramer MR. Multidrug resistant tuberculosis following lung transplantation: treatment with pulmonary resection. *Thorax*. 2004;59:79–80.

35 – Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis In Lung Transplant Recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:374-376.

36 – Place S, Knoop C, Remmelinsk M, Baldassarre S, Van Vooren JP, Jacobs F, *et al*. Paradoxical worsening of tuberculosis in a heart-lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:219-224.

37 -Lee, J. Yew JJ, Wong CF, Wong PC, Chiu CSW. Multidrug-Resistant Tuberculosis in a Lung Transplant Recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1168–1173.

38 – Kumar D, Budev M, Koval C, Hellinger WC, Gordon S M, Tomford JW. Donor-Derived Tuberculosis (TB) Infection in Lung Transplant Despite Following Recommended Algorithm. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:2225–2226.

39 – Kukreja N, Cook GJ, Pattison JM. Positron-emission Tomography Used to Diagnose Tuberculosis in a Renal Transplant Patient. *American Journal of Transplantation*. 2002;2:105-107.

40- Carlsen SE, Bergin CJ. Reactivation of tuberculosis in a donor lung after transplantation. *AJR*. 1990;154:495-497.

41- Wong KK, Lim STK, Yeung CK, Ng WL, Ong GB. Disseminated tuberculosis in a renal transplant recipient *Aust. N.Z. J. Surg*. 1983;53:173-175.

- 42- Duggal R, Rajwanshi A, Gupta N, Lal A, Singhal M. Polymicrobial Lung Infection in Postrenal Transplant Recipient Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2009;38(4):294-296.
- 43 – Tan BH, Cheah FK, Chew S, Ahmed Q. A renal transplant recipient with pulmonary nodules. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:18-25.
- 44 Saurborn DP, Fishman JE, Boiselle PM. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS. *J Thorac Imaging*. 2002;17:28-33.
- 45 - Castañer E, Gallardo X, Mata JM, Esteba L. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Radiol*. 2004;51:114-129.
- 46- Almeida LA, Barba MF, Moreira FA, Bombarda S, Felice AS, Calore EE. Aspectos tomográficos da tuberculose pulmonar em pacientes adultos com AIDS. *RadiolBras* [online]. 2011;44(1):13-19.

5.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Achados de imagem na tosse crônica.

Pesquisador: Carlos Schüler Nin

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25162713.0.0000.5335

Instituição Proponente: ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 512.215

Data da Relatoria: 07/01/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo da avaliação de achados de imagem na investigação de pacientes com tosse crônica. As imagens serão avaliadas por dois radiologistas independentes de forma sistemática os exames e classificarão as alterações de acordo com os critérios da Fleischner Society.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a prevalência de achados anormais nos exames de imagem nos pacientes portadores de tosse crônica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não haverá intervenção, os riscos são relacionados a quebra de sigilo. Os pesquisadores se comprometem a manter confidencialidade das informações coletadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é importante para se conhecer a frequência e os tipos de alterações presentes em pacientes que realizam exames de imagem para investigação de tosse seca no nosso meio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dispensa TCLE por ser um estudo retrospectivo.

Endereço: R. Prof. Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 512.215

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa encontra-se dentro da legislação vigente no País.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA, Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

PORTO ALEGRE, 20 de Janeiro de 2014.

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro CEP: 90.020-090
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 512.215

Endereço: R. Prof. Annes Dias, 285 Hosp. Dom. Vicente Scherer
Bairro: 5ª andar - Centro CEP: 90.020-090
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 Fax: (51)3214-8571 E-mail: cep@santacasa.tche.br