

## Prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* e risco de infecção em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise em um centro de referência no Brasil\*

Prevalence of latent tuberculosis infection and risk of infection in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis in a referral center in Brazil

Jane Corrêa Fonseca, Waleska Teixeira Caiaffa, Mery Natali Silva Abreu, Katia de Paula Farah, Wânia da Silva Carvalho, Silvana Spindola de Miranda

### Resumo

**Objetivo:** Determinar a prevalência da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILMT) e o risco de infecção em pacientes com insuficiência renal crônica em um centro de hemodiálise. **Métodos:** Foram incluídos no estudo 307 pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento hemodialítico no Instituto Mineiro de Nefrologia, na cidade de Belo Horizonte (MG). Todos os pacientes foram submetidos a testes tuberculínicos (TTs). O efeito *booster* e a viragem tuberculínica foram avaliados. Se o primeiro TT (TT1) era negativo, um segundo (TT2) era realizado 1-3 semanas após o TT1 para investigar o efeito *booster*. Se o TT2 também era negativo, um terceiro (TT3) era realizado um ano após o TT2 para identificar a viragem tuberculínica. **Resultados:** A prevalência da ILMT, quando considerado o ponto de corte de 5 mm de endureção, foi de 22,2% no TT1, com incremento de 11,2% no TT2. A prevalência da ILMT, quando considerado o ponto de corte de endureção de 10 mm, foi de 28,5% no TT1, com incremento de 9,4% no TT2. Um aumento significativo da prevalência da ILMT foi observado entre TT1 e TT2 (efeito *booster*) e entre TT2 e TT3 ( $p < 0,01$  para ambos). Na nossa amostra, o risco médio anual de infecção foi de 1,19%. **Conclusões:** Na população estudada, a prevalência da ILMT foi alta, e o risco de infecção foi semelhante ao da população geral no Brasil, o que sugere infecção recente.

**Descritores:** Tuberculose; Insuficiência renal crônica; Teste tuberculínico.

### Abstract

**Objective:** To determine the prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) and the risk of infection in patients with chronic kidney disease treated at a hemodialysis center. **Methods:** We included 307 patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis at the Mineiro Institute of Nephrology, located in the city of Belo Horizonte, Brazil. All of the patients were submitted to tuberculin skin tests (TSTs). We investigated the booster effect and TST conversion. If the initial TST (TST1) was negative, a second TST (TST2) was performed 1-3 weeks later in order to investigate the booster effect. If TST2 was also negative, a third TST (TST3) was performed one year after TST2 in order to determine whether there was TST conversion. **Results:** When we adopted a cut-off induration of 5 mm, the prevalence of LTBI was 22.2% on TST1, increasing by 11.2% on TST2. When we adopted a cut-off induration of 10 mm, the prevalence of LTBI was 28.5% on TST1, increasing by 9.4% on TST2. The prevalence of LTBI increased significantly from TST1 to TST2 (booster effect), as well as from TST2 to TST3 ( $p < 0.01$  for both). In our sample, the mean annual risk of infection was 1.19%. **Conclusions:** In the population studied, the prevalence of LTBI was high, and the mean annual risk of infection was similar to that reported for the general population of Brazil, which suggests recent infection.

**Keywords:** Tuberculosis; Renal insufficiency, chronic; Tuberculin test.

\* Trabalho realizado no Instituto Mineiro de Nefrologia e na Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil. Endereço para correspondência: Silvana Spindola de Miranda, Avenida Alfredo Balena, 190, Faculdade de Medicina/Departamento de Clínica Médica, 2º andar, Santa Efigênia, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel. 55 31 3248-9599. E-mail: spindola@medicina.ufmg.br

Apoio financeiro: Este estudo recebeu apoio financeiro do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Secretaria Municipal da Saúde de Belo Horizonte (SMSA), Instituto Mineiro de Nefrologia e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

Recebido para publicação em 14/9/2012. Aprovado, após revisão, em 22/1/2013.

## Introdução

A tuberculose continua sendo um sério problema de saúde pública no mundo. A Organização Mundial da Saúde estima que, em 2007, no Brasil, havia 50 milhões de pessoas infectadas com *Mycobacterium tuberculosis*, 92 mil casos novos (incidência de 48/100.000 habitantes) e 49 mil casos novos com baciloscopia positiva (incidência de 26/100.000 habitantes) no país. Quanto à mortalidade, estima-se que ocorram cerca de 8.400 óbitos atribuídos à tuberculose, ou seja, 4,4 mortes por 100.000 habitantes.<sup>(1)</sup>

Em 2008, os coeficientes de incidência de tuberculose no Brasil, em Minas Gerais e em Belo Horizonte foram, respectivamente, 50/100.000, 23/100.000 e 31/100.000 habitantes. A região Sudeste do Brasil tem uma prevalência elevada de tuberculose, provavelmente resultante do agravamento das condições de vida nas zonas urbanas, de diagnóstico e tratamento inadequados e da utilização inapropriada dos recursos disponíveis.<sup>(2,3)</sup>

Portadores de insuficiência renal crônica (IRC) são imunossuprimidos, uma vez que a uremia reduz a expressão de glicoproteínas coestimulatórias do tipo B7-2 nas células apresentadoras de antígenos, alterando as funções das células polimorfonucleares e interferindo na eficiência fagocitária, migratória e quimiotática, o que reduz a habilidade para matar microrganismos intracelulares.<sup>(4)</sup> Apesar disso, o teste tuberculínico (TT) continua a ser o método padrão para a identificação da infecção latente por *M. tuberculosis* (ILMT) em pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise e em candidatos a transplante renal, embora a taxa de anergia seja bastante variável.<sup>(5-9)</sup>

Nos países desenvolvidos, as causas mais frequentes de ingresso de pacientes nos serviços de terapia renal substitutiva são diabetes mellitus (DM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), responsáveis por aproximadamente 70% de todas as admissões nos serviços de diálise. Nos países subdesenvolvidos, os dados são imprecisos, mas sabe-se que há uma maior prevalência de nefropatias relacionadas a doenças infecciosas, bem como HAS e DM.<sup>(10)</sup>

Os pacientes portadores de IRC e em hemodiálise apresentam um risco de desenvolver tuberculose de 6,9 a 52,5 vezes maiores do que quando comparados com a população geral, justificando a realização do tratamento para

ILMT em todos os pacientes que apresentarem TT positivo.<sup>(11)</sup>

O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência da ILMT e o risco de infecção de tuberculose em pacientes portadores de IRC em um centro de hemodiálise.

## Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, realizado no Instituto Mineiro de Nefrologia, em Belo Horizonte (MG), no qual todos os pacientes com idade superior a 18 anos e em tratamento hemodialítico no período compreendido entre dezembro de 2008 e dezembro de 2009 foram convidados a participar do estudo.

Os pacientes responderam a um questionário padronizado e validado, que contemplava a data de início do tratamento hemodialítico, bem como dados sociodemográficos (sexo, idade, raça e estado civil), tabagismo, uso de bebidas alcoólicas, índice de massa corpórea, presença de DM e sorologia para HIV e para vírus de hepatite B e C, assim como uso de imunossupressores. Também foi avaliada a cicatriz vacinal por BCG, história de tuberculose e história de contato.

A etiologia da doença renal e os medicamentos em uso (anti-hipertensivos, eritropoetina recombinante humana, ferro, insulina, diuréticos, antidepressivos, imunossupressores, vasodilatadores, broncodilatadores, vitaminas do complexo B, vitamina C, ácido fólico e análogos da vitamina D) foram descritos e avaliados quanto à associação com o TT.

Foram excluídos os pacientes que não retornaram para a leitura do TT, assim como aqueles que tinham TT prévio, tratamento prévio para ILMT ou história de tuberculose.

Todos os pacientes realizaram radiografia de tórax.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o nº ETIC 25/08.

O PPD RT23, 2 UT (State Serum Institute, Copenhagen, Dinamarca) foi administrado na quantidade de 0,1 mL pela técnica de Mantoux (intradérmica). A leitura da endureção foi realizada após 72-96 h em seu maior eixo transversal, com régua milimetrada, e o resultado expresso em mm. Os pacientes com o primeiro teste (TT1) negativo foram submetidos a um segundo teste (TT2) entre uma e três semanas após a realização do TT1 para a avaliação do fenômeno *booster*.

Um terceiro teste (TT3) foi aplicado um ano após a realização do TT2.<sup>(12)</sup>

Foram utilizados dois pontos de corte na expressão do TT: de forma geral, para os pacientes portadores de IRC, valores de enduração  $\geq 10$  mm foram considerados positivos; para os candidatos a transplante renal, pacientes soropositivos para o HIV e/ou imunossuprimidos, pacientes em uso de prednisona  $\geq 15$  mg/dia ou equivalente por tempo superior a um mês, ou candidatos ao uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$ , considerou-se como TT positivo os resultados de enduração  $\geq 5$  mm. Esse ponto de corte foi adotado segundo recomendações da *American Thoracic Society* e de outros autores,<sup>(13,14)</sup> pois pacientes que receberão imunossuppressores após o transplante têm um alto risco de desenvolver tuberculose ativa.

O fenômeno *booster* foi considerado para aqueles cujos resultados do TT2 (realizado de uma a três semanas após o TT1) apresentaram enduração  $\geq 10$  mm, com incremento  $> 6$  mm em relação ao TT1.<sup>(3)</sup>

Considerou-se viragem tuberculínica quando a enduração do TT3 fosse  $\geq 10$  mm do valor obtido no TT2.<sup>(3)</sup>

Para todos os indivíduos com ILMT, foi indicado o tratamento com isoniazida na dose de 10 mg/kg por dia, na dose máxima de 300 mg/dia, após a hemodiálise.

Utilizou-se a fórmula sugerida por Ruffino-Netto para o cálculo do risco médio de infecção anual (RMIA).<sup>(15)</sup>

Na análise estatística, foi realizada, inicialmente, uma análise descritiva das variáveis utilizadas no estudo. Para as variáveis categóricas ou nominais (como cor e sexo) foram empregadas tabelas de distribuição de frequência. Para as variáveis numéricas ou contínuas (como idade e peso), foram adotadas medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (valor mínimo/máximo e desvio-padrão).

Para verificar as diferenças entre os dois grupos, ao se considerar variáveis numéricas, o teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado. Esse teste foi escolhido devido à natureza assimétrica das variáveis testadas. A OR foi estimada com um intervalo de confiança de 95%. Nessa análise, o ajuste para sexo e idade foi feito por meio de análise de regressão logística ordinal. Em todas as análises, foi considerado um nível de 5% de significância e foi utilizado o *software Statistical*

*Package for Social Sciences*, versão 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

## Resultados

Foram convidados a participar do estudo 335 pacientes. Desses, 28 foram excluídos por não aceitarem ou por não terem realizado algum dos TTs e 21 por terem relatado história de tuberculose. Assim, o estudo incluiu 307 pacientes. A média de idade foi de 53 anos (variação, 19–85 anos), com predomínio do sexo masculino (56,4%), não brancos (65,4%), casados (59,4%), alcoolistas (6,6%) e tabagistas (88%). Apenas 46 pacientes (13,8%) estavam abaixo do peso (índice de massa corpórea  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>). Com relação às comorbidades avaliadas, 86 pacientes (28%) eram portadores de DM, 12 (4%) eram soropositivos para hepatite C (nenhum para hepatite B), e 2 (0,6%) eram soropositivos para o HIV. Estavam em uso de imunossupressor apenas 9 pacientes (3%). A marca vacinal (BCG) estava presente em 225 pacientes (73,4%), e 63 (20,6%) relataram contato com pacientes com tuberculose. Não houve alterações radiográficas em 57,3% dos pacientes, e em 131 pacientes (42,7%) com alterações radiográficas, nenhum teve diagnóstico de tuberculose ativa.

As principais etiologias da IRC foram nefroangioesclerose hipertensiva, em 22,1%; glomerulonefrite crônica, em 18,8%; nefropatia diabética, em 17,9%; e outras patologias, em 41,2%. Os resultados do TT1, TT2 e TT3 não variaram significativamente em função das etiologias da insuficiência renal ( $p > 0,05$ ) utilizando-se o teste do qui-quadrado.

A prevalência da ILMT (TT1 positivo), quando considerada a enduração  $\geq 5$  mm (para candidatos ao transplante renal, pacientes soropositivos para o HIV e/ou imunossuprimidos, como descrito anteriormente, assim como candidatos ao uso de bloqueadores de TNF- $\alpha$ ) foi de 22,2%, com incremento de 11,2% no TT2 (fenômeno *booster*) e de 2,8% para o TT3 (viragem tuberculínica).

A prevalência da ILMT (TT1 positivo), quando considerada a enduração  $\geq 10$  mm (pacientes com IRC e não candidatos a transplante) foi de 28,5%, com incremento de 9,4% no TT2 (fenômeno *booster*) e de 2,5% para o TT3 (viragem tuberculínica).

O incremento do TT1 para o TT2 e desse para o TT3 foi estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ) para ambos os casos quando os dois pontos de

corde foram considerados (5 mm e 10 mm). A frequência cumulativa (TT1 e TT2) foi de 33,4% (ponto de corte, 5 mm) e 37,9% (ponto de corte, 10 mm), respectivamente (Tabela 1).

O RMIA para os pacientes portadores de IRC foi de 1,19%.

Não houve associações significativas das variáveis idade, etiologia da IRC, eficiência da hemodiálise, estoque de ferro, utilização de análogos da vitamina D, anemia, DM, desnutrição, tempo e data de início da hemodiálise, sorologia para hepatite C e cicatriz da vacina BCG com os resultados isolados para cada TT ( $p > 0,05$ ).

Os fatores de risco, como tabagismo, alcoolismo, DM, uso de imunossupressores, hipoalbuminemia, HIV e ausência de cicatriz de BCG, foram avaliados na população em estudo, e não foram encontradas quaisquer associações estatisticamente significativas entre os testes e seus respectivos pontos de corte (TT1  $\geq 5$  ou  $\geq 10$  mm, *booster* e viragem tuberculínica), quando avaliados isoladamente. Houve maior chance de o TT ser positivo com o ponto de corte de 10 mm na sua associação com alcoolismo e sexo masculino.

Havia uma maior chance do TT1 ser  $\geq 10$  mm em pacientes do sexo masculino (28%) quando comparado ao feminino (15%).

O nível de ferritina máxima anual e sua média obtida a partir de quatro medidas trimestrais, habitualmente realizadas no serviço de terapia renal substitutiva, juntamente com o índice de saturação de transferrina e níveis de albumina e hemoglobina não apresentaram associações estatisticamente significativas com a resposta dos TTs.

Uma tendência à positividade do TT1 (pontos de corte de 5 mm e 10 mm) foi observada nos pacientes com IRC e ex-tabagistas (31,1%) quando comparados com os não tabagistas.

Os pacientes portadores de IRC com DM não apresentaram um risco estatisticamente significativo para a ILMT.

Uma tendência à positividade do TT3 foi observada em todos os pacientes não usuários de vitamina D ( $p = 0,033$ ).

Houve 44,4% de abandono ao tratamento da infecção latente. Não houve reação adversa que impedisse o uso da isoniazida.

## Discussão

A avaliação da ILMT na instituição estudada foi relevante após a ocorrência de casos de tuberculose entre os anos de 2005 e 2006 (6 casos), o que sugeriu ter havido transmissão entre os pacientes, pois os contatos poderiam ter ocorrido nos refeitórios, nas salas de hemodiálise, na recepção e nas salas de espera.

A população de pacientes com IRC no presente estudo foi constituída, na sua maioria, por homens não brancos, como também descrito por outros autores.<sup>(16)</sup>

Analisando os resultados dos TTs, verificou-se uma maior chance de resposta (TT1  $\geq 10$  mm) apenas para o grupo dos pacientes do sexo masculino (28%), fato também salientado em outros estudos.<sup>(5,6)</sup> Não foi observada aqui qualquer associação entre raça e a resposta aos TTs.

Dados nutricionais, como o índice de massa corpórea, e a etiologia da IRC não interferiram significativamente na resposta aos TTs realizados, confirmando achados prévios já descritos na literatura.<sup>(5,6,8)</sup>

No presente estudo, a história de contato com tuberculose (20,6%) não coincidiu com a prevalência da infecção, que foi de 33,4% e 37,9%, respectivamente, para os pontos de corte de 5 mm e 10 mm (frequência cumulativa do TT1 e TT2), e isso pode ser explicado por desconhecimento do contato.

**Tabela 1** – Prevalência de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em 307 pacientes com insuficiência renal crônica, Instituto Mineiro de Nefrologia, 2008-2009.<sup>a</sup>

Resultados	Pacientes em relação ao ponto de corte de enduração adotado	
	5 mm	10 mm
Negativo	46 (63,8)	140 (59,6)
Positivo	16 (22,2)	67 (28,5)
Efeito <i>booster</i>	8 (11,2)*	22 (9,4)*
Viragem tuberculínica	2 (2,8)*	6 (2,5)*
TOTAL	72 (100,0)	235 (100,0)

<sup>a</sup>Valores expressos em n (%). \*Teste do qui-quadrado ( $p < 0,05$ ).

Em um estudo de prevalência realizado em pacientes idosos em hemodiálise, os resultados foram concordantes com nossos achados.<sup>(5)</sup> Naquele estudo, a provável causa de TTs negativos (anergia) encontrada em alguns pacientes foi justificada pela idade avançada ou pela alteração imunológica causada pela uremia.<sup>(5)</sup> Em nosso estudo, alguns TTs negativos podem ter relação com a uremia, já que a média de idade era de 53 anos. Apesar da limitação do teste, a alta prevalência de pessoas infectadas justifica a recomendação de que o TT seja realizado de forma mais rigorosa em pacientes com IRC, uma vez que há um alto risco de adoecimento nessa população.<sup>(5,8)</sup>

O aumento de 12,7% para o TT2 e de 5% para o TT3 foi estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ), sugerindo a importância de um segundo teste para a detecção precoce de ILMT, assim como de um terceiro para aqueles que não apresentaram o efeito *booster*. A viragem foi provavelmente devida ao contato na comunidade, pois a cidade de Belo Horizonte apresenta uma alta incidência da tuberculose, segundo a Organização Mundial da Saúde ( $> 30/100.000$  habitantes),<sup>(16)</sup> e pelo fato de que, durante o estudo, não houve casos de tuberculose ativa (transmissível) na instituição.

Os resultados do presente estudo mostram vários pontos relevantes, entre eles, o fato de que a prevalência de ILMT em pacientes com IRC foi alta e que a realização de TT2 e TT3 significativamente aumentou a detecção de ILMT nas pessoas que foram inicialmente negativas.

Vários estudos relatam um alto risco de desenvolvimento de tuberculose entre a população com IRC, o que não ocorreu no presente trabalho, provavelmente devido ao uso de isoniazida naqueles pacientes que completaram o tratamento preventivo ou devido ao curto espaço de tempo pelo qual esses pacientes foram acompanhados.<sup>(10,11,17,18)</sup> O abandono da prevenção relatado aqui (44,4%) tem sido descrito por outros autores,<sup>(19)</sup> o que reforça a necessidade de políticas em saúde para que haja uma maior adesão ao tratamento desses pacientes.

No presente trabalho, não foram encontradas associações entre os níveis hematómétricos, estoque de ferro, resultados positivos no TT (ILMT) e casos de tuberculose ativa. Distúrbios genéticos em seres humanos, tais como mutações na expressão de ferroportina 1, podem aumentar o risco de tuberculose ou interferir negativamente com a resposta ao tratamento se houver um aumento

da oferta de ferro para o macrófago. Assim, o nível de ferro pode ser um fator importante na prevenção, no tratamento da doença ou no desenvolvimento de vacinas para tuberculose.<sup>(20)</sup>

Em nossos resultados, não houve qualquer associação significativa das variáveis analisadas (idade, ser casado, etiologia da IRC, eficiência da diálise, estoque de ferro, anemia, DM, desnutrição, data de início da hemodiálise, sorologia para hepatite C e marca vacinal pelo BCG) com os resultados dos TTs (TT1, TT2 e TT3) quando considerados isoladamente, o que corrobora outros estudos.<sup>(5,18)</sup>

Reações falso-positivas podem ocorrer em indivíduos vacinados com BCG, principalmente após o primeiro ano da vacinação, quando a vacina produz reações maiores e mais duradouras. No entanto, a reação tende a diminuir com o passar do tempo e, se o TT for realizado 10 anos ou mais após a última vacinação, o efeito da BCG poderá ser mínimo, o que provavelmente não interferiu nos resultados encontrados, já que, no Brasil, a vacinação é usualmente realizada nos primeiros dias de vida.<sup>(2)</sup>

A deficiência da vitamina D provavelmente não contribuiu para a diminuição da resposta celular (TT negativo),<sup>(19)</sup> pois houve uma tendência do TT3 ser positivo em pacientes com essa deficiência ( $p = 0,033$ ).

Associações entre alcoolismo, tabagismo e tuberculose têm sido descritas,<sup>(21,22)</sup> mas não foram encontradas essas associações com tuberculose e ILMT, exceto a associação entre ser do sexo masculino e ingerir bebida alcoólica, quando considerado o ponto de corte de 10 mm.

No presente estudo, os pacientes apresentaram RMIA semelhante ao da população em geral, o que sugere infecção recente. O mais alto RMIA no mundo está na África Subsaariana (1,5-2,5%), enquanto, nos países desenvolvidos, esse é de 0,1%. Na América do Sul, o RMIA é estimado entre 0,5% e 1,5%. No Brasil, o RMIA está atualmente em 1%, apesar de ser menor na região Sul e ser maior nas regiões Sudeste, Norte e Nordeste.<sup>(19)</sup>

A utilização de *interferon gamma release assays* tem um desempenho semelhante ao do TT para a detecção de ILMT, mas o seu custo relativamente elevado e a necessidade de infraestrutura de laboratório são algumas de suas limitações.<sup>(23)</sup> Não há dados suficientes sobre o uso desse teste na triagem da ILMT em pacientes com IRC e em hemodiálise.<sup>(9,24)</sup> No

Brasil, *interferon gamma release assay* ainda não foi adotado para o diagnóstico da ILMT.<sup>(3,12)</sup>

No presente estudo, o TT demonstrou ser uma ferramenta útil na detecção de ILMT nos pacientes em hemodiálise estudados. Pode-se concluir que a prevalência da ILMT na população estudada foi alta e que a estimativa de risco da infecção foi semelhante ao da população geral no Brasil, o que sugere infecção recente.

## Referências

1. WHO global tuberculosis control report 2010. Summary. Cent Eur J Public Health. 2010;18(4):237.
2. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe eletrônico da tuberculose. Boletim Eletrônico Epidemiológico. 2009;9(2):1-4.
3. Conde MB, Melo FA, Marques AM, Cardoso NC, Pinheiro VG, Dalcin Pde T, et al. III Brazilian Thoracic Association Guidelines on tuberculosis. J Bras Pneumol. 2009;35(10):1018-48.
4. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Defective expression of B7-2 (CD86) on monocytes of dialysis patients correlates to the uremia-associated immune defect. Kidney Int. 2001;59(4):1382-9.
5. Wauters A, Peetermans WE, Van den Brande P, De Moor B, Evenepoel P, Keuleers H, et al. The value of tuberculin skin testing in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(2):433-8.
6. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1998;31(5):848-52.
7. Smirnoff M, Patt C, Seckler B, Adler JJ. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. Chest. 1998;113(1):25-7.
8. Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(12):2720-4.
9. Maden E, Bekci TT, Kesli R, Atalay H, Teke T, Solak Y, et al. Evaluation of performance of quantiferon assay and tuberculin skin test in end stage renal disease patients receiving hemodialysis. New Microbiol. 2011;34(4):351-6.
10. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. Semin Dial. 2003;16(1):38-44.
11. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. Am J Med. 1979;67(4):597-602.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
13. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 Pt 2):S221-47.
14. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, Doucette K, Shokoples S, Peleg AY, et al. Comparison of quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. Am J Transplant. 2007;7(12):2797-801.
15. Ruffino-Netto A. Epidemiometric models in tuberculosis. Definition of "states" and risk of infection [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 1977;11(2):188-98.
16. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. Educ Health (Abingdon). 2003;16(2):230.
17. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. 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.
18. Klote MM, Agodoa LY, Abbott KC. Risk factors for Mycobacterium tuberculosis in US chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(11):3287-92.
19. Kritski AL, Conde MB, Souza MG, editors. Tuberculose: do ambulatório à enfermagem. 3rd ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
20. Boelaert JR, Vandecasteele SJ, Appelberg R, Gordeuk VR. The effect of the host's iron status on tuberculosis. J Infect Dis. 2007;195(12):1745-53.
21. Caron-Ruffino M, Ruffino-Netto A. Association of alcoholism and pulmonary tuberculosis [Article in Portuguese]. Rev Saude Publica. 1979;13(3):183-94.
22. Sopor ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. J Neuroimmunol. 1998;83(1-2):148-56.
23. Dagnew AF, Hussein J, Abebe M, Zewdie M, Mihret A, Bedru A, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in healthy young adults in a country with high tuberculosis burden and BCG vaccination at birth. BMC Res Notes. 2012;5:415.
24. Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical application and limitations of interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis. 2011;52(8):1031-7.

## ***Sobre os autores***

---

### ***Jane Corrêa Fonseca***

Nefrologista. Instituto Mineiro de Nefrologia, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Waleska Teixeira Caiaffa***

Professora Titular. Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Mery Natali Silva Abreu***

Professora Adjunta. Departamento de Estatística, Faculdade de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Katia de Paula Farah***

Professora Adjunta. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Wânia da Silva Carvalho***

Professora Associada I. Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.

### ***Silvana Spindola de Miranda***

Professora Associada IV. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (MG) Brasil.