

## Índice de conteúdos

<b>Resumo</b> .....	<b>3</b>
<b>Palavras-chave</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>5</b>
<b>Key-words</b> .....	<b>6</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>7</b>
<b>Materiais e Métodos</b> .....	<b>10</b>
Critérios de inclusão e exclusão .....	11
Definições.....	11
Profilaxia antimicrobiana .....	12
Esquemas de imunossupressão .....	12
Avaliação socioeconómica .....	13
<b>Resultados</b> .....	<b>14</b>
Variáveis pré-transplante.....	14
Variáveis relativas ao transplante hepático .....	16
Variáveis pós-operatórias .....	16
Infeções pós-transplante .....	17
Infeções bacterianas.....	18
Infeções fúngicas .....	21
Infeções víricas .....	21
Infeções parasitárias .....	22
Fatores de risco para infeção.....	22
<b>Discussão e Conclusão</b> .....	<b>26</b>
<b>Agradecimentos</b> .....	<b>34</b>
<b>Referências bibliográficas</b> .....	<b>35</b>
<b>Anexo</b> .....	<b>37</b>

## **Lista de abreviaturas**

AVB – Atrésia das vias biliares

CDC - Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CMV – Citomegalovírus

CVC – Catéter venoso central

DGUOK – Desoxiguanosina cinase

EBV – Vírus Epstein-Barr

ITI – Infecções do trato intestinal

ITR – Infecções do trato respiratório

ITU – Infecções do trato urinário

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina

MSSA – *Staphylococcus aureus* sensível à Meticilina

OTC – Ornitina transcarbamilase

PTLD – Doença linfoproliferativa pós-transplante (*posttransplantation lymphoproliferative disease*)

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TH – Transplante hepático

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UTHPA – Unidade de Transplante Hepático Pediátrico e de Adultos

VSR – Vírus Sincicial Respiratório

## Resumo

**Introdução.** O transplante hepático (TH) é, em algumas situações, o único recurso terapêutico, nomeadamente, em casos de doença hepática terminal aguda ou crónica. Este procedimento associa-se a uma série de conhecidas complicações médicas e cirúrgicas. As infeções são reconhecidas como uma causa importante de morbilidade e mortalidade.

**Objetivo.** Pretendemos determinar a incidência, o momento, o local e os eventuais fatores de risco associados às infeções ocorridas no primeiro ano após um TH pediátrico.

**Métodos.** Estudo retrospectivo das infeções diagnosticadas no primeiro ano após TH, em crianças (<18 anos) submetidas a este procedimento entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2013, na Unidade de Transplante Hepático Pediátrico e de Adultos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (UTHPA-CHUC). Foi feita a análise dos processos clínicos dos doentes e a determinação de variáveis demográficas, relacionadas com o pré e pós-TH e com as infeções. Identificaram-se eventuais fatores de risco de infeção, por comparação das múltiplas variáveis estudadas entre os doentes com e sem infeções no primeiro ano e no primeiro mês pós-TH. Os testes estatísticos foram realizados na aplicação SPSS, versão 22 para Windows, e foram analisados ao nível de significância de 5%.

**Resultados.** Foram incluídas 39 crianças. O principal motivo para a realização de TH foi a atresia das vias biliares (41%). Em 74,4% dos casos ocorreu, pelo menos, um episódio de infeção no primeiro ano. Não ocorreu nenhuma morte por infeção. As infeções precoces (0-30 dias) foram as mais frequentes (54%), seguidas das intermédias (1-6 meses) (27%) e das tardias (6-12 meses) (19%). As infeções bacterianas foram as mais frequentes (64%), tendo sido os *Enterococcus spp* (28,9%), MSSA (21,1%) e a *Klebsiella spp* (13,2%) os agentes mais comumente identificados. Quatro doentes tiveram um episódio de infeção fúngica a *Candida*

*spp* nos períodos precoce e intermédio. As infeções víricas ocorreram sobretudo no período tardio (41%), tendo sido causadas maioritariamente pelo CMV (29,4%), EBV (21,1%) e Adenovírus (21,1%). As infeções parasitárias foram as menos comuns, tendo-se registado dois episódios de gastroenterite parasitária no período intermédio. Associou-se a maior risco de infeção o tempo total de internamento imediato pós-TH ( $p=0,024$ ). A idade no momento do TH, o estrato sócioeconómico, a biometria no momento do TH, bem como outras variáveis relacionadas com o TH não mostraram significância estatística na previsão de episódios de infeção.

**Discussão.** Apesar dos avanços no controlo da imunossupressão e das infeções, os episódios infecciosos permanecem importantes fatores de comorbilidade em doentes sujeitos a TH (74,4% no primeiro ano). Não se associaram, no entanto, a mortalidade no primeiro ano. Este estudo determinou o padrão infeccioso dos doentes em termos de perfil de microorganismos, local e *timing* da infeção. Esta informação é extremamente útil, pois permite antecipar quais os tipos de infeção mais frequentes em cada momento e os microorganismos mais comuns, permitindo uma atuação mais precoce, e uma adequação da atitude médica profilática e empírica no combate às infeções pós-TH na nossa unidade.

## **Palavras-chave**

Transplante hepático; infeção; imunossupressão; pediatria.

## Abstract

**Introduction.** Liver transplant (LT) is, in some cases, the only treatment for chronic or acute terminal liver diseases. This procedure is associated with well-known medical and surgical complications. Infections are known to be a major cause of morbidity and mortality.

**Objective.** We intend to determine the incidence of infections on a pediatric population during the first year after LT, the moment in which they occur, the most common sites of infection and to identify possible risk factors for the occurrence of these events.

**Methods.** We retrospectively investigated the proven infection episodes during the first year after LT in children (<18 years) who underwent this procedure at Pediatric and Adult Liver Transplant Unit at CHUC, between 1<sup>st</sup> January 2009 and 31<sup>st</sup> December 2013. We determined demographic variables, variables related to the transplant and to the infection episodes. We identified possible risk factors of infections by comparing multiple variables between patients with and without infections during the first year after LT. Statistical analysis was carried out using the SPSS, version 22. A  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results.** Thirty-nine patients were included. The main indication for LT was biliary atresia (41%). In 74.4% of cases there was, at least, one episode of infection during the first year. There were no deaths related to infection. Early infections (0-30 days) were the most common (54%), followed by intermediate (1-6 months) (27%), and late infections (6-12 months) (19%). Bacterial infections were the most common (64%), with *Enterococci* (28.9%), non-MRSA *Staphylococci* (21.1%) and *Klebsiella spp* (13.2%) being the most frequently identified agents. Four patients had a fungal *Candida spp* infection. Viral infections were most frequent in the late period (41%), being caused mainly by CMV (29.9%), EBV (21.1%) and Adenovirus (21.1%). Parasites were the least common infections with only two episodes of gastroenteritis in the

intermediary period. Total hospital stay after surgery ( $p=0,024$ ) was a risk factor for infection. Age at LT, biometry values, economic status and other LT-related variables did not show statistical significance as risk factors for infection.

**Discussion.** Despite the progress in controlling immunosuppression and infection episodes, infection is still a major cause of morbidity in patients who underwent LT (74.4%), though they were not related to mortality in the first year. This study allowed us to draw the pattern of infections that occurred in the first year after LT, namely the most common agents, the site and timing of occurrence. This information is extremely useful because it allows physicians to anticipate the kind of infection in every moment and the most frequent agents involved. This gives them tools for ameliorate prophylactic and empirical therapeutic strategy against infections that may come up in these patients.

### **Key-words**

Liver transplant; infection; immunossuppression; paediatrics.

## **Introdução**

A transplantação hepática pediátrica iniciou-se com Thomas E. Starzl em Denver, em 1963. No entanto, o primeiro transplante hepático (TH) realizado com sucesso em crianças ocorreu, pela mão do mesmo médico, apenas em 1967. Em Portugal, a transplantação hepática pediátrica iniciou-se em Coimbra, em janeiro de 1994, com o Professor Doutor Linhares Furtado. Desde o início do programa de transplantação pediátrica até 31 de Dezembro de 2015, foram realizados 236 transplantes. O Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) é o único centro nacional de transplantação hepática em idade pediátrica.

O TH é o tratamento indicado em indivíduos com doença hepática terminal aguda ou crónica (1). Em idade pediátrica, as principais causas de TH são a atresia das vias biliares (AVB) (32%), doenças metabólicas (22%), falência hepática aguda (11%), cirrose (9%), neoplasia (9%) e lesão hepática imunomediada ou lesão biliar (4%) (2).

Este procedimento associa-se a morbilidade e mortalidade significativas, embora decrescentes ao longo dos anos - em resultado da evolução da técnica cirúrgica e da melhoria dos recursos médicos. As principais complicações associadas ao TH são a rejeição aguda (50%) ou crónica (<5%), complicações biliares (5-30%), vasculares, como a trombose da artéria hepática (7-9%) ou a trombose da veia porta (33%) e infeção (50-83%) (1,3,4).

A introdução de agentes imunossuppressores potentes, como são os inibidores da calcineurina (ciclosporina e, mais tarde, o tacrolimus) permitiu uma marcada diminuição na mortalidade e na morbilidade após o procedimento. A sobrevivência ao fim de um ano passou de 30%, em 1978, para cerca de 80-90% em 2007 (1), e parece agora começar a exceder os 90% (5).

As infeções associadas à imunossupressão e ao contato com agentes patogénicos são umas das complicações mais frequentes no decurso de um transplante - cerca de 50% apresenta pelo

menos um episódio de infecção (4). Após o TH, o hospedeiro deve manter um nível adequado de imunossupressão de modo a evitar a rejeição do enxerto - o que, no entanto, lhe confere maior suscetibilidade para a ocorrência de infecções. Cabe ao hepatologista pediátrico estabelecer o equilíbrio necessário dos níveis de imunossupressão que evite tanto infecções graves como a rejeição do enxerto.

As infecções podem ser classificadas de acordo com o período em que ocorrem após o TH: precoces (0-30 dias), intermédias (1-6 meses) e tardias (6-12 meses) (6). As infecções precoces estão frequentemente relacionadas com complicações peri-operatórias, a presença de cateteres ou outros corpos estranhos. São habitualmente infecções bacterianas (7). No período intermédio, as infecções relacionam-se sobretudo com o grau de imunossupressão a que o hospedeiro está sujeito, surgindo infecções oportunistas, bem como doença grave por agentes da comunidade. Neste período, é mais comum a ocorrência de infecções víricas, doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD – *posttransplantation lymphoproliferative disease*), relacionada com o vírus Epstein-Barr (EBV), e pneumocistose (5). Após o primeiro semestre, o grau de imunossupressão é, geralmente, mais baixo, e o número e gravidade das infecções tendem a ser menores (6).

Este trabalho pretende estudar a população pediátrica submetida a TH na UTHPA-CHUC, entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2013, e determinar a incidência das infecções ocorridas no primeiro ano após o transplante. Pretende-se ainda identificar quais os agentes mais frequentemente implicados, quais os principais locais de infecção, qual o período de maior risco infeccioso e que fatores de risco se associam a maior incidência de infecção.

Pretende-se que este estudo contribua para um conhecimento real sobre o padrão das infecções ocorridas no primeiro ano pós-TH em crianças transplantadas na Unidade de Transplantação Hepática Pediátrica e de Adultos (UTHPA) do CHUC. Esta informação poderá permitir uma



eventual otimização dos esquemas de profilaxia antimicrobiana ou de tratamento empírico, bem como minimizar os eventuais fatores de risco de infecção em crianças sujeitas a TH.

## **Materiais e Métodos**

Estudo retrospectivo, descritivo e analítico, realizado com base na análise dos processos clínicos dos doentes transplantados em idade pediátrica (inferior a 18 anos), na UTHPA-CHUC, entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2013.

Foram determinadas as seguintes variáveis: **a)** Variáveis demográficas: sexo, raça e etnia, idade na data do transplante, país de origem, escala de *Graffar*; **b)** Variáveis pré-transplante: doença de base, dados biométricos, presença de sinais e/ou complicações de hipertensão portal, encefalopatia hepática, síndrome hepato-renal e hepato-pulmonar; **c)** Variáveis relativas ao transplante: antibioterapia profilática, características do enxerto, duração da cirurgia, tempos de isquémia durante a cirurgia; **d)** Variáveis pós-operatórias: duração do internamento na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e na enfermaria, duração da ventilação mecânica, tempo de permanência dos drenos abdominais e do catéter venoso central, ocorrência de complicações pós-TH, necessidade de nova intervenção cirúrgica, níveis séricos de tacrolimus no primeiro ano; **e)** Variáveis relacionadas com a infeção: momento da infeção, agente etiológico, local e mortalidade.

Caracterizou-se a população estudada de acordo com as variáveis anteriormente enumerados, e determinou-se a incidência, o momento em que ocorreu a infeção [precoce (0-30 dias), intermédia (1-6 meses), tardia (6-12 meses)], bem como o local e o agente etiológico envolvido (bactéria, fungo, vírus, parasita).

Identificaram-se eventuais fatores de risco de infeção, comparando múltiplas variáveis enumeradas entre o grupo de doentes com e sem infeção no primeiro ano e no primeiro mês pós-TH.

Procurou-se determinar uma eventual relação entre os diferentes esquemas de antibioterapia profilática usada no TH e a ocorrência de infeção bacteriana precoce.

Correlacionou-se o risco de infeções com os níveis séricos de tacrolimus, determinados em vários períodos ao longo do primeiro ano. A análise foi efetuada para os seguintes períodos: semana 1, semana 2, semanas 3 e 4, mês 1-3, mês 3-6, e mês 6-12. Em cada período, foi comparada a média do nível sérico de tacrolimus do grupo de crianças que nesse período teve, pelo menos, um episódio infeccioso com o que não teve nenhuma infeção.

### **Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas no estudo as crianças (<18 anos) submetidas ao primeiro TH entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2013, na UTHPA-CHUC, com, pelo menos, um ano de seguimento. Foram excluídos os doentes retransplantados ou que faleceram no primeiro ano pós-TH, por outro motivo além de infeção.

### **Definições**

Definiram-se as infeções do trato urinário (ITU), infeções respiratórias (ITR), nomeadamente pneumonia e abscesso pulmonar, infeção gastrointestinal (ITI), que inclui gastroenterite aguda, bacteriémia, colangite e infeções relacionadas com a cirurgia (que inclui complicações biliares, peritonite, abscesso hepático e infeções da ferida cirúrgica) de acordo com os critérios propostos pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) (8).

Em alguns casos não foi possível a identificação do microorganismo causador de infeção, no entanto foi registado o episódio de infeção, diagnosticado com base na apresentação clínica e outros indicadores indiretos de infeção.

### **Profilaxia antimicrobiana**

Os doentes transplantados na UTHPA-CHUC iniciam antibioterapia profilática para agentes Gram positivos e negativos imediatamente antes do transplante, que é suspensa 48 horas após a intervenção, se se mantiverem apiréticos e sem evidência clínica ou laboratorial de infeção.

Iniciam também profilaxia para infeção por *Pneumocystis jirovecci* com trimetoprim e sulfametoxazol após o transplante, que mantêm nos primeiros seis meses.

Os doentes com risco de contrair ou reativar infeção por CMV realizam profilaxia antiviral após o transplante.

### **Esquemas de imunossupressão**

De acordo com o protocolo atualmente em vigor na UTHPA-CHUC, todos os doentes recebem metilprednisolona na fase anhepática - antes da reperusão do enxerto. Em casos particulares, como situações de doença auto-imune, falência hepática aguda ou hepatopatia cirrótica sem diagnóstico etiológico são administradas duas doses de basiliximab (em D0 e D4).

O tacrolimus é usado como base da terapêutica imunossupressora de manutenção, e é iniciado no primeiro dia após o transplante. As doses alvo preconizadas são de 8-10ng/mL nas primeiras semanas e 5-8ng/mL posteriormente, sendo as doses administradas ajustadas de acordo com a monitorização dos níveis séricos alcançados pelo doente.

A prednisolona é simultaneamente administrada como imunossupressor de manutenção durante, pelo menos, seis meses, com doses progressivamente decrescentes, e suspensa no fim deste período, na ausência de episódios comprovados de rejeição celular aguda e enzimologia hepática normal.

O micofenolato de mofetilo é iniciado nos primeiros 15 dias após o TH.

### **Avaliação socioeconómica**

A avaliação socioeconómica foi feita através da escala de *Graffar* (em anexo) - uma ferramenta de estratificação social que tem em conta os seguintes fatores: profissão do chefe de família, instrução do chefe de família, origem dos rendimentos, tipo de habitação e local de residência. As famílias são inseridas nas seguintes categorias: Classe alta (I), classe média alta (II), classe média (III), classe média baixa (IV) e classe baixa (V) (9).

### **Análise estatística**

Os testes estatísticos foram realizados na aplicação SPSS, versão 22 para Windows, e foram analisados ao nível de significância de 5%.

As variáveis quantitativas são descritas em termos de médias e medianas, com as respetivas medidas de dispersão (desvio-padrão e percentis 25 e 75). Relativamente à variável representativa da escala de *Graffar*, apenas se usou a mediana e os percentis.

Dado que a distribuição amostral das variáveis analisadas não foi normal (teste de Shapiro-Wilk), todas as comparações entre dois grupos foram realizadas através do teste de Mann-Whitney ou através do teste de Kruskal-Wallis, quando a variável independente continha três ou mais grupos.

Aplicou-se o teste qui-quadrado para analisar a existência de uma eventual associação entre o esquema de antibioterapia profilática e a ocorrência de infeções bacterianas precoces.

## Resultados

No período estudado foram transplantadas 54 crianças. Destas, foram excluídas do estudo 15 crianças, 11 das quais por corresponderem a casos de retransplante, e 4 por não terem completado, pelo menos, um ano de seguimento ou terem falecido no primeiro ano pós-transplante por outra causa que não infeção.

A amostra do estudo incluiu 39 crianças, com uma relação sexo masculino/feminino de 20:19.

A mediana das idades no momento do transplante foi de 57 meses (mínimo 4 meses, máximo 209 meses).

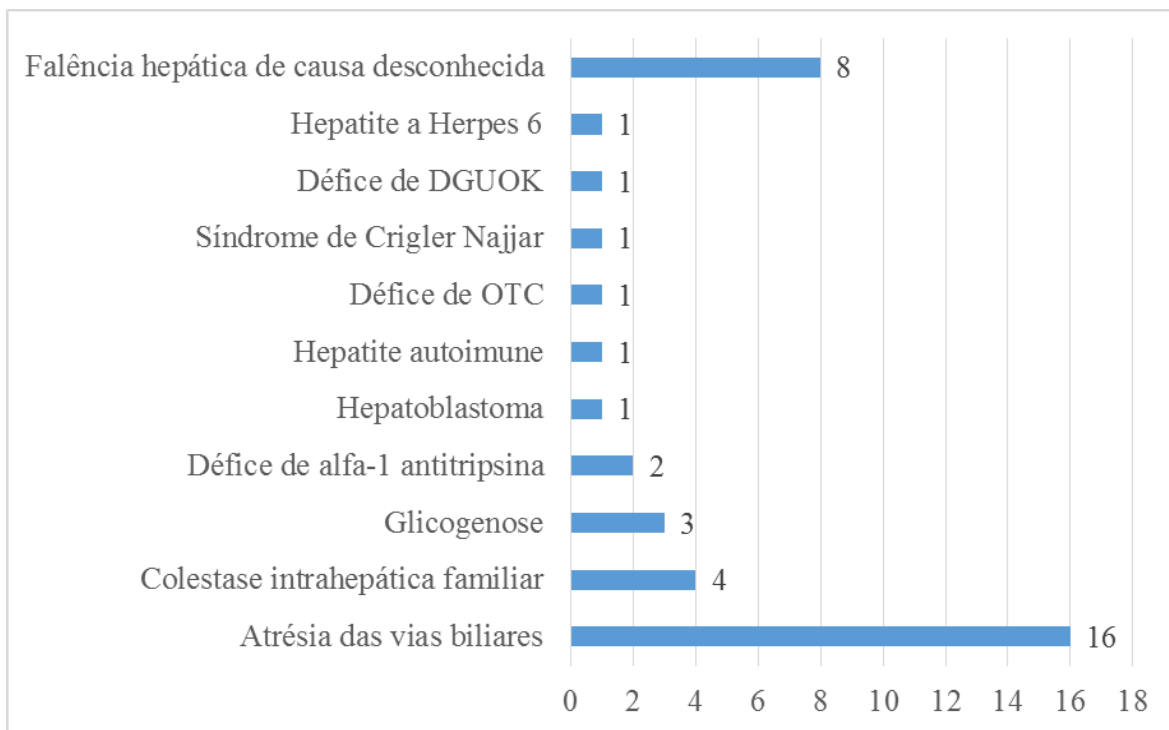
A maioria das crianças é de etnia caucasiana (74,4%), de nacionalidade portuguesa (74,4%) e pertencente à classe média (35,9%) (Tabela 1).

**Tabela 1. Análise demográfica das crianças transplantadas (n=39).**

<b>Estrato</b>	<b>n (%)</b>	<b>Raça</b>	<b>n (%)</b>	<b>País de origem</b>	<b>n (%)</b>
<b>Socioeconómico</b>					
<b>I</b>	4 (10,3)	Caucasiana	29 (74,4)	Portugal	29 (74,4)
<b>II</b>	7 (17,7)	Negra	9 (23,1)	Cabo-Verde	5 (12,8)
<b>III</b>	14 (35,9)	Etnia cigana	1 (2,6)	São Tomé e Príncipe	2 (5,1)
<b>IV</b>	11 (28,2)			Angola	2 (5,1)
<b>V</b>	3 (7,7)			Guiné Bissau	1 (2,6)

### Variáveis pré-transplante

A atresia das vias biliares (AVB) é a principal indicação para TH na população estudada (41%). Em 20,5% dos casos não foi identificada a causa para a falência hepática (Figura 1)



**Figura 1. Indicações para transplante hepático (n=39).** OTC Ornitina Transcarbamilase; DGUOK Desoxiguanosina Cinase.

Na Tabela 2 enumeram-se as manifestações clínicas mais frequentes no período pré-transplante.

Cerca de metade (47,4%) das crianças transplantadas apresentava hipertensão portal.

**Tabela 2. Clínica prévia ao transplante hepático pediátrico (n=38).**

	Frequência (%)
Hipertensão portal	18 (47,4)
Hiperesplenismo	12 (31,6)
Ascite	8 (21,1)
Varizes esofágicas	8 (21,1)
Encefalopatia hepática	8 (21,1)
Síndrome hepato-pulmonar	7 (18,4)
Falência hepática aguda	6 (15,8)
Colangite	5 (13,2)
Hemorragia gastrointestinal	4 (10,5)

Em 64,7% dos casos apurados, as crianças estavam imunes ao CMV no período pré-transplante.

A imunidade para EBV, no mesmo período, ocorreu em 58,8% dos casos.

### **Variáveis relativas ao transplante hepático**

A maioria dos transplantes foi realizada com recurso a dador cadáver com coração a bater (97,4%); nos restantes (2,6%) recorreu-se a dador vivo. A maioria dos transplantes foi isogrupal (89,7%); em 7,7% dos casos dador e recetor eram compatíveis, e num caso (2,6%) o transplante foi incompatível. Em 73,7% das cirurgias o órgão foi reduzido e em 26,3% inteiro.

O tempo cirúrgico variou entre as 6 e 9 minutos e as 12 horas e 24 minutos, com uma média de 9 horas e 13 minutos. Os dados relativos aos tempos cirúrgicos e de isquémia estão enumerados na Tabela 3.

**Tabela 3. Tempos cirúrgicos dos transplantes hepáticos pediátricos.**

<b>Tempo (horas)</b>	<b>n</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Cirurgia</b>	28	9,22	1,914	6,15	12,40
<b>Isquémia total</b>	23	7,90	1,209	5,50	10,00
<b>Isquémia fria</b>	27	6,98	1,253	4,50	8,75
<b>Isquémia quente</b>	26	1,42	0,420	0,50	2,35

### **Variáveis pós-operatórias**

Para além das infeções, a maioria dos doentes (92%), apresentou algum tipo de complicação no primeiro ano pós-TH. A rejeição celular foi a mais frequente (34,2%) (Tabela 4).



**Tabela 4. Complicações pós-transplante hepático pediátrico (n=38).**

	<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>
<b>Complicações biliares</b>	7 (18,4)	<b>Rejeição celular</b>	13 (34,2)
- Fuga biliar	4 (10,5)	- Aguda	9 (23,7)
- Estenose	3 (7,9)	- Crónica	4 (10,5)
<b>Perfuração visceral</b>	4 (10,5)	<b>Oclusão intestinal</b>	1 (2,6)
<b>Complicações vasculares</b>	12 (31,6)	<b>Hérnia diafragmática adquirida</b>	1 (2,6)
- Trombose arterial	7 (18,4)	<b>Complicações oncológicas</b>	2 (5,2)
- Trombose venosa	3 (7,9)	- Sarcoma de Kaposi	1 (2,6)
- Hemoperitoneu	1 (2,6)	- Linfohistiocitose hemofagocítica	1 (2,6)
- Estenose da veia Porta	1 (2,6)	<b>Nefrotoxicidade</b>	5 (15,8)

Cerca de metade (53%) da população estudada foi sujeita a, pelo menos, uma reintervenção cirúrgica no primeiro ano após o transplante.

Não ocorreram mortes no primeiro ano pós-TH devido a infeções graves.

### **Infeções pós-transplante**

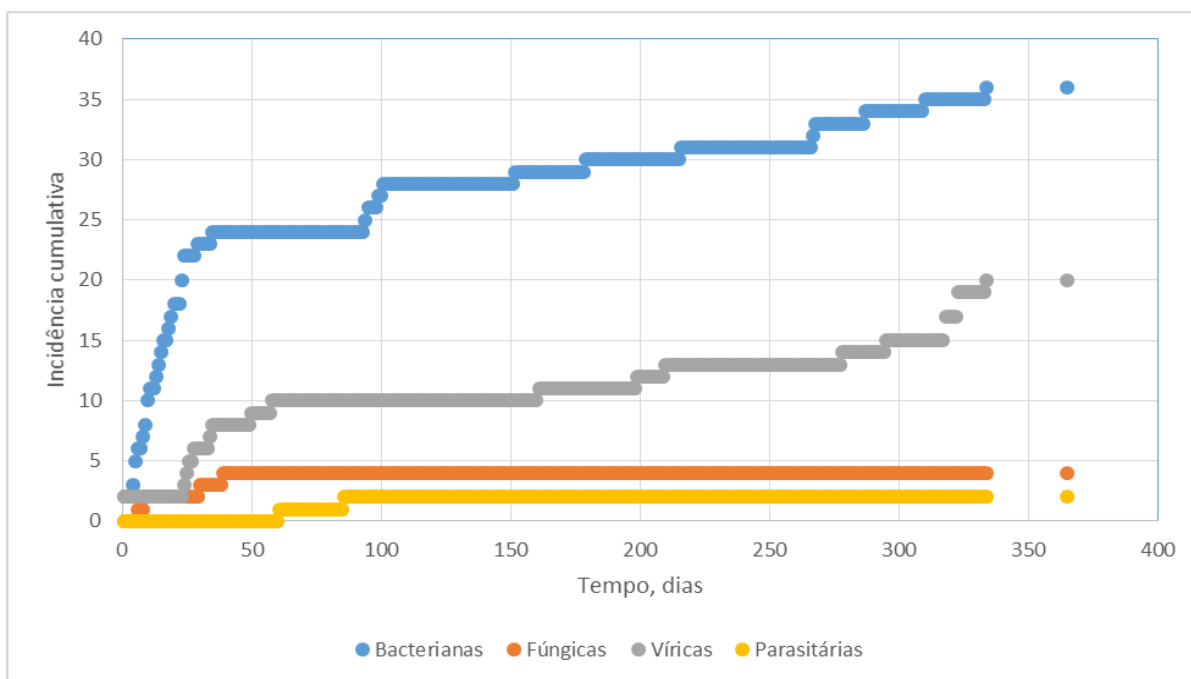
Dez crianças (25,6%) não sofreram qualquer episódio de infeção no primeiro ano após o transplante; 53,8% das crianças teve, no máximo, 1 episódio; 20% teve mais de 3, até um máximo de 9. O número médio de episódios infecciosos por doente foi de 1,73.

Foram mais comuns as infeções precoces (54%), seguidas das intermédias (27%) e das tardias (19%).

Registaram-se 38 episódios de infeção bacteriana (64% do total de episódios de infeção), 4 episódios de infeções fúngicas (6,5%), 17 de infeções víricas (27,9%) e 2 de infeções parasitárias (3,3%).

Na Figura 2 apresenta-se a incidência cumulativa de episódios de infeção, de acordo com o dia após o TH em que ocorreram. As infeções bacterianas apresentaram maior incidência (curva

com maior declive) nos primeiros 40 dias pós-TH. As infecções víricas apresentaram maior incidência nos primeiros 50 dias e nos últimos 90 dias do primeiro ano pós-TH. As infecções fúngicas apresentaram maior incidência nos primeiros 40 dias após o TH. As infecções parasitárias ocorreram no início do período intermédio.



**Figura 2. Incidência cumulativa de infecções durante o primeiro ano após transplante hepático pediátrico, por tipo de microorganismo causal.**

### Infeções bacterianas

Vinte e duas crianças tiveram pelo menos uma infecção bacteriana. As infecções bacterianas foram mais frequentes no período precoce (63%), seguido do intermédio (23,7%) e tardio (13,3%). Corresponderam a mais de metade (63%) da totalidade das infecções ocorridas no período precoce.

Foi apurado o agente etiológico em 89% dos episódios de infecção bacteriana. Mais de um quarto (28,9%) foi causado por *Enterococcus spp*, 21,1% por MSSA e 13,2% por *Klebsiella spp* (Tabela 5).

Na Tabela 6 apresenta-se a distribuição do tipo de infecção por período em que ocorreu, bem como o agente causal identificado. Os tipos de infecção bacteriana mais frequentes foram: no período precoce, a peritonite e as infecções do trato respiratório, no período intermédio, as colangites e, no período tardio, as infecções do trato urinário.

**Tabela 5. Distribuição dos agentes bacterianos por período de ocorrência da infecção.**

Microorganismo	Infecção bacteriana			Total (%)
	Precoce	Intermédia	Tardia	
<i>Enterococcus spp.</i>	6	4	1	11 (28,9)
MSSA	6	2	0	8 (21,1)
<i>C. difficile</i>	1	0	1	2 (5,3)
<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	2	0	0	2 (5,3)
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	2 (5,3)
MRSA	1	0	0	1 (2,6)
<i>Klebsiella spp.</i>	4	1	0	5 (13,2)
<i>Serratia spp.</i>	1	0	0	1 (2,6)
<i>H. influenza</i>	0	0	1	1 (2,6)
<i>Streptococcus spp.</i>	0	0	1	1 (2,6)
Agente não identificado	2	1	1	4 (10,5)
<b>Total (%)</b>	<b>24 (63)</b>	<b>9 (23,7)</b>	<b>5 (13,3)</b>	<b>38</b>

**Tabela 6. Infecções bacterianas no primeiro ano pós-transplante hepático pediátrico.**

Micoorganismo	Local de infecção															Total (%)																								
	ITR			ITU			IGI			Col.			Per.				IFC			B/S			End.			Abc. H			OMA			ICVC								
	P	I	T	P	I	T	P	I	T	P	I	T	P	I	T		P	I	T	P	I	T	P	I	T	P	I	T	P	I	T	P	I	T	P	I	T			
<b>Enterococcus spp.</b>	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>11 (28,9%)</b>
<i>MSSA</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	<b>8 (21,1%)</b>			
<i>C. difficile</i>	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>2 (5,3%)</b>			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>2 (5,3%)</b>			
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	<b>2 (5,3%)</b>			
<b>MRSA</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>1 (2,6%)</b>			
<i>Klebsiella spp.</i>	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>5 (13,2%)</b>			
<i>Serratia spp.</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>1 (2,6%)</b>			
<i>H. influenza</i>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>1 (2,6%)</b>			
<i>Streptococcus spp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	<b>1 (2,6%)</b>			
<b>Agente não identificado</b>	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	<b>4 (10,5%)</b>			
<b>Subtotal</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>38</b>						
<b>Total</b>	<b>5</b>			<b>5</b>			<b>2</b>			<b>6</b>			<b>6</b>			<b>2</b>			<b>5</b>			<b>1</b>			<b>2</b>			<b>1</b>			<b>3</b>			<b>38</b>						

P infecções precoces; I infecções intermédias; T infecções tardias; ITR Infecção do trato respiratório; ITU Infecção do trato urinário; IGI Infecção gastrointestinal; IFC Infecção da ferida cirúrgica; Col. Colangite; Per. Peritonite; IFC

infecção da ferida cirúrgica; B/S bacteriemia/sépsis; End. Endocardite; Abc. H Abscesso hepático; OMA otite média aguda; ICVC infecção do catéter venoso central.

### Infeções fúngicas

No primeiro ano pós-TH, ocorreram 4 episódios de infeção fúngica; 2 no período precoce e 2 no intermédio, todos causados por *Candida spp* (Tabela 7).

**Tabela 7. Infeções fúngicas no primeiro ano pós-transplante hepático pediátrico, por agente e local de infeção.**

	Trato gastrointestinal			Corrente sanguínea			Mucosas			Gastrostomia			Total (%)
	P	I	T	P	I	T	P	I	T	P	I	T	
<i>Candida albicans</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	75
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25
<b>Total (%)</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>25</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100 (4)</b>

P - infeções precoces; I - infeções intermédias; T - infeções tardias

### Infeções víricas

No primeiro ano após o TH registaram-se 17 episódios de infeção vírica. Foram mais comuns no período tardio (41% dos episódios registados), seguindo-se o período precoce (35%) e o intermédio (24%). Os vírus mais frequentemente implicados foram o CMV e o EBV (Tabela 8).

**Tabela 8. Distribuição dos agentes víricos por período de ocorrência da infecção.**

	Infecção vírica			Total (%)
	Precoce	Intermédia	Tardia	
<b>Agente não identificado</b>	0	0	2	<b>2 (12)</b>
<b>CMV</b>	3	1	0	<b>4 (23)</b>
<b>EBV</b>	0	1	2	<b>3 (17)</b>
<i>Adenovirus</i>	0	1	1	<b>2 (12)</b>
<i>Coronavirus</i>	1	0	1	<b>2 (12)</b>
<b>VSR</b>	1	0	0	<b>1 (6)</b>
<i>Enterovirus</i>	0	0	1	<b>1 (6)</b>
<i>Coxsackie</i>	0	0	1	<b>1 (6)</b>
<b>Herpes 8</b>	0	1	0	<b>1 (6)</b>
<b>Total (%)</b>	<b>5 (30)</b>	<b>4 (23)</b>	<b>8 (47)</b>	<b>17 (100)</b>

CMV citomegalovírus; EBV vírus Epstein Barr; VSR vírus sincicial respiratório.

### Infeções parasitárias

Registaram-se dois episódios de gastroenterite parasitária, ambos no período intermédio, devidos a *Giardia lamblia* e a *Cryptosporidium*.

### **Fatores de risco para infecção**

Realizou-se a correlação estatística entre diversas variáveis relativas ao TH e a presença ou não de infecção ao longo do primeiro ano pós-TH e no primeiro mês (Tabela 9).

**Tabela 9. Correlação entre ocorrência de infecção e múltiplas variáveis relativas ao pré e pós-transplante hepático no primeiro ano e no período precoce (n=39).**

	<b>Sem infecção no primeiro ano</b>	<b>Com infecção no primeiro ano</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Sem infecção precoce</b>	<b>Com infecção precoce</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Idade no TH (meses, mediana)</b>	79	48	<i>p</i> =0,104*	58	17	<i>p</i> =0,097*
<b>Estatura (percentil)</b>	29,78	42,55	<i>p</i> =0,262*	27,10	40,50	<i>p</i> =0,593*
<b>Peso (percentil)</b>	41,17	41,57	<i>p</i> =0,524*	41,29	20,30	<i>p</i> =0,860*
<b>Estrato socioeconómico</b>			<i>p</i> =0,984*			<i>p</i> =0,883*
<b>Tempo total de cirurgia (horas, mediana)</b>	8,54	9,79	<i>p</i> =0,082*	8,25	9,32	<i>p</i> =0,121*
<b>Tempo de isquémia fria (horas, mediana)</b>	6,95	7,07	<i>p</i> =0,782*	8,00	6,55	<i>p</i> =0,790*
<b>Tempo de isquémia quente (horas, mediana)</b>	1,21	1,53	<i>p</i> =0,144*	1,38	1,50	<i>p</i> =0,286*
<b>Tempo de isquémia total (horas, mediana)</b>	7,25	7,85	<i>p</i> =0,324*	8,00	7,68	<i>p</i> =0,579*
<b>Duração total do internamento (dias, mediana)</b>	29,3	42,2	<b><i>p</i>=0,024*</b>	23,0	40,5	<i>p</i> =0,158*
<b>Duração do internamento na enfermaria (dias, mediana)</b>	18,0	20,0	<i>p</i> =0,787*	18,0	23,0	<i>p</i> =0,551*
<b>Duração do internamento na UCI (horas, mediana)</b>	120,0	120,0	<i>p</i> =0,967*	96,0	96,0	<i>p</i> =0,125*
<b>Tempo até remoção dos drenos abdominais (dias, mediana)</b>	9,22	14,76	<i>p</i> =0,137*	6,1	7,8	<i>p</i> =0,238*
<b>Tempo até remoção do CVC (dias, mediana)</b>	13,0	18,0	<i>p</i> =0,386*	13,0	16,0	<i>p</i> =0,525*
<b>Tempo até extubação (horas, mediana)</b>	29,33	84,11	<i>p</i> =0,191*	4,01	9,23	<i>p</i> =0,283*

\*Teste de Mann-Whitney

A duração total do internamento correlaciona-se com a presença de infecções no primeiro ano pós-TH ( $p=0,024$ ). Nenhuma das outras variáveis analisadas se revelou estatisticamente significativa.

Tendo em conta que as infecções do trato respiratório foram das mais frequentes no período precoce, foi feita a análise da relação entre o tempo até a extubação e a presença de infecção pulmonar precoce, não se tendo verificado uma relação estatisticamente significativa ( $p=0,668$ ).

Os diferentes esquemas de antibioterapia profilática e o número de infecções bacterianas ocorridas no primeiro mês após o TH estão enunciados na Tabela 10. A maioria dos doentes realizou o esquema Ceftazidina e Teicoplanina (64%). Não se verificaram diferenças significativas entre o esquema utilizado e um maior risco de infecções bacterianas precoces.

**Tabela 10. Correlação dos esquemas de antibioterapia profilática nos grupos com e sem infecção bacteriana no primeiro mês pós transplante hepático (n=39).**

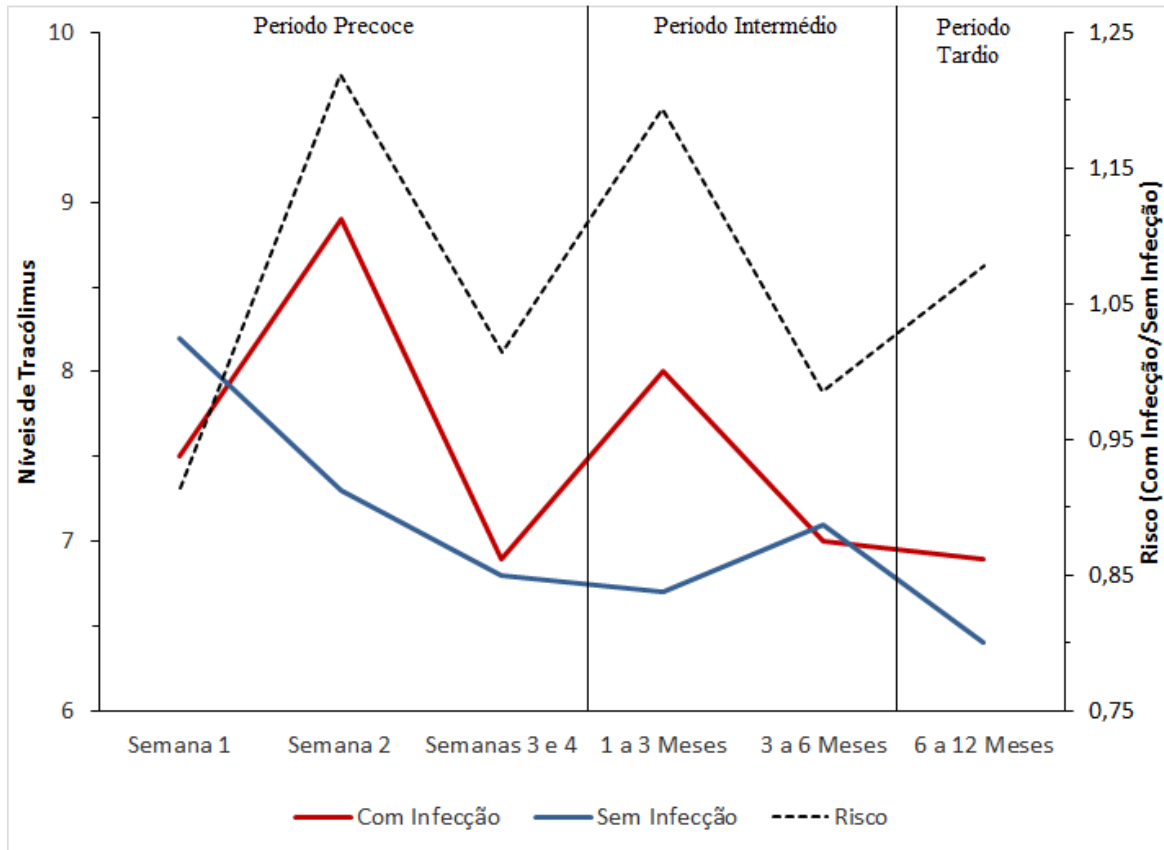
<b>Antibioterapia profilática</b>	<b>n</b>	<b>Com infecção</b>	<b>Sem infecção</b>	<b>P</b>
Ceftazidina + Teicoplanina	21	14	7	0,189*
Vancomicina + Meropenem	4	3	1	0,625*
Teicoplanina + Meropenem	3	1	2	1,000*
Vancomicina + Ceftazidina	2	2	0	-
Outros esquemas alternativos <sup>a</sup>	9	5	4	1,000*

<sup>a</sup>Esquemas alternativos incluem: Ampicilina+Cefotaxime, Teicoplanina+Ciprofloxacina e Penicilina+Teicoplanina+Gentamicina

\*teste do Qui-Quadrado



A Figura 3 representa a evolução dos níveis séricos de tacrolimus doseados ao longo do primeiro ano pós-TH, em crianças com e sem episódio infeccioso, em cada um dos períodos definidos e a curva do risco de infecção.



**Figura 3. Média dos níveis séricos de tacrolimus (ng/mL) no primeiro ano pós-transplante hepático pediátrico em diferentes períodos, no grupo de crianças com e sem infecção no mesmo período e curva de risco de infecção.**

Exceto na primeira semana pós-TH, os valores médios da tacrolinemia foram superiores nas crianças que, no mesmo período, tiveram infecção. Na segunda semana pós-TH e no período entre o primeiro e o terceiro mês, a diferença foi estatisticamente significativa, com um risco calculado de 1,2.

## **Discussão e Conclusão**

Apesar de reconhecida a elevada incidência e o impacto das infeções após um transplante, existem poucos estudos publicados sobre as infeções pós-transplante hepático na população pediátrica.

Na população transplantada adulta, está descrita uma incidência de infeções de cerca de 80% (3,10). No estudo de Shimon Kusne *et al* (3), que incluiu 101 adultos, dos quais apenas 17% dos doentes ficaram livres de qualquer episódio de infeção no primeiro ano.

As infeções mais frequentes no período precoce são pneumonias, infeções urinárias e infeções da ferida cirúrgica por agentes bacterianos ou fúngicos; no período intermédio, as infeções víricas e as mucomicoses, em resultado da imunossupressão mantida; no período tardio, as infeções por agentes da comunidade (10).

Na nossa série, 74,4% das crianças sofreu, pelo menos, um episódio de infeção. Estes dados estão de acordo com outras séries pediátricas, nomeadamente a de Jeong *et al* (7) em que, numa população de 95 crianças, 70% tiveram, pelo menos, um episódio infeccioso no primeiro ano pós-TH. Já um estudo sobre infeções fúngicas e bacterianas após TH pediátrico concluiu que mais de metade das crianças transplantadas (51,9%), apresenta um ou mais episódios de infeção bacteriana ou fúngica nos primeiros três meses após a cirurgia (4).

O número médio de infeções por doente na nossa série foi 1,73. Este valor é inferior ao de Nafady-Hego *et al* (4), que obteve uma média de 2,5 episódios. Esta diferença pode ser justificada pelo facto de Nafady-Hego *et al* ter estudado um período que, apesar de mais curto, apresenta uma maior incidência de infeções bacterianas e fúngicas. Por outro lado, o valor determinado na nossa série pode estar subestimado por não serem registados em Coimbra todos os episódios infecciosos. A UTHPA-CHUC é um centro de referência nacional, contudo o

seguimento de alguns doentes é partilhado com os hospitais da área de residência das crianças, onde alguns episódios de infeção poderão ter sido registados e tratados.

Para o cálculo do número médio de episódios de infeção por criança foram eliminados dois *outliers* com 8 e 9 episódios de infeção no primeiro ano pós-TH. O caso em que ocorreram 9 episódios de infeção corresponde ao de uma criança de 14 meses diagnosticada com défice de alfa-1 antitripsina, e que foi transplantada com bronquiolite aguda a VSR ativa, tendo apresentado múltiplas complicações no pós-TH, nomeadamente Síndrome de Dificuldade Respiratória ao 4º dia pós-TH, e vários episódios de infeção como pneumonia, colangite e peritonite. A criança que sofreu 8 episódios infecciosos no primeiro ano foi transplantada aos 14 meses por AVB. No pós-TH sofreu múltiplas complicações, nomeadamente trombose arterial, fístula biliar e rotura gástrica. As múltiplas intervenções cirúrgicas contribuíram para um número elevado de episódios infecciosos como colangite, pneumonia, infeção do CVC ou abscesso hepático.

Apesar do exemplo de gravidade dos dois casos expostos, não ocorreram mortes por infeção no primeiro ano pós-TH na nossa série. No entanto, na literatura, a mortalidade associada a infeção é elevada, correspondendo a 42,9-50% (4,7).

As infeções por microorganismos bacterianos foram mais frequentes no primeiro mês após o transplante (63%). Sabe-se que a maior incidência no período precoce pode ser explicada em consequência da cirurgia, pela exposição a ambientes hospitalares ou pela presença de corpos estranhos como os drenos abdominais ou os CVC.

Também de acordo com o já descrito na literatura, as infeções víricas foram mais frequentes nos primeiros 50 dias após o transplante, sendo 60% causadas pelo CMV. Na nossa série identificou-se um segundo período de maior incidência, a partir do 11º mês.

As infecções por fungos ocorreram no período precoce e intermédio, e podem estar na dependência de graus variáveis de imunossupressão ou de corpos estranhos ou invasivos associados aos cuidados de saúde.

Considerando as infecções bacterianas, o agente infeccioso mais comumente identificado foi o *Enterococcus spp* (28,9%), seguido de MSSA (21,1%) e *Klebsiella spp* (13,2%). *P. aeruginosa* e MRSA representaram uma pequena parte das infecções (5,2% e 2,6% respectivamente). Na série de Jeong *et al* (7), *Klebsiella pneumoniae* e a *Pseudomonas aeruginosa* são os principais agentes bacterianos causadores de doença, seguidos de *Staphylococcus* coagulase negativos, *Enterococcus faecium* e *Enterobacter cloacae*.

Na população estudada, as infecções mais frequentes foram a peritonite, a colangite, a infecção respiratória e a infecção urinária. A peritonite e a infecção respiratória foram mais comuns no período precoce. A maior incidência de peritonite e infecção respiratória no primeiro mês pós-TH pode relacionar-se com a proximidade temporal à intervenção cirúrgica e à presença de corpos estranhos. No entanto, não se demonstrou relação entre o tempo até remoção dos drenos abdominais nem até a extubação e a presença de infecção.

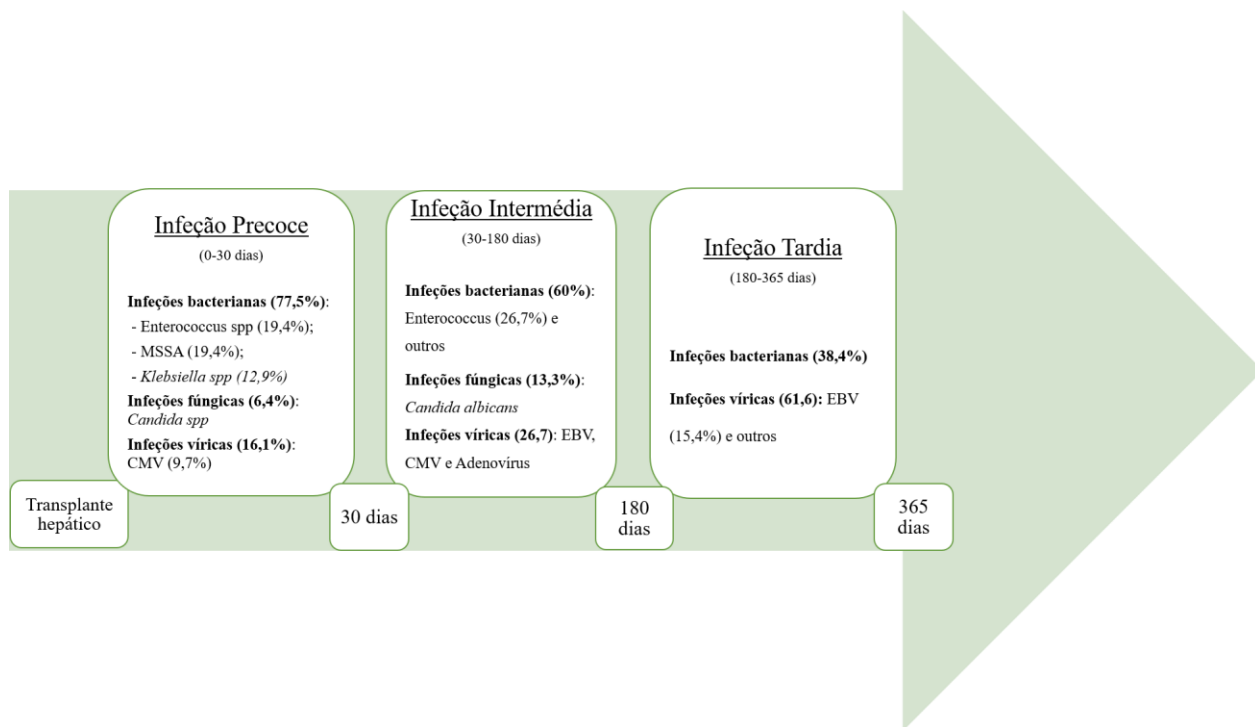
A bacteriemia surge em terceiro lugar nos tipos de infecção mais frequentes, tendo sido *Enterococcus spp*, MSSA e MRSA os agentes mais frequentemente identificados. Outros estudos apontam para a bacteriemia como um episódio frequente no primeiro mês após o TH (7,4-21,5%) e identificaram *Staphylococcus spp* e a *Escherichia coli* como os principais agentes causais (11,12).

As infecções fúngicas representaram uma minoria (3%) do total dos episódios infecciosos, distribuídos pelos períodos precoce e intermédio. Esta incidência está de acordo com o descrito

por Honar *et al* (13), que estudou as infecções por *Candida spp* nos seis meses que se seguem ao TH numa população de 50 crianças, e verificou que apenas uma (2%) sofreu uma candidíase esofágica aos 8 meses pós-TH. No entanto, Nafady-Hego *et al* (4) relatou uma incidência superior de infecções fúngicas nos primeiros três meses pós-TH pediátrico (9%), também causadas por *Candida spp*.

Em relação às infecções víricas, sabe-se que crianças muito jovens são habitualmente seronegativas para os principais agentes víricos, nomeadamente CMV e EBV. Por esse motivo, tendem a ter maior incidência de infecções virais e de infecção primária severa pós-TH (7). No entanto, no nosso grupo de estudo 64,7% e 58,8% das crianças já tinham tido contato com o CMV e EBV, respetivamente, previamente ao TH.

A Figura 4 resume, de forma simples, os resultados da nossa série. No período precoce predominaram as infecções bacterianas, as infecções víricas a CMV e as infecções fúngicas a *Candida spp*. No período intermédio, ocorreram mais frequentemente infecções a *Enterococcus spp*, *Candidas spp*, CMV, EBV e Adenovírus. No período tardio predominaram as infecções víricas a EBV.



**Figura 4. Resumo das infecções no primeiro ano pós-transplante hepático pediátrico.**

Um dos objetivos deste estudo foi a identificação de eventuais fatores preditivos de infecção.

Foi determinada uma relação estatisticamente significativa entre a duração total do internamento ( $p=0,024$ ) e a presença ou não de infecção no primeiro ano pós-TH. Na correlação com a presença de infecções precoces, o valor  $p$  não é significativo; no entanto observa-se uma diferença nas medianas calculadas (23,0 dias no grupo com infecção precoce; 40,5 dias no grupo sem infecção). Esta relação pode estar enviesada uma vez que tempos de internamentos pós-TH prolongados podem dever-se à presença de episódios infecciosos.

Apesar de não se ter demonstrado significância estatística, a idade mediana na data do TH foi menor no grupo que teve, pelo menos, um episódio de infecção (48 meses no grupo com infecção; 79 meses no grupo sem infecção), pelo que se deve considerar as crianças mais jovens como eventual grupo de risco.

Também o percentil da estatura foi menor no grupo das crianças com infeções (percentil 30 no grupo com infeção; percentil 43 no grupo sem infeção). A menor estatura pode relacionar-se com a doença crónica de base ou graus variáveis de desnutrição, apesar de não ser o indicador pré-TH ideal do estado nutricional e de robustez física da criança. No entanto, crianças com um percentil de estatura mais baixo também deverão ser tidas como potencial grupo de maior susceptibilidade a infeções.

É conhecido que a presença de corpos estranhos aumenta o risco de infeção. No entanto, o tempo até à extubação, à remoção dos drenos abdominais ou à remoção do CVC não demonstrou relevância estatística na sua relação com a presença de infeção precoce ou mesmo durante o primeiro ano. Ainda assim, o grupo com infeção apresenta, nestas variáveis, tempos medianos superiores, o que permite reforçar a necessidade de remover os corpos estranhos e invasivos tão precocemente quanto possível.

Outras séries pediátricas identificaram alguns fatores como sendo indicativos de maior risco de infeção no primeiro ano pós-TH. Nafady-Hego *et al* (4) definiu a idade jovem, duração prolongada de internamento, necessidade de reintervenção cirúrgica, presença prolongada de catéteres intravasculares, perfuração intestinal ou fuga biliar como factores de risco independentes para infeção bacteriana (4). Shepherd *et al* (14) identificou a idade jovem, a raça hispânica e o elevado grau de imunossupressão como fatores de risco independentes para a presença de infeção.

A relação entre o grau de imunossupressão do doente e o risco de infeção está estabelecida. Neste contexto, e no sentido de demonstrar uma eventual correlação entre o grau de imunossupressão (determinado pelos níveis séricos de tacrolimus) e o risco de infeção, avaliaram-se os valores séricos de tacrolimus e a ocorrência de infeção nos mesmos períodos.

Pelo facto de os valores séricos de tacrolimus poderem sofrer grandes oscilações - sobretudo numa fase precoce do pós-TH, devido às variações interpessoais de absorção e metabolismo das crianças transplantadas - subdividiu-se o primeiro ano em 6 períodos de diferente duração. Verificou-se que a curva dos níveis de tacrolimus sérico doseado correspondente aos doentes sem infeção apresentou maior estabilidade, quando comparada com os picos da curva do grupo com infeção. A menor estabilidade da curva do grupo com infeção pode dever-se à maior necessidade de ajuste na dose administrada; isto é, sempre que existe infeção, é necessário reduzir a dose de imunossupressor para permitir ao sistema imunitário do hospedeiro combater a infeção. Esta redução na dose podem ainda contribuir para a aproximação dos valores médios de tacrolinémia entre os dois grupos.

Na segunda semana pós-TH e no período entre o primeiro e o terceiro mês verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os valores de tacrolimus sérico doseado nos dois grupos. Nesses momentos, parece existir um risco superior de infeção, traduzido pelos valores de risco superiores a 1.

Apesar de demonstrada a relação entre níveis séricos de tacrolimus mais elevados e um risco superior de infeção, não foram considerados outros agentes imunossupressores geralmente administrados simultaneamente ao doente, nomeadamente corticosteróides, o micofenolato de mofetilo ou, em algumas circunstâncias, o basiliximab.

A realização de antibioterapia profilática no período peri-TH é necessária devido ao risco muito aumentado de infeção nesta fase. No entanto, não está definido na literatura médica nenhum regime de antibioterapia que seja definitivamente superior aos restantes (15). O esquema utilizado é geralmente adaptado à população microbiana mais comum em cada centro. Entre os vários esquemas de antibioterapia que foram utilizados nos nossos doentes, não se encontrou



diferença estatisticamente significativa para a presença de infecção bacteriana precoce. Interessa sempre, no entanto, escolher esquemas que cubram simultaneamente agentes Gram positivos, e negativos e ter em conta que os microorganismos mais frequentemente detetados nas infecções bacterianas precoces na nossa série foram *Enterococcus spp*, *MSSA* e *Klebsiella spp*.

Em resumo, apesar dos avanços no controlo da imunossupressão e das infeções, os episódios infecciosos permanecem importantes fatores de comorbilidade em doentes sujeitos a TH em idade pediátrica. Ocorreram frequentemente na população que estudámos (75% no primeiro ano), embora não se tenham associado a mortalidade.

A determinação do padrão infeccioso dos doentes em termos de perfil de microorganismos, local e *timing* da infeção permite aos clínicos antecipar quais os tipos de infeção mais frequentes em cada momento e quais os microorganismos mais comuns. Uma ação mais precoce no combate às infeções poderá traduzir-se num melhor prognóstico.

A utilização de antibioterapia empírica tão dirigida quanto possível aos agentes mais prováveis poderá ser fator de redução de resistências aos antibióticos no futuro.

A identificação de alguns fatores de risco para infeção reforça a importância de minimizar a exposição a potenciais focos infecciosos, como é a permanência prolongada em ambiente hospitalar. Crianças mais jovens e com menor estatura também deverão ser alvo de especial atenção.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Laboratório de Bioestatística e Informática Médica (LBIM) da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, em particular à Professora Bárbara Oliveiros, o contributo na elaboração deste projeto, nomeadamente na concretização dos aspetos estatísticos do estudo.

## Referências bibliográficas

1. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *Journal of Hepatology*. 2007.
2. Squires R, Ng V, Mazariegos G V. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline.
3. Kusne S, Dummer S, Singh N, Ho M. Infections after Liver Transplantation. 2012;111(12):1337–47.
4. Nafady-Hego H, Elgendy H, Moghazy W El, Fukuda K, Uemoto S. Pattern of bacterial and fungal infections in the first 3 months after pediatric living donor liver transplantation: An 11-year single-center experience. *Liver Transplant*. 2011;
5. Halasa N, Green M. Immunizations and infectious diseases in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;
6. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American association for the study of liver diseases and the American society of transplantation. *Liver Transplant*. 2013;
7. Kim JE, Oh SH, Kim KM, Choi BH, Kim DY, Cho HR, et al. Infections after living donor liver transplantation in children. *J Korean Med Sci*. 2010;
8. Horan TC, Andrus M, Dudeck M a. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309–32.
9. Amaro F. A classificação das famílias segundo a escala de Graffar. *J Chem Inf Model*. 2013;53:1689–99.
10. Pedersen M, Seetharam A. Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Exp*

Hepatol [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;4(4):347–60. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jceh.2014.07.004>

11. Rhee KW, Oh SH, Kim KM, Kim DY, Lee YJ, Kim T, et al. Early bloodstream infection after pediatric living donor living transplantation. *Transplant Proc.* 2012;
12. Linares L, García-Goez JF, Cervera C, Almela M, Sanclemente G, Cofán F, et al. Early Bacteremia After Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc.* 2009;
13. Dehghani SM, Honar N, Imanieh MH, Haghghat M, Dehghani SM, Zahmatkeshan M, et al. Evaluation of Candida Infection after Six Months of Transplantation in Pediatric Liver Recipients in Iran. *Int J Organ Transplant Med.*
14. Shepherd RW, Turmelle Y, Nadler M, Lowell JA, Narkewicz MR, McDiarmid S V, et al. Risk factors for rejection and infection in pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2008;
15. Asensio A, Ramos A, Cuervas-mons V, Cordero E, Sa V, Blanes M, et al. Effect of Antibiotic Prophylaxis on the Risk of Surgical Site Infection in Orthotopic Liver Transplant. 2008;799–805.

## Anexo

A CLASSIFICAÇÃO DAS FAMÍLIAS SEGUNDO A ESCALA DE GRAFFAR (Texto traduzido por LOUISE DA CUNHA TELES em 1960 e actualizado por FAUSTO AMARO em Outubro de 1990):

1. As Instituições dedicadas aos problemas da saúde têm sentido a necessidade de um melhor conhecimento das populações do ponto de vista demográfico, sócioeconómico e cultural, com vista a melhor planificar, desenvolver e verificar os resultados das diversas acções.

2. Dado que as pessoas evidenciam comportamentos diferentes conforme os grupos sociais a que pertencem tendo sido dada especial importância dos grupos sócio-económicos das várias comunidades. Esses estudos têm recebido a designação genérica de estudos de estratificação social e os sociólogos têm aperfeiçoado várias técnicas com vista à classificação das pessoas em várias classes sociais.

3. Uma das técnicas que tem conhecido apreciável divulgação no sector da saúde de alguns países, consiste na escala desenvolvida por Graffar, a qual permite classificar as famílias em 5 classes sócio-económicas: I – Classe Alta; II – Classe Média Alta; III – Classe Média; IV – Classe Média Baixa; V – Classe Baixa.

4. A Escala de Graffar baseia-se na pontuação atribuída às seguintes características da família: Profissão do Chefe de família; Instrução do Chefe de família; Origem do rendimento da família; Tipo de habitação; Local de residência. Cada uma destas características compreende por sua vez 5 categorias, as quais são pontuadas de 1 a 5, sendo o somatório das várias categorias que define a classe sócio-económica de acordo com a tabela seguinte: Classe I – 5 a 9 pontos; Classe II – 10 a 13 pontos; Classe III – 14 a 17 pontos; Classe IV – 18 a 21 pontos; Classe V – 22 a 25 pontos.

### 5. Definição de Critérios

5.1.- Profissão As profissões são divididas em 5 grupos de acordo com a sua importância.

5.1.1 – Agrupa as profissões mais prestigiadas e às quais correspondem geralmente as maiores remunerações. Podem incluir-se neste grupo: Grandes industriais e comerciantes; pessoas que exercem funções de direcção ou chefia no sector público ou privado (empresas com dimensão superior a 500 empregados); professores universitários; oficiais superiores das Forças Armadas (Brigadeiro, General, Marechal); profissões liberais habilitadas com curso superior; altos dirigentes de partidos com assento na Assembleia da República; etc. 5.1.2. – Neste grupo consideram-se os médios industriais e comerciantes; dirigentes de empresas com dimensão até 500 empregados; agricultores/proprietários; dirigentes intermédios e quadros técnicos das empresas e da administração pública; restantes oficiais das Forças Armadas; professores de ensino secundário; etc. 5.1.3. – Inclui os pequenos industriais e médios comerciantes (empresas com dimensão até 50 empregados); encarregados e operários altamente qualificados e remunerados; quadros médios, chefes de secção; empregados de escritório de graus mais elevados, médios agricultores; sargentos e equiparados; professores primários; etc. 5.1.4. – Podem classificar-se neste grupo os restantes funcionários públicos e membros das Forças Armadas ou militarizadas; empregados de escritório; operários semi-qualificados; pequenos agricultores/rendeiros; etc. 5.1.5. – Assalariados agrícolas; trabalhadores indiferenciados e profissões não susceptíveis de classificação nos outros grupos.

NOTAS: Ao perguntar-se a profissão deve procurar-se que o inquirido dê uma resposta objectiva de forma a evitar respostas do tipo: “trabalho na Petroquímica”, “funcionário público”. A profissão refere-se ao chefe de família, mas

no caso de o cônjuge exercer também uma profissão, prevalece a profissão de escalão mais elevado. Apesar de não se considerar profissão: estudante, doméstica, as pessoas que andam à procura do 1º emprego e as pessoas que vivem a cargo da família, deve registar-se a lápis cada uma destas situações. A classificação da família será feita contudo a partir dos dados relativos aos pais do entrevistado ou quem assuma a sua manutenção. 5.2. – Instrução

5.2.1. – Licenciatura, mestrado ou doutoramento – Curso superior universitário com duração 4 anos. 5.2.2. – Bacharelato e outros cursos superiores com duração 3 anos. 5.2.3. – Nove ou mais anos de escolaridade. 5.2.4. – Escolaridade 4 anos até < 9 anos. 5.2.5. – Analfabetos e menos de 4 anos de escolaridade. NOTAS: Apenas se contam as habilitações completas. Quando o curso incompleto, desce ao nível anterior. Devem considerar-se as habilitações mais elevadas entre o chefe de família e o cônjuge

### 5.3. - Origem dos rendimentos

5.3.1. – Lucros de empresas, propriedades, heranças, etc. 5.3.2. – Altos vencimentos e honorários (a partir de 300 contos líquidos). 5.3.3. – Vencimentos certos. 5.3.4 – Remunerações incertas; remunerações ao salário mínimo nacional; pensionistas ou reformados. 5.3.5. – Assistência (pessoas que vivem só de subsídios).

NOTAS: a) Deve considerar-se a forma de rendimento predominante. Ex: Um Engenheiro que trabalha numa empresa com um ordenado mensal e recebe também, de vez em quando, honorários resultantes de actividades por conta própria, deve classificar-se de preferência na categoria 3 e não na 2. b) As pessoas que no momento da entrevista estão a viver temporariamente de subsídios ou outras prestações devem ser classificadas na categoria que define a sua forma habitual de rendimento.

### 5.4 – Tipo de Habitação

5.4.1. – Casas ou andares luxuosos, espaçosos e oferecendo o máximo de conforto. 5.4.2. – Casas ou andares bastante espaçosos e confortáveis. 5.4.3. – Casas ou andares modestos, bem construídos, em bom estado de conservação, bem iluminados, com cozinha e casa de banho. 5.4.4. – Casas ou andares degradados com cozinha e casa de banho. 5.4.5. – Alojamentos considerados impróprios, constituídos por barracas ou pisos sem conforto, ventilação ou iluminação, ou habitados por várias famílias em situação de promiscuidade.

NOTAS: a) A habitação só pode ser considerada desde que seja local habitual de residência. b) No caso de pessoas que vivem em casas emprestadas, ou pertencentes à entidade patronal, em hotéis, etc., pode proceder-se de dois modos: não considerar a habitação na classificação (neste caso, seguir as instruções relativas à classificação em classes sociais no caso de ausência de 1 ou 2 itens); para considerar a habitação na classificação deve procurar saber-se em que tipo de casa vivia anteriormente o entrevistado ou para onde iria viver no caso de deixar a actual habitação.

### 5.5. – Local de Residência

5.5.1 – Bairro residencial elegante onde o terreno e as casas atingem valores elevados. Ex.: Torres do Restelo. 5.5.2. – Bom local, de ruas amplas e casas confortáveis, mas de menor valor. Ex.: Alguns antigos bairros sociais – Bairro do Restelo. 5.5.3. – Zona antiga, de ruas estreitas onde as casas têm aspecto de menor conforto. 5.5.4. – Bairro operário, bairro social para pessoas de fracos recursos. Ex.: Vila Correia. 5.5.5. – Bairros de lata ou equivalentes.

NOTAS: No caso de não ser possível classificar o local de residência deve classificar-se a família utilizando a tabela anexa relativa aos casos em que apenas são considerados 3 ou 4 itens da Escala de Graffar.