



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**TÂNIA MARISA QUINÁS SERRA**

***IMUNOSUPRESSÃO E INFECÇÕES BACTERIANAS  
EM DOENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS. UM  
ESTUDO EM 487 DOENTES TRANSPLANTADOS  
NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS NO SUTR DOS HUC***  
**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DR. ALFREDO JOSÉ FÂNGERES DA MOTA  
DR. BELMIRO ATAÍDE COSTA PARADA**

**MARÇO/2010**

## **Resumo**

**Introdução:** A terapia imunossupressora é a supressão artificial da resposta imunológica, geralmente conseguida através da utilização de medicamentos, para que o corpo não rejeite, por exemplo, um órgão transplantado, através do seu sistema imune. Para que isso não ocorra, o mesmo deve ser mantido num nível suficientemente suprimido, mas não o bastante para que permita a ocorrência de infecções por microorganismos da flora comensal ou do ambiente que nos rodeia.

**Objetivos:** Avaliação da incidência, da localização e dos agentes etiológicos das infecções bacterianas nos transplantados renais, da sua relação com os esquemas de imunossupressão praticada, bem como a sua influência na sobrevivência do enxerto e do doente.

**Doentes e Métodos:** Este estudo retrospectivo é dirigido aos casos de transplantação renal efectuados no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra, desde 1 de Janeiro de 2003 e 31 de Dezembro de 2007 (n=487). Foram avaliados vários factores com possível impacto no prognóstico final.

**Resultados:** O seguimento médio destes doentes foi de 40,52 meses (mínimo: 0,23 meses e máximo: 80,76). Foram registadas 639 infecções em 283 doentes (desde 1 a 10 infecções por doente), responsáveis por 374 internamentos. As infecções ocorreram sobretudo no primeiro ano do pós-transplante (56,65%), atingiram sobretudo o sexo feminino (69,46%) e o aparelho urinário (42,41%) e o sistema respiratório (28,95%). A etiologia bacteriana verificou-se em 257 casos (40,22%), a vírica em 57 (8,92%), a fúngica em 29 (4,54%) e foi desconhecida em 296 (46,32%). Dos agentes bacterianos, os mais frequentes foram os bacilos Gram negativos (75,88%), nomeadamente a *Escherichia Coli* (38,13%). A infecção condicionou um agravamento da função renal com elevação da creatinina, verificando-se recuperação da mesma ao fim de um mês. As sobrevivências do doente e do enxerto não são

influenciadas pelo sexo do doente ( $P = 0,860$  e  $P = 0,909$ ), pela presença de infecções ( $P = 0,920$  e  $P = 0,971$ ), pelo esquema imunossupressor utilizado ( $P = 0,452$  e  $P = 0,086$ ) ou pelo uso de anticorpo ( $P = 0,753$  e  $P = 0,631$ ).

**Conclusões:** As infecções do tracto urinário são as mais frequentes e a *Escherichia Coli* o agente mais frequentemente envolvido. A sobrevivência do doente e do enxerto renal não são condicionadas pela ocorrência de infecção, pelo esquema imunossupressor ou pelo uso de anticorpo. Nenhum esquema imunossupressor utilizado se relaciona com a maior ocorrência de infecções, nem condiciona o local de infecção.

## **Abstract**

**Introduction:** Immunosuppressive therapy is the artificial suppression of the immune response, usually achieved through the use of drugs, so that the body does not reject, for example, an organ, through its immune system. To prevent this from occurring, it should be kept at a sufficiently suppressed level, but not enough to allow the occurrence of infections by microorganisms from commensal flora or the environment around us.

**Objectives:** To assess the incidence, location and etiological agents of bacterial infections in kidney transplant recipients, their relationship with the immunosuppressive regimens practiced, and its influence on graft survival and patient.

**Patients and Methods:** This retrospective study is aimed at cases of renal transplantation performed in Department of Urology and Renal Transplantation of the University Hospital of Coimbra, since 1 January 2003 and December 31, 2007 ( $n = 487$ ). Several factors that may have impact the final prognosis were evaluated.

**Results:** The mean follow-up of these patients was 40.52 months (minimum of 0.23 months and up: 80.76). 639 infections were recorded in 283 patients (from 1 to 10 infections per patient), responsible for 374 admissions. The infections occurred mainly in the first year of post-transplant (56.65%), mainly at the female (69.46%) and urinary tract (42.41%) and

respiratory system (28.95%). Bacteria were found in 257 cases (40.22%), viruses in 57 (8.92%), fungus in 29 (4.54%) and the cause was unknown in 296 (46.32%). Of the bacterial agents, the most common were the Gram-negative (75.88%), including *Escherichia coli* (38.13%). Infection conditioned a worsening of renal function with elevated creatinine, and there was a recovery after a month. The survival of the patient and graft are not influenced by patient sex ( $P = 0.860$  and  $P = 0.909$ ), presence of infection ( $P = 0.920$  and  $P = 0.971$ ), immunosuppressive regimen used ( $P = 0.452$  and  $P = 0.086$ ) or by the use of antibody ( $P = 0.753$  and  $P = 0.631$ ).

**Conclusions:** Urinary tract infections are the most frequent and *Escherichia Coli* was the agent most frequently involved. The survival of the patient and renal graft is not constrained by the occurrence of infection, the immunosuppressive regimen or the use of antibody. No immunosuppressive regimen used is related to the higher incidence of infections, nor does it prejudge the site of infection.

#### **Palavras-chave:**

Infecções bacterianas, imunossupressão, transplantação renal, estudo retrospectivo, sobrevivência.

#### **Introdução**

O rim é o órgão mais frequentemente transplantado, sendo este o método preferido para tratar doentes com doença renal terminal <sup>15</sup>, devido à capacidade que o rim transplantado possui de suprir todas as funções (secretora e excretora) que os rins nativos deixaram de conseguir desempenhar e eram realizadas anteriormente com recurso a medicação e a diálise. A transplantação renal permite melhor qualidade de vida que a diálise, permitindo ao doente uma dieta e uma ingestão de líquidos mais liberais, a retoma da actividade física e

profissional, o que se traduz numa maior procura deste tratamento por parte dos doentes que vêm nele a solução para os seus problemas <sup>10</sup>.

A sobrevivência do enxerto renal tem vindo a melhorar ao longo dos anos e deve-se sobretudo à diminuição da morbilidade e da mortalidade relacionadas com complicações infecciosas <sup>1</sup>. Contudo, segundo Mota A. (2003), esta sobrevivência não tem vindo a aumentar tanto quanto desejado, devido a um conjunto de factores, de entre os quais se destacam:

- factores do dador: idade do dador e qualidade do órgão (dadores pediátricos, idosos, diabéticos, com HTA), tempo total de isquémia (quente > 45 min e fria > 24 horas) e síndrome de isquémia-reperusão;

- factores do receptor: patologia associada do receptor (cardiovascular, diabetes, hiperimunização, malformações urológicas, obesidade) e imunossupressão (insuficiente ou excessiva);

- complicações pós-transplante do receptor: cirúrgicos e médicos (infecções, HTA, hiperlipidémia, diabetes, obesidade), toxicidade da imunossupressão, consequências da imunodepressão (infecções, neoplasias), rejeições agudas, disfunção crónica.

As infecções em transplantados renais são responsáveis por 40% da mortalidade e atingem principalmente mulheres (razão de 2:1) <sup>7</sup>.

Até à década de 80, 60% dos transplantados renais desenvolviam pelo menos uma infecção durante o primeiro ano de pós-transplante, com uma mortalidade de aproximadamente 50%. Apesar de actualmente, durante o primeiro ano de pós-transplante, menos de 5% das infecções resultarem em morte, as complicações por doença infecciosa continuam uma grave ameaça à sobrevivência do enxerto <sup>1,10</sup>.

Esta diminuição deve-se à prevenção, à detecção precoce e ao tratamento adequado das infecções. A prevenção e o tratamento de infecções dependem do equilíbrio entre a

prescrição terapêutica de 2 tipos de fármacos: imunossupressores, que previnem e tratam a rejeição do enxerto; e anti-infecciosos, sejam eles antibióticos, antifúngicos ou antivirais <sup>1,8</sup>.

Apesar de as infecções serem uma importante causa de morbidade nos transplantados renais e da terapêutica profiláctica diminuir a incidência de infecções precoces <sup>1,7</sup>, continuam por definir estratégias para a profilaxia de longo termo <sup>15</sup>, devido a estudos que sugerem que o uso extenso de antibioterapia deve ser evitado e restringido apenas a casos onde estejam presentes sinais e sintomas inflamatórios inequívocos <sup>3</sup>. Segundo Muller E. e Ernst N. (2007), o uso excessivo de antibioterapia de largo espectro não faz mais do que criar dificuldades no tratamento de infecções nosocomiais, devido ao desenvolvimento de bactérias resistentes, em doentes, que por si só, já apresentam um risco acrescido de mortalidade e morbidade por infecção.

As infecções podem ser agrupadas em diferentes grupos, consoante a sua etiologia. As infecções bacterianas correspondem a 64,4%, as virais a 20,3% e as fúngicas a 5,9% <sup>7</sup>.

Os agentes mais frequentemente implicados são: *Escherichia coli* (E. coli) (22,4%), *Klebsiella* (17,1%) e o *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente (13,2%), segundo Kee T. et al (2004), mas segundo Alangaden G. J. et al (2006) o *Enterococcus* é responsável por 33%, enquanto a E. coli por 21%.

As formas de apresentação mais comuns são a infecção do tracto urinário (ITU) (35,5%), a septicémia (31,6%) e a pneumonia (11,8%) <sup>7</sup>.

A principal forma de apresentação das infecções bacterianas em todos os períodos de pós-transplante é a ITU, entre 35,5% e 50% <sup>1,5,7,15</sup>. A frequência de ITU depende da idade do transplantado, do sexo (mulheres mais afectadas), da função renal, das co-morbilidades existentes (por exemplo, diabetes mellitus), do tipo e da quantidade de imunossupressores, da instrumentação urológica e do período de follow-up <sup>15</sup>. A incidência de ITU é superior no primeiro ano de pós-transplante (74,4%) que nos anos seguintes (35,7% no segundo ano e

21,5% no quarto ano). As ITU frequentemente são assintomáticas devido à toma de imunossuppressores e podem progredir para uma pielonefrite aguda (PNA) (principalmente no período inicial de pós-transplante), para uma bacteriemia ou para um quadro séptico mais grave <sup>15</sup>. As infecções por Gram negativos representam aproximadamente 70% das ITU e, destes, a *Escherichia coli* (E. coli) é o agente mais frequentemente isolado <sup>15</sup>. Outros agentes frequentemente detectados foram: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus coagulase negativo* e *Enterococcus* <sup>15</sup>. O uso de rins de doadores vivos diminuiu a incidência de ITU pós-transplante, devido a períodos de isquemia mais curtos, a lesões de reperfusão-isquemia menos graves e a menores atrasos na função do enxerto.

A maioria das hospitalizações e das infecções ocorreu 1 ano depois do transplante, altura em que a profilaxia antibacteriana foi descontinuada pela maioria dos doentes <sup>1,7,15</sup>.

Os novos agentes imunossuppressores estão associados a alterações epidemiológicas das infecções bacterianas pós-transplante <sup>1</sup>.

Os esquemas baseados em imunossuppressores mais potentes apresentam maior incidência de infecções (19,3%) e de aparecimento mais tardio que os esquemas que envolvem ciclosporina (7,4%) <sup>7</sup>. Nas infecções nosocomiais desenvolvidas por estes doentes, a distribuição dos episódios infecciosos foi semelhante pelos vários esquemas terapêuticos, excepto para as infecções da ferida operatória que foi mais frequente nos doentes que receberam sirolimus <sup>3,14</sup>. Segundo Chen Y. et al (2008), a adição do micofenolato de mofetil (MMF) não aumenta a incidência de infecções nos transplantados renais e associa-se a uma diminuição do risco de desenvolver uma rejeição tardia em 27%.

Como este estudo retrospectivo, pretende-se avaliar a incidência, a localização e os agentes etiológicos mais frequentemente envolvidos nas infecções bacterianas, assim como, o impacto destes eventos infecciosos na sobrevivência do doente e na sobrevivência e função do enxerto renal e a sua relação com a imunossupressão realizada pelo doente. Desta forma

pretendem-se adquirir novos dados que permitam uma melhoria da qualidade de vida destes doentes.

### **Materiais e métodos**

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que foram examinados casos de 487 doentes, entre os 11 e os 69 anos, submetidos a transplante renal por dador vivo ou cadáver, no SUTR dos HUC desde 2003 até ao fim de 2007.

Toda a informação clínica necessária foi obtida a partir dos processos clínicos dos doentes. Dos processos dos doentes foram analisados os seguintes parâmetros: sexo, idade, data de transplantação, data de morte/perda de enxerto/última consulta de seguimento, função do enxerto, tipo de imunossupressão realizada e o número de infecções clinicamente relevantes, baseadas na apresentação clínica, na resposta inflamatória sistémica, na bacteriologia ou na polymerase chain reaction (PCR) no sangue ou nos tecidos, bem como em achados imagiológicos pertinentes. Para cada infecção foi determinado o local de apresentação, o agente infeccioso, os valores de creatinina no primeiro dia de infecção e um mês depois e tratamento efectuado. 22 casos foram excluídos por não ter sido possível aceder aos dados necessários.

Os dados foram guardados, processados e analisados com o programa estatístico SPSS v17.0 para Windows. Alguns gráficos foram realizados no Microsoft Excel 2007 para Windows. As variáveis a estudar foram relacionadas com a imunossupressão realizada, o valor das creatininas no primeiro dia de infecção e um mês depois, o tempo de sobrevivência do enxerto e o tempo de sobrevivência do doente. Para tal foi utilizado o teste t de *student* e o teste de Chi quadrado. Para determinação das sobrevivências do doente e do enxerto usou-se o método Kaplan--Meier com o teste “log rank”. A significância estatística foi definida como um valor de *P* menor que 0,05.

## Resultados

Os dados demográficos relativos ao dador e ao receptor do enxerto renal encontram-se na tabela I.

**Tabela I:** Características demográficas relativas ao dador e ao receptor do enxerto renal (n = 465)

<b>Receptor</b>	
Idade (anos)	44,60±13,07 (min: 11; max: 69)
Sexo (masculino)	64,09%
Peso (kg)	64,25±12,77 (min: 28; max: 111)
Patologia associada	69,03%
Tempo diálise (meses)	57,17±47,90 (min: 1; max: 282)
<b>Dador</b>	
Idade (anos)	41,85±16,30 (min: 4; max: 72)
Sexo (masculino)	67,53%
Peso (kg)	72,24±12,82 (min: 20; max: 110)
Dador vivo	5,16%
Dador cadáver (causa de morte)	Trauma: 49,89%    AVC: 32,26%

Em relação à terapêutica imunossupressora: 145 doentes (31,18%) realizaram um esquema imunossupressor baseado em ciclosporina (CsA), 241 (51,83%) um esquema baseado em tacrolimus (FK), 66 (14,19%) um baseado em sirolimus (SiR) e 13 (2,80%) um baseado em everolimus (Ev); 240 doentes (51,61%) receberam, para além de um dos esquemas anteriores, um anticorpo; e todos os doentes receberam terapêutica com corticóide.

A duração média do seguimento dos doentes (tempo decorrido desde a data de transplantação até à perda de função do enxerto, até à morte ou até à última revisão do processo clínico) foi de 40,52 meses, com um mínimo de 0,23 meses e um máximo de 81,76 meses (desvio padrão de 20,79). Dos doentes estudados, 35 morreram (7,53%) e 410 mantiveram o enxerto funcionante (88,17%) até ao final do estudo. 17 mortes tiveram uma causa infecciosa (48,57%).

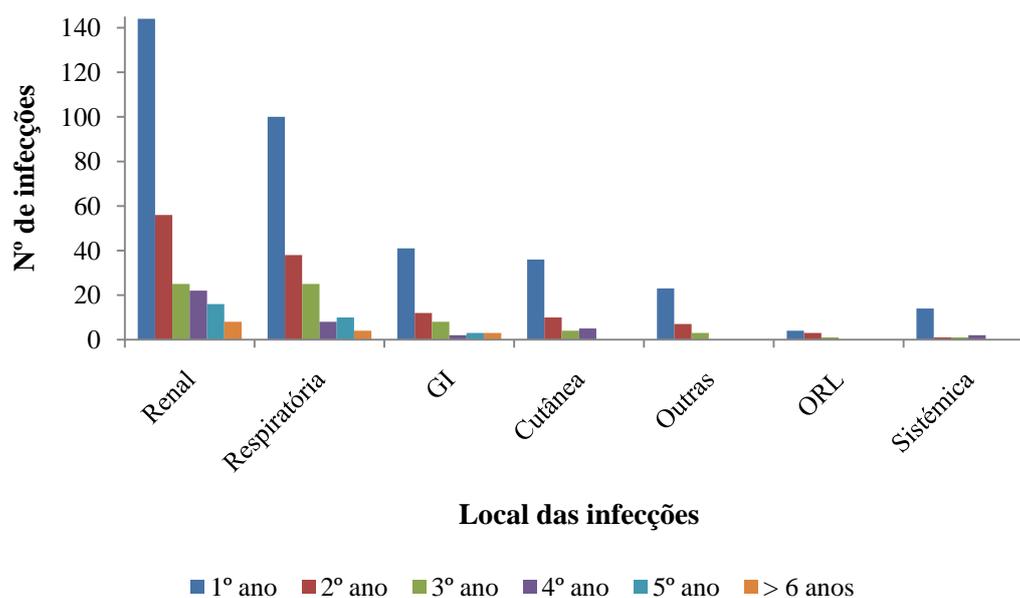
283 doentes (60,86%) apresentaram pelo menos uma infecção ao longo do estudo, tendo o número de infecções variado entre 1 e 10 e sido registadas 639 infecções. Deste número de infecções resultaram 374 internamentos (58,53%), como uma duração média de 14,95 dias (desde 1 a 120 dias e com desvio padrão de 17,86 dias).

As infecções verificadas nestes doentes foram classificadas de acordo com o local aparecimento em:

- Infecções do tracto urinário: abscesso perienxerto, infecção do tracto urinário baixo (ITU) e pielonefrite aguda (PNA);
- Infecções respiratórias: aspergilose e infecção das vias respiratórias altas ou baixas;
- Infecções do sistema gastrointestinal (GI): esofagite, estomatite e gastroenterite;
- Infecções cutâneas: celulite, erisipela, foliculite, lesões herpéticas e varicela;
- Infecções sistémicas: bacteriémia e sépsis
- Infecções otorrinolaringológicas: amigdalite, adenoidite, otite e sinusite.
- Outras: conjuntivite, orquite e inespecíficas.

A distribuição do número e do local das infecções registadas durante o período do pós-transplante encontra-se representado na figura 1.

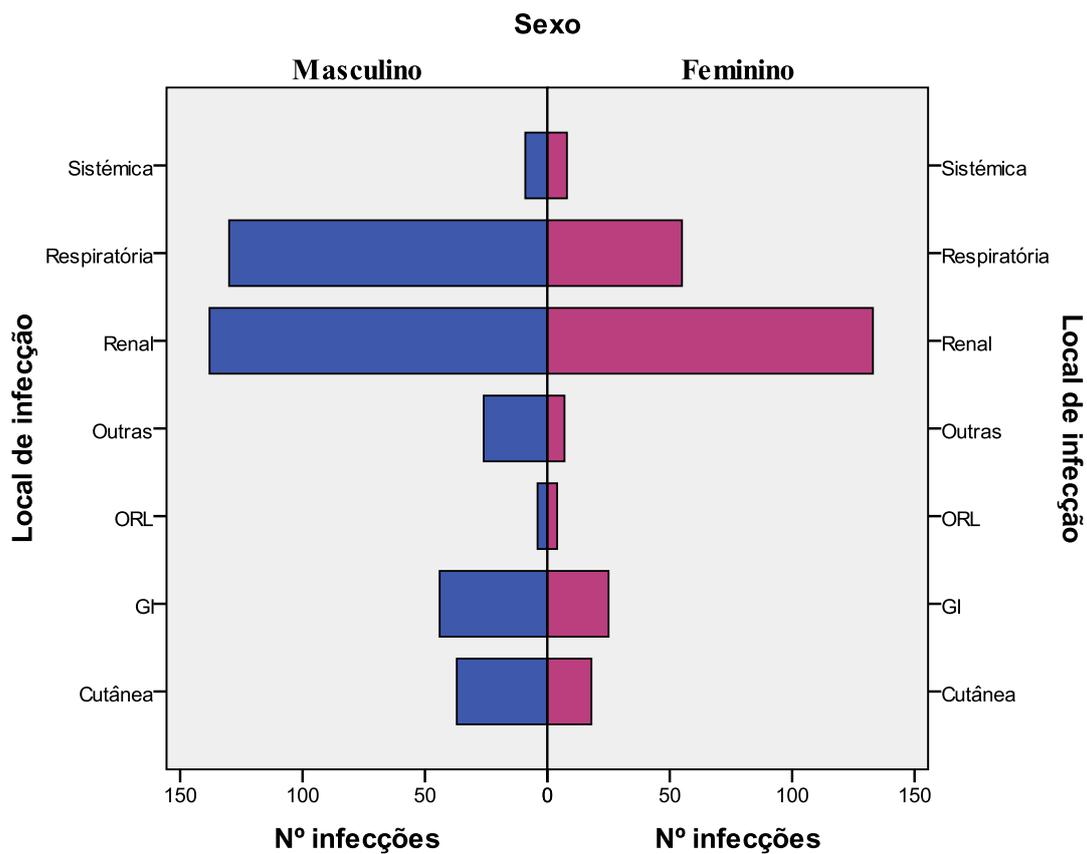
### Distribuição das infecções pelo período do pós-transplante



**Figura 1:** Distribuição do número de infecções por local durante os primeiros anos o período do pós-transplante (n = 639).

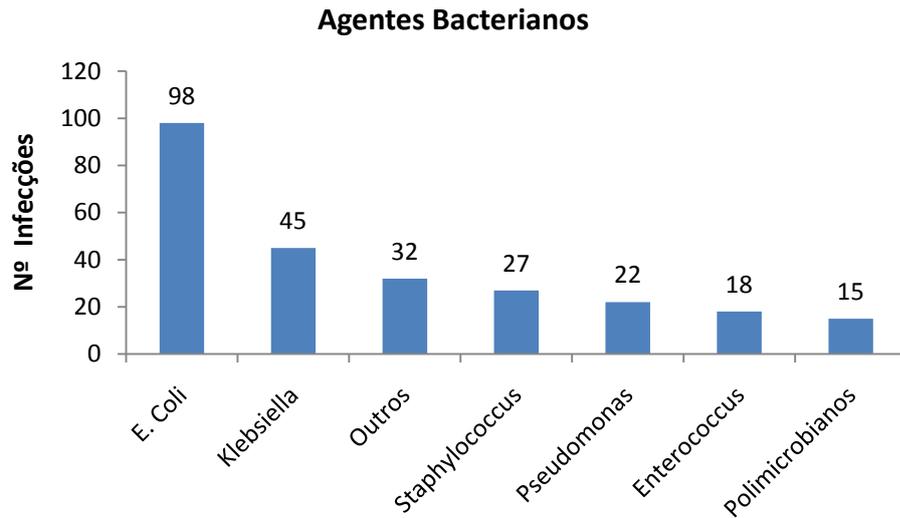
O local mais propício a desenvolver infecções foi o sistema urinário com 271 infecções (42,41%), seguido do sistema respiratório, do sistema gastrointestinal, da pele e anexos, das sistémicas e das otorrinolaringológicas, com 185 (28,95%), 69 (10,80%), 55 (8,61%), 18 (2,82%) e 8 (1,25%) infecções, respectivamente. Foram ainda registadas 33 infecções (5,16%) em locais pouco frequentes, que por essa razão foram agrupadas num único grupo (Outras).

Cada género foi afectado de forma diferente pelas diversas infecções ( $P = 0,004$ ), sendo o sexo feminino o mais afectado. 69,46% das mulheres apresentou pelo menos uma infecção enquanto que só 56,04% dos homens foram afectados. A percentagem de infecções consoante o sexo e o local de infecção encontra-se representado na figura 2.



**Figura 2:** Histograma de frequência da localização da infecção por sexo (n = 639).

Os agentes etiológicos mais frequentes foram os bacterianos (40,22%), seguidos dos agentes víricos (8,92%) e dos agentes fúngicos (4,54%). Em 46,32% das infecções não foi possível conhecer o agente patogénico. Dos agentes bacterianos, os mais frequentemente envolvidos foram Bacilos Gram negativos (75,88%), nomeadamente a *Escherichia Coli* (*E. Coli*) e as *Klebsiellas*, e os Cocos Gram positivos (19,45%), como os *Enterococcus* e os *Staphylococcus*. Para além destes, foram ainda detectadas infecções mistas por Bacilos Gram negativos e Cocos Gram positivos (2,72%), infecções por Micobactérias (1,17%) e por Bacilos Gram positivos (0,78%).



**Figura 3:** Agentes bacterianos mais frequentes (n = 257)

Das 639 infecções, 530 (82,94%) foram tratadas com recurso a antibioterapia e as restantes com anti-víricos (8,61%), anti-fúngicos (3,91%), uma associação dos três tipos anteriormente mencionados (0,63%) ou apenas com recurso a terapêutica sintomática (3,91%). Os antibióticos mais frequentes encontram-se descritos na tabela II.

**Tabela I:** Antibioterapia mais utilizada como tratamento das infecções (n = 530)

Antibioterapia	Nº infecções	% Utilização
Aminoglicosídeos	3	0,57%
Anti-tuberculosos	3	0,57%
Metronidazol	8	1,51%
Vancomicina	11	2,08%
Macrólidos	12	2,26%
Sulfonamidas	19	3,58%
Quinolonas	139	26,23%
Betalactâmicos	335	63,21%
<b>Total</b>	<b>530</b>	<b>100%</b>

O valor médio da creatinina destes doentes no primeiro dia de infecção foi de 2,03 mg/dl (desvio padrão de 1,16 mg/dl) e o valor médio da creatinina um mês depois da

resolução da infecção foi de 1,69 mg/dl (desvio padrão de 0,85 mg/dl), o que constitui uma diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,000$ ).

Dos 240 doentes que realizaram terapêutica com anticorpo, 164 (68,33%) tiveram pelo menos uma infecção ao longo do estudo, contrapondo com 119 (52,88%) dos 225 doentes que não utilizaram esta terapêutica ( $P = 0,001$ ).

60,69% dos doentes que realizaram um esquema baseado em ciclosporina tiveram pelo menos uma infecção, assim como 61%, 68,18% e 23,08% dos que usaram tacrolimus, sirolimus e everolimus respectivamente. Os locais de infecção mais comuns nos doentes que utilizaram ciclosporina foram o sistema urinário (42,05%) e o sistema respiratório (32,05%) assim como nos doentes que usaram tacrolimus, com 38,78% e 25,17% respectivamente. Nos esquemas que envolviam o sirolimus as infecções mais prevalentes foram as respiratórias (40%) seguidas das renais. O everolimus devido ao reduzido baixo de utilizações teve a mesma percentagem nas infecções cutâneas, nas gastrointestinais, nas renais e nas respiratórias. Não se encontram diferenças estatísticas entre os diversos esquemas usados e a ocorrência e o local de infecção, excepto no que toca ao everolimus.

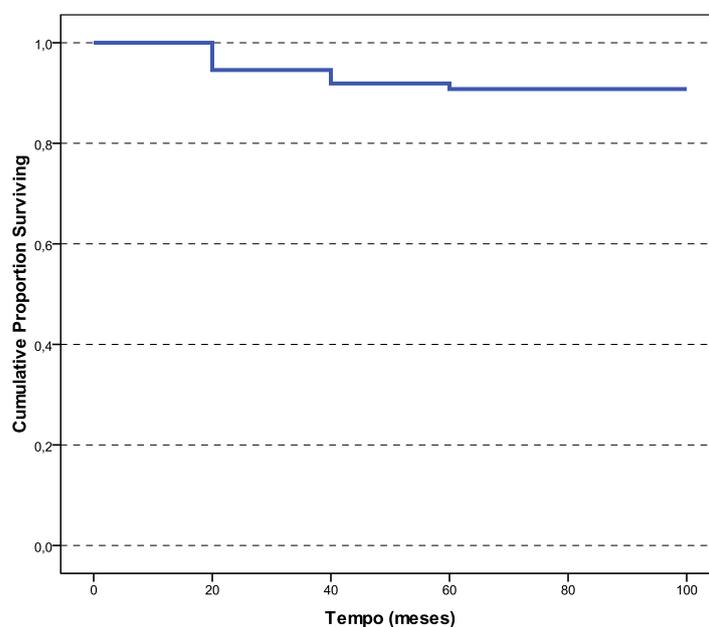
**Tabela II:** Comparação entre os diferentes esquemas imunossupressores quanto à ocorrência de infecções

	P =
CsA vs FK	1,000
CsA vs SiR	0,726
CsA vs Ev	0,038
FK vs SiR	0,710
FK vs Ev	0,032
SiR vs Ev	0,012

**Tabela III:** Comparação entre os diferentes esquemas imunossupressores quanto ao local de infecção

	P =
CsA vs FK	1,000
CsA vs SiR	0,726
CsA vs Ev	0,039
FK vs SIR	0,710
FK vs Ev	0,032
SiR vs Ev	0,012

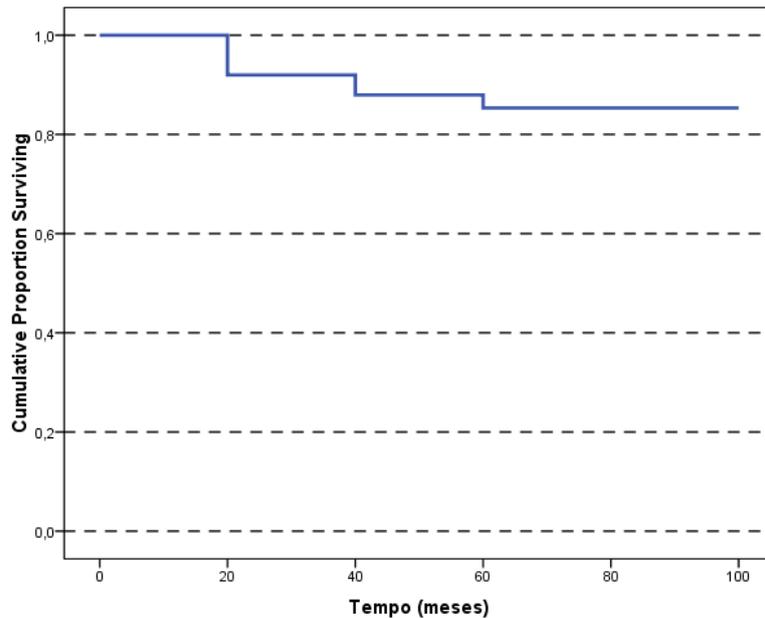
A sobrevivência dos doentes no final do primeiro ano de pós-transplante é de 95% e ao fim de 5 anos de 91%, como se encontra representado na figura 4.



**Figura 4:** Sobrevivência dos doentes ao longo do estudo

A diferença da sobrevivência dos doentes que tiveram infecção dos que não tiveram não é estatisticamente significativa ( $P = 0,920$ ), assim como não o é entre os sexos ( $P = 0,860$ ), entre os esquemas de imunossupressão ( $P = 0,452$ ) e entre o uso ou não de terapêutica com anticorpo ( $P = 0,753$ ).

A sobrevivência do enxerto no primeiro ano de pós transplante foi de 92% e ao fim de 5 anos de 85%, tal como se encontra representado na figura 5.



**Figura 5:** Sobrevivência do enxerto renal ao longo do estudo

A ocorrência de infecções ( $P = 0,971$ ), o sexo ( $P = 0,909$ ), o esquema de imunossupressão ( $P = 0,086$ ) realizado e o uso de anticorpos ( $P = 0,631$ ) também não influenciaram significativamente a sobrevivência do enxerto.

### **Discussão**

Os doentes submetidos a transplantação renal apresentam um risco elevado de desenvolver rejeição aguda ou crónica <sup>1</sup>. Por esta razão, são submetidos a intensa terapia imunossupressora, que os torna extremamente vulneráveis a processos infecciosos e às suas complicações. Neste estudo, mais de metade dos doentes (60,86%) desenvolveu pelo menos uma infecção, valor semelhante ao apresentado nalguns estudos (52,2%) <sup>6</sup>, mas mais elevado que noutros (25%) <sup>3</sup>, o que em parte se pode dever a critérios de definição de infecção diferentes.

Apesar da alta incidência infecciosa, a mortalidade destes doentes não é elevada (7,53%), mas 48,57% dessas mortes tem uma causa infecciosa, tal como noutros estudos

(40%)<sup>7</sup>, constituindo, assim, grande parte das causas de morte nestes doentes, tornando-se um factor a combater para garantir o bom prognóstico destes doentes.

A baixa mortalidade deve-se sobretudo à melhoria das técnicas cirúrgicas, a terapêutica profilática mais eficaz (associando antibioterapia, antivíricos e antifúngicos), a novos antibióticos disponíveis, aos regimes de imunossupressão recentes, à rápida procura de cuidados médicos perante qualquer situação de alarme (infecciosa, neoplásica ou de rejeição) e ao diagnóstico precoce.

A sobrevivência destes doentes no primeiro ano de pós-transplante é elevada (95%), assim como, a sobrevivência do enxerto renal neste mesmo período (92%). Valores de sobrevivência semelhantes a estes foram encontrados na literatura (entre 97-98% de sobrevivência dos doentes no 1º ano<sup>4,5</sup> e entre 85 a 92% de sobrevivência do enxerto renal<sup>5,9,13</sup>). Não existe qualquer diferença na sobrevivência quer dos doentes quer do enxerto renal consoante o sexo, a ocorrência de infecções, o esquema imunossupressor realizado e o uso de terapêutica com anticorpo. A sobrevivência aos 5 anos do enxerto é ligeiramente inferior à do doente, dado que há doentes vivos que perderam a função do enxerto. A sobrevivência do enxerto também não se relaciona com o sexo, a presença de infecções ou o tipo de imunossupressão praticada.

A maioria dos eventos infecciosos ocorreu no primeiro ano do período do pós-transplante, tal ocorreu como em vários estudos anteriores<sup>7,12</sup>, afectando principalmente o sistema urinário<sup>1,5</sup>.

O número de mulheres com infecções é superior ao dos homens e são sobretudo afectadas por infecções do sistema urinário<sup>7</sup>, enquanto os homens são mais atingidos por infecções das vias respiratórias. Esta diferença pode estar relacionada com a maior predisposição anatómica das mulheres a infecções do tracto urinário e com a elevada prevalência de fumadores do sexo masculino.

Esta análise mostrou que a frequência e a distribuição das infecções, assim como os agentes patogénicos responsáveis, são semelhantes às descritas por outros centros de transplantação.

O local de apresentação mais frequente foi o sistema urinário <sup>1,7</sup>, seguido do respiratório e do gastrointestinal. A frequência das infecções do tracto urinário apresentada pela literatura varia entre 35 e 79%, disparidade esta que mais uma vez se deve a diferentes definições de infecção do tracto urinário, assim como a períodos de seguimento e a profilaxia antibiótica diferentes. Por outro lado, alguns estudos referem as infecções sistémicas como as segundas mais frequentes, com as infecções das vias respiratórias a ocupar o terceiro lugar <sup>7</sup>.

A etiologia mais frequentemente envolvida é a bacteriana (sendo a *Escherichia Coli* a bactéria mais frequentemente envolvida, seguida das *Klebsiellas* e dos *Staphylococcus*), tal como no do estudo Kee et al (2004). A predominância da *Escherichia Coli* pode dever-se ao facto de as infecções do tracto urinário terem sido as mais frequentes no presente estudo, já que é o principal agente etiológico destas infecções na população em geral. Outros agentes mais frequentes são apontados noutros estudos, como o *Enterococcus* <sup>1,12</sup> e o *Staphylococcus* <sup>3</sup>, ocupando a *Escherichia Coli* uma posição secundária.

Apesar de 40,22% das infecções possuírem etiologia bacteriana, 82,94% foram tratadas com recurso a antibioterapia. Esta discrepância deve-se a uma percentagem elevada de infecções de etiologia desconhecida que foram tratadas com recurso a antibioterapia empírica ou a uma associação de antibióticos, antivíricos e/ou anfúngicos, mesmo que não fosse a terapêutica mais adequada ao quadro clínico. Este tipo de tratamento deve ser desencorajado, devido ao aumento da incidência de bactérias multiresistentes nestes doentes, que torna mais difícil o tratamento de infecções em doentes com risco de morbilidade e mortalidade por infecção superior à população em geral <sup>11,15</sup>. Deve ser adoptada uma terapêutica eficaz e apropriada tanto a curto com a longo prazo. Isto é conseguido com

recurso à realização de culturas e testes de sensibilidade a antibióticos, que permitem a identificação do agente bacteriano e do antibiótico a que é mais sensível, possibilitando o uso de uma antibioterapia mais dirigida. É apenas no período de tempo em que se aguardam resultados que os antibióticos de largo espectro devem ser administrados de forma empírica.

Existe diferença estatisticamente significativa entre os valores de creatinina do período inicial e do período posterior à infecção (1 mês após resolução do quadro), o que mostra que o tratamento instituído é eficaz e adequado, tanto ao doente como ao quadro clínico, e que os profissionais de saúde compreendem a importância de um diagnóstico rápido e de um tratamento seguro e activo destas complicações infecciosas. No entanto, a diferença das médias dos valores de creatinina referentes a infecções em diferentes períodos de pós-transplante não foi relevante, mostrando que a gravidade destas infecções não está relacionada com o período de tempo em que se desenvolvem.

O uso de anticorpos nestes doentes está relacionado com o desenvolvimento de complicações infecciosas nestes doentes (68,33%), devido ao seu potente efeito imunossupressor, mas não apresenta qualquer influência na sobrevivência dos doentes ou do enxerto renal.

A percentagem de doentes que desenvolveu pelo menos uma infecção não foi muito diferente nos quatro tipos de esquemas imunossupressores considerados, exceptuando nos esquemas que envolvem o everolimus. Esta diferença deve-se principalmente ao número reduzido de doentes que realizou este esquema, não permitindo retirar qualquer tipo de conclusão. Nos grupos que utilizaram ciclosporina e tacrolimus, o local de infecção mais frequente foi o sistema urinário seguido do sistema respiratório, devido à grande prevalência destas infecções na população. Apenas se verificou diferença no esquema que envolve o uso de sirolimus, onde o local mais afectado foi o sistema respiratório seguido do urinário. Mais

uma vez, não podemos inferir qualquer conclusão do grupo que usou everolimus, devido ao baixo número de doentes.

### ***Conclusões***

As infecções em doentes transplantados renais, apesar de terem um bom prognóstico, continuam a ser um factor importante na qualidade de vida destes doentes. É importante o tratamento correcto de qualquer complicação infecciosa e a aplicação de terapêutica antibioterapia dirigida.

As infecções do tracto urinário foram as mais frequentes e, como consequência, a *Escherichia Coli* o agente mais comum.

A ocorrência de infecção e o esquema imunossupressor que estes doentes utilizam não têm influência na sobrevivência do doente ou do enxerto, assim como nenhum esquema imunossupressor utilizado se relaciona com a maior ocorrência de infecções, nem condiciona o local de infecção.

Sugere-se a realização de estudos posteriores prospectivos que permitam analisar melhor as diferenças entre os diversos imunossupressores. Um estudo prospectivo permitirá acompanhar de forma mais metódica o doente, registar toda e qualquer infecção clinicamente relevante, assim como todos os dados laboratoriais necessários e a sua evolução, permitindo introduzir rigor aos registos e padronizar a informação obtida.

## Referências

1. Alangaden, G. e. (2006). Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* , 20: 410-409.
2. Chen, Y. e. (2004). Does Mycophenolate Mofetil increase the incidence of infections in stable renal transplant recipients initially treated with a two-drug regimen? *Transplantation Proceedings* , 36:2122-2123.
3. Ferrarresso, M., & L., B. (2005). Nosocomial infection in kidney transplant recipients: a retrospective analysis of a single-center experience. *Transplantation proceedings* , 37: 2495-2496.
4. Filipe, R., Mota, A., Alves, R., Bastos, C., Macário, F., Figueiredo, A., et al. (2009). Kidney transplantation with corticosteroid-free maintenance immunosuppression: a single center analysis of graft and patient survivals. *Transplantation proceedings* , 41: 843-845.
5. Garcia-Prado, M. E. (2009). Complicaciones infecciosas en 159 receptores de trasplante renal consecutivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* , 27: 22-27.
6. Gupta, R. (2007). Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplantation Proceedings* , 39: 731-733.
7. Kee, T., Lu, Y., & Vathsala, A. (2004). Spectrum of severe infections in an asian renal transplant population. *Transplantation Proceedings* , 36: 2001-2003.
8. Marty, F. M., & Rubin, R. I. (2006). The persistent challenges of bacterial infections in the transplant recipient. *Transplant Infectious Disease* , 8: 125-127.
9. Mota, A. (2003). Problemas do transplante renal a longo prazo. *Rev Port Nefro Hipert* , 17 (1): 11-22.
10. Mota, A. (2004). Transplantação renal: uma história de sucesso. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa* , 9 (1): 19-26.

11. Muller, E. W., & Ernst, N. E. (2007). Antibiotic therapy and immunosuppression: choosing an edge on a familiar double-edged sword. *Crit Care Med* , 35 (5): 1430-1431.
12. Oltean, M. e. (2006). Infectious complications after multivisceral transplantation in adults. *Transplantation Proceedings* , 38: 2683-2685.
13. Parada, B., Figueiredo, A., Mota, A., & Furtado, A. (2003). Surgical complications in 1000 renal transplants. *Transplantation proceedings* , 35: 1085-1086.
14. Ramos, A. e. (2008). Incisional surgical site infection in kidney transplantation. *Urology* , 72: 119-123.
15. Säemann, M., & Hörl, W. H. (2008). Urinary tract infections in renal transplant recipients. *European Journal of Clinical Investigation* , 38 (S2): 58-65.