

Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal

Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation

Autores

Sirlei Regina de Sousa¹
Nelson Zocoler Galante¹
Dulce Aparecida Barbosa²
José O. Medina Pestana¹

¹Departamento de Medicina, Disciplina de Nefrologia, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

²Departamento de Enfermagem da UNIFESP

Este artigo foi modificado em 02/07/2010 em função de correções na filiação dos autores, na terminologia, na estética das tabelas e na padronização das referências.

Data de submissão: 19/10/2009
Data de aprovação: 10/12/2009

Correspondência para:

José O. Medina Pestana
Hospital do Rim e Hipertensão
Rua Borges Lagoa, 960,
11º andar
Vila Clementino, São Paulo,
SP, Brasil.
CEP: 04038-002
Tel: (11) 5087-8056
Fax: (11) 5087-8008.
E-mail: medina@hrim.com.br

Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: Complicações infecciosas determinam significativas morbidade e mortalidade após o transplante renal. A imunossupressão utilizada representa o principal fator de risco e apresenta relação direta com a incidência e a severidade dos eventos infecciosos. **Métodos:** Estudo de coorte, retrospectivo, que analisou a incidência e fatores de risco para ocorrência de infecções em 1.676 receptores de transplante renal durante o primeiro ano de acompanhamento. **Resultados:** Eventos infecciosos foram observados em 821 (49%) pacientes. O número médio de episódios infecciosos entre pacientes com pelo menos um episódio foi de 2,3 (1 - 12). As complicações infecciosas mais prevalentes foram infecção do trato urinário (31,3%), infecções por citomegalovírus (12%), infecção da incisão cirúrgica (10,3%), infecção por herpes vírus (9,1%), Infecção pulmonar (5,2%) e infecção da corrente sanguínea (4,3%). O tempo de isquemia fria e a utilização de rins de doadores falecidos foram fatores de risco importantes para a ocorrência de episódios infecciosos. **Conclusões:** infecções apresentam prevalência elevada no primeiro ano de acompanhamento após o transplante. A principal complicação infecciosa foi a infecção do trato urinário.

Palavras-chave: transplante de rim, infecção, estudos de coortes, modelos logísticos.

[J Bras Nefrol 2010;32(1):77-84]©Elsevier Editora Ltda.

ABSTRACT

Introduction: Infectious complications significantly increase morbidity and mortality after renal transplantation. The immunosuppression used is the main risk factor and relates directly to the incidence and severity of infectious events. **Methods:** This is a retrospective cohort study, which assessed the incidence of infections and their risk factors among 1,676 kidney transplant recipients during the first year of follow-up. **Results:** Infectious events were observed in 821 (49%) patients. The mean number of infectious episodes among patients with at least one episode was 2.3 (1 - 12). The most prevalent infectious complications were as follows: urinary tract infection (31.3%); cytomegalovirus infection (12%); surgical wound infection (10.3%); herpes virus infection (9.1%); pulmonary infection (5.2%); and bloodstream infection (4.3%). Cold ischemia time and the use of deceased donor grafts were important risk factors for infectious episodes. **Conclusions:** Infections are highly prevalent in the first year following transplantation. The main infectious complication was urinary tract infection.

Keywords: kidney transplantation, infection, cohort studies, logistic models.

INTRODUÇÃO

Complicações infecciosas acrescentam significativas morbidade e mortalidade após o transplante renal.¹ Diversos fatores de risco relacionados com complicações infecciosas estão presentes após o transplante renal, destacando-se a necessidade de utilização permanente de imunossupressão. A imunossupressão e sua modulação apresentam relação direta com a incidência e a severidade dos eventos infecciosos, sendo maior durante as fases iniciais do transplante, onde o risco para rejeições é também maior.¹⁻³ Aproximadamente 80% de todos os receptores de transplante renal apresentam alguma complicação infecciosa durante o primeiro ano de acompanhamento após o transplante.⁴ Outras condições influenciam de maneira menos uniforme o risco para ocorrência de infecções após o transplante e são amplamente dependes da condição sócio-econômica e higiênico-sanitária da população estudada. Estudos populacionais indicam ainda que a incidência, a morbidade, a mortalidade, o espectro, a distribuição cronológica e os fatores de risco para os eventos infecciosos apresentam diferenças significativas entre diversas regiões geográficas mundiais e são modificadas ao longo dos anos. Por outro lado, avanços no diagnóstico e tratamento e também a melhor qualificação profissional têm determinado redução progressiva na prevalência dos episódios infecciosos em anos recentes.^{1,4-6}

Este estudo foi conduzido com o objetivo de estabelecer a incidência e os fatores de risco relacionados às complicações infecciosas após o transplante renal realizado em nossa instituição e compará-los com os resultados obtidos por outros centros.

MÉTODOS

Foram analisados 1.676 prontuários de receptores de transplantes renais realizados entre os meses de janeiro de 1998 a março de 2004, no Hospital do Rim e Hipertensão ou no Hospital São Paulo, ambos afiliados à Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (Protocolo nº 0666/2005).

PACIENTES

Os pacientes analisados eram de ambos os sexos, maiores de 18 anos. Foram analisados a presença, o número e os tipos de todos os eventos infecciosos observados no primeiro ano de acompanhamento após o transplante. A identificação dos eventos infecciosos foi realizada mediante a observação dos sinais e

sintomas clínicos apresentados e também da avaliação laboratorial complementar indicada pela equipe médica assistente. A infecção do trato urinário (ITU) foi definida como a presença de disúria e/ou polaciúria, acompanhada de febre e de resultado de cultura de urina positiva. A infecção por citomegalovírus (CMV) foi definida como a presença de febre, dor abdominal e mialgias, acompanhadas ou não de anemia, leucopenia com ou sem linfopenia, confirmadas por pesquisa de antigenemia positiva em amostra de sangue periférico ou, nos pacientes submetidos à biópsia de mucosa do trato gastrointestinal ou de tecido pulmonar, por avaliação histopatológica evidenciando inclusões citomegálicas características. Todos os pacientes que receberam imunossupressão de indução com anticorpos monoclonais ou policlonais e os considerados de risco elevado para ocorrência de doença primária por CMV por serem receptores soronegativos para CMV de enxertos provenientes de doadores soropositivos, receberam tratamento profilático com ganciclovir na dose de 10 mg/kg/dia durante 14 dias. A presença de secreção purulenta no local da incisão cirúrgica do transplante, acompanhada ou não de febre e cultura de secreção positiva, foi definido como infecção da ferida cirúrgica. O diagnóstico de infecção herpética foi baseado apenas em critérios clínicos. Infecção por herpes simples labial foi definida como a presença de pequenas vesículas ou úlceras dolorosas, de fundo hiperemiado, observadas na borda cutâneo-mucosa de um ou ambos os lábios. Infecção por herpes genital foi definida como a presença de lesões vesiculares, vesico-pustulosas ou vesico-ulceradas extensas na região genital. Infecção por herpes zoster foi definida como a presença de lesões vesiculares, vesico-pustulosas ou vesico-ulceradas, de fundo hiperemiado, em regiões do corpo delimitadas por dermatômos específicos. Infecções pulmonares foram definidas na presença de insuficiência respiratória de qualquer gravidade, acompanhada de febre e de exame radiológico compatível, com ou sem cultura do aspirado brônquico positiva. Infecção da corrente sanguínea foi definida como a presença de febre com cultura de amostra de sangue periférico positiva, sem outras manifestações clínicas.

DESENHO DO ESTUDO E COLETA DE DADOS

Estudo de coorte, retrospectivo, que estabeleceu a incidência de episódios infecciosos em pacientes transplantados renais durante o primeiro ano de seguimento após o transplante, classificando-os de acordo com a localização nos diversos sistemas e aparelhos do organismo e identificando os fatores de risco

relacionados com sua ocorrência. Foram analisadas também as sobrevidas do paciente e do enxerto ao final do primeiro ano após o transplante.

As variáveis analisadas foram: a idade do receptor, o sexo, o tempo em diálise, a compatibilidade HLA, o tipo de doador, a realização de transplante renal anteriormente, a ocorrência de transfusões sanguíneas antes do transplante, o tempo de isquemia fria para enxertos de doadores falecidos, o tipo de imunossupressão, a etiologia da insuficiência renal crônica, a condição sorológica prévia ao transplante para citomegalovírus, hepatite B e hepatite C, e a ocorrência e o tipo de evento infeccioso observado após o transplante. A compatibilidade HLA com os enxertos obtidos de doadores vivos foi definida como idêntica quando o receptor apresentava os haplótipos HLA A, B e DR compatíveis com os do doador; haploidêntica quando até dois destes haplótipos eram compatíveis, e distinta, quando o doador não compartilhava estes haplótipos HLA com o receptor.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados utilizando frequências absolutas e percentuais, médias, desvios-padrão e valores mínimos e máximos quando apropriados. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar variáveis categóricas. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar variáveis contínuas. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para análises univariadas de sobrevida do enxerto e do paciente. O método de *Log-Rank* foi utilizado para comparar as sobrevidas dos pacientes com e sem episódios infecciosos. Análises de regressão logística simples e múltipla foram realizadas para estabelecer as contribuições das variáveis idade do receptor, sexo, tempo em diálise, compatibilidade HLA, tipo de doador, realização de transplante renal anteriormente, ocorrência de transfusões sanguíneas antes do transplante, tempo de isquemia fria para enxertos de doadores falecidos, tipo de imunossupressão, etiologia da insuficiência renal crônica, condição sorológica prévia ao transplante para citomegalovírus, hepatite B e hepatite C sobre o risco de ocorrência de episódios infecciosos após o transplante. Somente as variáveis com associação estatisticamente significativa no modelo de regressão logística simples foram incluídas no modelo de regressão logística múltipla. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS (versão 12.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2003).

RESULTADOS

PACIENTES

As características demográficas dos 1.676 pacientes incluídos neste estudo de acordo com a presença de episódios infecciosos são mostradas na Tabela 1. Os pacientes que apresentaram episódios infecciosos apresentaram maior idade ($41,4 \pm 12,2$ anos *versus* $37,7 \pm 10,4$ anos, $p < 0,05$), eram predominantemente do sexo masculino ($55,9\%$ *versus* $54,2\%$, $p < 0,05$), permaneceram maior tempo em diálise ($47,2 \pm 47,2$ meses *versus* $32,5 \pm 36,7$ meses, $p < 0,05$), apresentaram menor compatibilidade HLA com o doador (idêntica $12,5\%$, haploidêntica $31,0\%$ e distinto $13,2\%$ *versus* idêntica $28,8\%$, haploidêntica $36,7\%$ e distinto $15,3\%$, $p < 0,05$), receberam maior número de enxertos de doadores falecidos ($41,1\%$ *versus* $17,5\%$, $p < 0,05$), de retransplante ($2,1\%$ *versus* $1,7\%$, $p < 0,05$), de transfusões sanguíneas antes do transplante (51% *versus* 49% , $p < 0,05$), maior uso de inibidores de calcineurina (ciclosporina / tacrolimo, $66,3 / 28,2\%$ *versus* $34,2\% / 27,8\%$, $p < 0,005$), azatioprina ($62,1\%$ *versus* $71,3\%$, $p < 0,05$), metilprednisolona ($29,2\%$ *versus* $19,1\%$, $p < 0,05$) e de imunossupressão de indução com anticorpos monoclonais e policlonais ($9,0\% / 7,1\%$ *versus* $2,6\% / 1,4\%$, $p < 0,05$) do que os pacientes que não apresentaram episódios infecciosos. Não foram observadas diferenças significativas quanto ao tempo de isquemia fria para enxertos obtidos de doadores falecidos, ao uso de prednisona e à etiologia da insuficiência renal crônica entre os grupos analisados.

INCIDÊNCIA DE EPISÓDIOS INFECCIOSOS

A incidência de episódios infecciosos foi de 49% (821 pacientes), sendo mais frequente nos primeiros meses de acompanhamento após o transplante. Foram observados 1.882 episódios infecciosos; destes, 588 (31,3%) ocorreram no primeiro mês após o transplante, 452 (24%) no segundo mês, 230 (12,2%) no terceiro mês e 612 (32,5%) após o terceiro mês (Figura 1). O número médio de episódios infecciosos,

Figura 1. Número de episódios infecciosos de acordo com o tempo após o transplante.

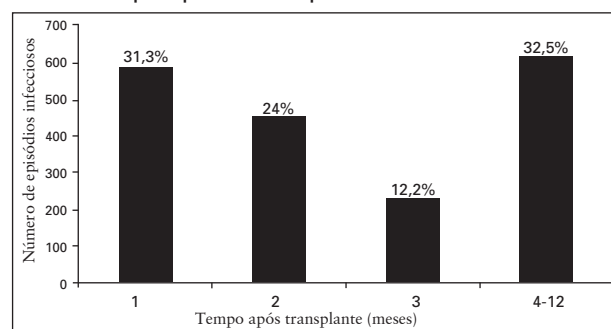


Tabela 1

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES QUE APRESENTARAM OU NÃO EPISÓDIOS INFECCIOSOS APÓS O TRANSPLANTE RENAL

	Com Infecção	Sem infecção	p
Total de pacientes	821 (49%)	855 (51%)	< 0,001
Idade (anos)	41,4 ± 12,2	37,7 ± 10,4	< 0,001
Sexo			
Masculino	459 (55,9%)	541 (63,3%)	< 0,002
Feminino	362 (44,1%)	314 (36,7%)	< 0,002
Tempo de diálise (meses)	47,2 ± 47,2	32,5 ± 36,7	< 0,001
Compatibilidade HLA			
Idêntica	103 (12,5%)	246 (28,8%)	< 0,001
Haploidêntica	254 (31,0%)	314 (36,7%)	< 0,001
Distinto	109 (13,2%)	131 (15,3%)	< 0,001
Doador falecido	338 (41,2%)	149 (17,5%)	< 0,001
Retransplante	17 (2,1%)	15 (1,7%)	< 0,001
Transfusões de sangue antes do transplante	611 (51%)	586 (49%)	0,008
TIF / DF (minutos)	1276 (± 488,6)	1217 (± 470,6)	NS
Imunossupressão			
Inibidores de calcineurina			
Ciclosporina	545 (66,3%)	241 (28,2%)	0,016
Tacrolimo	281 (34,2%)	238 (27,8%)	0,005
Droga adjuvante			
Azatioprina	510 (62,1%)	610 (71,3%)	< 0,001
MMF	301 (36,6%)	170 (19,9%)	< 0,001
Prednisona	815 (99,2%)	847 (99,1%)	NS
Metilprednisolona	240 (29,2%)	163 (19,1%)	< 0,001
Sirolimo	42 (5,1%)	81 (9,4%)	0,001
Anticorpos monoclonais e policlonais			
Anti-CD3	74 (9,0%)	22 (2,6%)	< 0,001
Globulina antitimocitária	59 (7,1%)	12 (1,4%)	< 0,001
Etiologia da IRC			
HAS	164 (20,0%)	162 (19,0%)	NS
Diabetes	49 (5,9%)	38 (4,5%)	NS
GMN	155 (18,8%)	183 (21,4%)	NS
Rins policísticos	48 (5,8%)	35 (4,1%)	NS
Lúpus	32 (3,9%)	24 (2,8%)	NS
Indeterminada	317 (38,6%)	363 (42,4%)	NS
Outros	56 (6,8%)	50 (5,8%)	NS

Compatibilidade HLA: Idêntica, haplótipos HLA A, B e DR do doador compatíveis com os do receptor; Haploidêntica, compatibilidade em até dois destes haplótipos; Distinta, nenhuma compatibilidade entre estes haplótipos. TIF / DF = tempo de isquemia fria / doadores falecidos; MMF = micofenolato mofetil; HAS = hipertensão arterial sistêmica; GMN = glomerulonefrites; NS, não significante.

entre os pacientes que apresentaram pelo menos um episódio infeccioso, foi de 2,3 episódios por paciente, variando de 1 a 12 durante o período de acompanhamento. O número de pacientes que faleceram durante o período de acompanhamento foi de 64 (7,9%) no grupo que apresentou infecção e de 16 (1,9%) no grupo sem infecção, ($p > 0,001$).

TIPO E ETIOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS

Os 1.882 episódios infecciosos apresentaram a seguinte distribuição de acordo com o tipo: 588 (31,3%) foram ITU, 225 (12%) infecções por CMV, 194 (10,3%) infecções da incisão cirúrgica, 172 (9,1%) infecções herpéticas, 99 (5,2%) infecções pulmonares, 81 (4,3%) infecções da corrente sanguínea e 523 (27,8%) infecções em outras localizações.

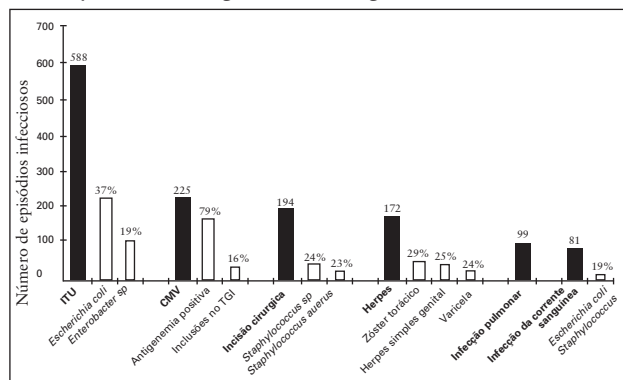
Entre os 588 episódios de infecção do trato urinário, a etiologia foi atribuída a *Escherichia coli* em 217 (37%), *Enterobacter sp* em 112 (19%), *klebsiella pnemumoniae* em 65 (11%), *Pseudomonas aeruginosa* em 35 (6%) e a outras etiologias em 159 (27%). Entre os 225 episódios de infecção por CMV, 178 (79%) apresentaram apenas antigenemia positiva em amostra de sangue periférico, 37 (16%) apresentaram também inclusões citomegálicas em biópsia do trato gastrointestinal, 8 (4%) em biópsias pulmonares e 2 (1%) em amostras obtidas de outras localizações. Os 194 episódios de infecção da incisão cirúrgica foram atribuídos a *Staphilococcus coagulase* negativa em 47 (24%), *Staphilococcus aureus* em 23 (12%), *Enterobacter sp* em 23 (12%), *Enterococcus* em 17 (9%) e a outras etiologias em 47 (24%). Os 172 episódios de infecções herpéticas foram atribuídos a herpes simples genital em 43 (25%) pacientes, herpes simples labial em 42 (24%), herpes zoster na região torácica em 48 (29%), e herpes zoster em outras localizações em 23 (13%). Varicela foi a apresentação clínica de 16 (9%) pacientes com episódios de infecções herpéticas. Os 99 episódios de infecções pulmonares incluíram 6 (6%) infecções por *Staphilococcus coagulase* negativa, 2 (2%) por *Pseudomonas aeruginosa*, 2 (2%) por *Pneumocisti carinii* e 30 (30,3%) por outras etiologias. A etiologia de 59 episódios de infecções pulmonares (59,9%) não foi estabelecida. A etiologia dos 81 episódios de infecção da corrente sanguínea foi atribuída a *Eschichia coli*, *Staphilococcus coagulase* negativa, *Enterobacter sp*, *Acinetobacter baumannii* e *Staphilococcus aureus* em 15 (19%), 10 (12%), 8 (10%), 7 (9%) e 7 (9%) destes episódios respectivamente. Outros agentes infecciosos foram responsáveis pelos restantes 33 (41%) episódios.

As distribuições dos episódios infecciosos de acordo com os diferentes tipos identificados e os agentes etiológicos identificados são mostradas na Figura 2.

ANÁLISES DE SOBREVIDA

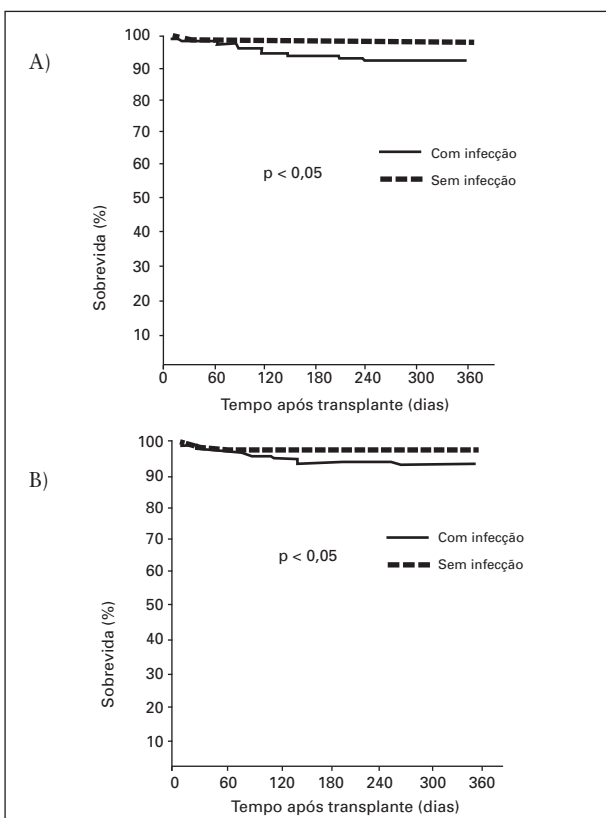
As curvas de sobrevida do paciente e do enxerto, incluindo todas as perdas, são mostradas na Figura 3.

Figura 2. Frequências absolutas dos episódios infecciosos identificados durante o primeiro ano após o transplante renal e frequências percentuais dos correspondentes agentes etiológicos identificados.



ITU = infecção do trato urinário; CMV = citomegalovírus; TGI = trato gastrointestinal.

Figura 3. Curvas de sobrevida do paciente (A) e do enxerto (B), incluindo todas as perdas, entre receptores de transplante renal com e sem episódios infecciosos identificados durante o primeiro ano de acompanhamento.



As taxas de sobrevida do paciente 6 e 12 meses após o transplante foram significativamente menores entre os pacientes que apresentaram episódios infecciosos do que as apresentadas pelos pacientes sem infecção: 94,3% e 92,3% *versus* 98,1% e 98,1%, respectivamente, $p < 0,05$. A análise da sobrevida do enxerto, mostrou taxas de sobrevida 6 e 12 meses após o transplante de 94,5% e 93,2% *versus* 97,6% e 97,5%, respectivamente, comparando pacientes com e sem episódios infecciosos, $p < 0,05$.

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO

A análise de regressão logística simples indicou que as variáveis sexo feminino (OR 1,32, IC 1,038 – 1,69), idade (1,02, IC 1,01 – 1,03), compatibilidade com doador vivo haploidêntico (OR 1,93, IC 1,45 – 2,56) e distinto (OR 1,98, IC 1,41 – 2,80), retransplante (OR 2,75, IC 1,26 – 5,99), a realização de transplante com doador falecido (OR 5,41, IC 4,01 – 7,31), transfusão de sangue prévia ao transplante (OR 1,34, IC 1,08 – 1,67), a sorologia positiva para hepatite C prévia ao transplante (OR 1,96, IC 1,42 – 2,71), o tempo em diálise (OR 1,06, IC 1,04 – 1,08), o tempo de isquemia fria (incrementos de 30 minutos) (OR 1,02, IC 1,02 – 1,03), o uso de ciclosporina (OR 0,77, IC 0,63 – 0,95), tacrolimo (OR 1,34, IC 1,09 – 1,66), azatioprina (OR 0,65, IC 0,53 – 0,80), micofenolato mofetil (OR 2,33, IC 1,87 – 2,90), metilprednisolona (OR 1,75, IC 1,39 – 2,20), sirolimo (OR 0,51, IC 0,35 – 0,75) e anticorpos monoclonais (OR 3,75, IC 2,30 – 6,09) e policlonais (OR 5,43, IC 2,90 – 10,19) foram identificados como fatores de risco para episódios infecciosos.

A análise de regressão logística múltipla é mostrada na Tabela 2. As variáveis que permaneceram como fatores de risco significativos associados a episódios infecciosos nesta análise foram o sexo feminino (OR 1,28, IC 1,04 – 1,59), a idade (OR 1,02, IC 1,01 – 1,03), a compatibilidade HLA haploidêntica (OR 1,71, IC 1,27 – 2,32), a realização de transplante com doador falecido (OR 3,29, IC 2,37 – 4,58), o uso de imunossupressão com micofenolato mofetil (OR 1,46, IC 1,14 – 1,86), o uso de imunossupressão com terapia de indução anti-CD3 (OR 2,38, IC 1,40 – 4,04) e o uso de imunossupressão com terapia de indução com globulina antitimocitária (OR 2,90, IC 1,51 – 5,57).

DISCUSSÃO

Neste estudo analisamos a incidência de episódios infecciosos em um número expressivo de receptores de transplante renal acompanhados em uma mesma instituição. A prevalência de infecções em pacientes transplantados é variável nas diversas regiões e países. Muitos fatores podem interagir modificando o risco às infecções, tais como o perfil de imunossupressão empregado, o cuidado pós-operatório e o perfil de exposições epidemiológicas às diversas doenças infectocontagiosas. Além deles, o perfil socioeconômico desfavorável contribui para elevar a incidência destas complicações em países em desenvolvimento.^{1,5,7} Apesar de a incidência de episódios infecciosos ser muito variável entre os diversos estudos, geralmente a incidência de infecções é maior nos primeiros meses de acompanhamento após o transplante e diretamente relacionada com a dose de imunossupressão utilizada. Nos primeiros meses após

Tabela 2

FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE INFECÇÃO APÓS O TRANSPLANTE – ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA

	Odds Ratio	IC 95%	p
Sexo feminino	1,288	[1,043 - 1,592]	0,019
Idade (anos)	1,022	[1,013 - 1,032]	< 0,001
Compatibilidade HLA			
Haploidêntica	1,719	[1,271 - 2,324]	< 0,001
Distinta	1,442	[0,998 - 2,082]	0,051
Retransplante	2,212	[0,987 - 4,956]	0,054
Doador falecido	3,299	[2,373 - 4,585]	< 0,001
Imunossupressão			
MMF	1,462	[1,143 - 1,869]	0,002
Metilprednisolona	1,299	[1,003 - 1,681]	0,047
Anti-CD3	2,380	[1,400 - 4,045]	0,001
Antitimocitária	2,907	[1,515 - 5,579]	0,001

o transplante renal predominam as infecções hospitalares, principalmente as localizadas no trato urinário e na ferida cirúrgica. Entre o segundo e o sexto meses predominam as infecções oportunistas causadas por agentes virais e fúngicos. Após o sexto mês, predominam as infecções de origem na comunidade.¹⁻⁵

A incidência de episódios infecciosos durante o primeiro ano de acompanhamento após o transplante nesta casuística foi de 49%. Comparativamente, este resultado indica que a incidência de episódios infecciosos em receptores de transplante renal em nosso meio é equivalente à observada em outros países de diferentes regiões mundiais. Alangaden *et al.* em 2006 analisaram 127 pacientes transplantados renais em um centro Norte Americano e observaram complicações infecciosas em 51% destes receptores.⁸ De maneira semelhante, Pourmand *et al.* no ano de 2007 observaram uma frequência de 54,2% de episódios infecciosos em 172 pacientes acompanhados em um centro no Irã.⁹

Entre as diversas condições estudadas que apresentaram associação significativa com o risco de desenvolvimento de episódios infecciosos após o transplante renal, destacaram-se as relacionadas ao tempo de isquemia fria do enxerto e a fatores de ordem imunológica. A variável com associação mais significativa na análise de regressão logística foi a utilização de doadores falecidos (OR 3,29, IC 2,37 – 4,58). Cada incremento de 30 minutos no tempo de isquemia fria do enxerto obtido de doador falecido apresentou também associação significativa e independente com o risco de desenvolvimento de episódios infecciosos. (OR 1,02, IC 1,02 – 1,03). É de conhecimento que a isquemia tecidual prolongada facilita e amplifica a exposição de antígenos MHC de classes I e II do órgão transplantado ao sistema imune do receptor, favorecendo o reconhecimento imunológico e elevando as chances de desencadear o processo de rejeição.¹⁰ O uso de doses adicionais de imunossupressão para o tratamento destas rejeições eleva também as chances de ocorrência de episódios infecciosos, podendo ser a justificativa para a associação entre esta variável e o risco de desenvolvimento de episódios infecciosos. Em conformidade com esta suposição, a utilização de metilprednisolona foi também significativamente associada com maior risco de desenvolvimento de episódios infecciosos (OR 1,29, IC 1 – 1,68). Foi observado também que o transplante realizado com doador falecido apresentou 5,4 vezes mais chance de desenvolver infecção quando comparado com o transplante realizado com doador vivo irmão HLA-idêntico. A associação significativa desta variável com o risco de desenvolvimento de infecção pode ser justificada pelo maior tempo de isquemia fria

habitualmente observado quando o transplante renal é realizado com este tipo de doador, e conseqüentemente maiores incidências de retardo de função do enxerto e de rejeição aguda.²

A frequência de ITU foi de 31,3% entre todos os episódios de infecções identificados, e os agentes etiológicos mais frequentemente encontrados foram *Eschirichia coli* (37%), *Enterobacter SP* (19%) e *Klebsiella sp* (11%). A infecção do trato urinário é a infecção mais comum em pacientes transplantados renais, com prevalência variável de 35% a 80%, sendo observada principalmente durante os três primeiros meses de acompanhamento após o transplante.⁴ Estudo prospectivo conduzido por Heilberg no Brasil em 2003 demonstrou prevalência de 63% de infecção do trato urinário em crianças transplantadas renais e o agente etiológico mais frequentemente encontrado foi a *Eschirichia coli* (57%).¹¹ Na Espanha, uma análise prospectiva envolvendo 159 receptores, com tempo de seguimento de dois anos, demonstrou frequência de infecções de 1,1 episódio por paciente, sendo a infecção do trato urinário responsável por 46,6% dos episódios infecciosos identificados, e *Eschirichia coli*, o agente etiológico mais frequente.¹²

Apenas 12% dos episódios de infecções foram atribuídos ao CMV. A infecção por CMV é habitualmente observada entre 50 a 80% dos pacientes transplantados renais e geralmente ocorre nos primeiros seis meses após o transplante.² As condições sorológicas de doadores e receptores quanto ao CMV são rotineiramente avaliadas nas unidades de transplante renal da UNIFESP, contribuindo significativamente para o direcionamento da prevenção e do tratamento das infecções por CMV. Um estudo realizado na França por Giral *et al.* em 2001 analisou a incidência de doença por CMV em um grupo de 319 pacientes transplantados renais que utilizaram azatioprina comparando-a com a observada em outro grupo composto por 126 pacientes que utilizaram micofenolato mofetil. Estes pesquisadores encontraram resultado semelhante quanto à incidência de CMV em ambos os grupos estudados (21,6% *versus* 24,1%, respectivamente).¹³ Vale assinalar que todos os pacientes desta casuística receberam ganciclovir por pelo menos 14 dias com doses corrigidas de acordo com a função renal.

Infecções do sítio cirúrgico corresponderam a 10,3% de todos os episódios de infecção analisados. Comparativamente, Alangaden *et al.*, em 2006, demonstraram 7% de incidência de episódios de infecção em ferida cirúrgica em uma coorte de 127 pacientes transplantados renais.⁸ Este resultado é também semelhante ao obtido por um grupo espanhol em 2009 que demonstrou 7,9% de incidência desta mesma complicação.¹²

Infecções por herpes vírus, incluindo tanto infecções por herpes simples quanto quadros clínicos severos de herpes zoster, corresponderam a 9,1% de todos os episódios infecciosos identificados. Levantamentos recentes indicam que a incidência de herpes zoster pode chegar a 0,5%, 1,9%, 5,6% e 11,2%, ao final do sexto mês, primeiro, segundo e quarto anos após o transplante renal, respectivamente.¹⁴ Tem sido também demonstrada significativa correlação entre o tipo de imunossupressão utilizada e variações na incidência e severidade de infecções herpéticas entre receptores de transplante renal. Gaber *et al.*, em 2008, compararam um grupo de 224 pacientes transplantados renais em uso de sirolimo e tacrolimo com outro grupo de 224 pacientes em uso de sirolimo e ciclosporina, ambos utilizando corticosteróides por doze meses, e demonstraram uma incidência maior de infecção por herpes simples entre os pacientes que utilizaram sirolimus e tacrolimo em comparação com o grupo que utilizou sirolimo e ciclosporina (4,5% e 0,4%, respectivamente, $p = 0,01$).¹⁵

As infecções do trato respiratório corresponderam a 8,9% de todos os episódios infecciosos identificados. A opção pela utilização profilática de antibióticos pode justificar as diferenças observadas nos diversos estudos quanto à incidência de infecções do trato respiratório, que tem variado entre 6,3%^{8,9} a 2,2%¹⁶ ao final do primeiro ano de acompanhamento após o transplante.

Uma observação importante refere-se às significativas reduções observadas nas sobrevidas, tanto do paciente quanto do enxerto renal em curto prazo, entre os receptores que apresentaram episódios infecciosos, independente do tipo e da localização dos episódios infecciosos e da etiologia dos agentes identificados. Embora a infecção do trato urinário em receptores de transplante renal com complicações urológicas,¹⁷ a soropositividade para o vírus da hepatite B¹⁸ e a infecção por herpes simples¹⁹ não tenham determinado decréscimo significativo na sobrevida em longo prazo, a influência dos episódios infecciosos sobre os resultados do transplante renal não tem sido sistematicamente analisada em estudos recentes.

Em conclusão, este estudo estabeleceu a incidência de episódios infecciosos durante o primeiro ano de acompanhamento após o transplante em um único centro. Concluímos que as complicações infecciosas mais prevalentes após o transplante renal em nosso meio são ITU, CMV e infecção de sítio cirúrgico. Infecções após o transplante renal são causa de morbidade e mortalidade significativas, justificando medidas direcionadas a identificação de fatores de risco e tratamento precoce. Prolongado tempo de isquemia fria e transplantes

realizados com rins obtidos de doadores falecidos foram importantes fatores de risco para a ocorrência de infecções após o transplante renal.

REFERÊNCIAS

1. Patel R, Paya C. Infections in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10:86-124.
2. Manfro R, Noronha IL, Silva Filho AP. Manual de Transplante Renal. São Paulo: Manole, 2004.
3. Medina Pestana JO. Imunossupressão no transplante renal. *J Bras Transpl* 2002; 5:19-45.
4. Kumar M, Cridge P, Molavi A, Stephan R, Abouna G. Infectious complications in the first 100 days after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:2705-6.
5. Snyderman D. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1:21-8.
6. Rizvi S, Naqvi S, Hussain Z *et al.* Renal transplantation in developing countries. *Kidney Int Suppl* 2003; 83:S96-100.
7. Fishman J. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol* 2007; 27:445-61.
8. Alangaden G, Thyagarajan R, Gruber S *et al.* Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20:401-9.
9. Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand M. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2007; 9:302-9.
10. Perico N, Cattaneo D, Sayegh M, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364:1814-27.
11. Heilberg I, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário - ITU. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49:109-16.
12. García-Prado M, Cordero E, Cabello V *et al.* Infectious complications in 159 consecutive kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:22-7.
13. Giral M, Nguyen J, Daguin P *et al.* Mycophenolate mofetil does not modify the incidence of cytomegalovirus (CMV) disease after kidney transplantation but prevents CMV-induced chronic graft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:1758-63.
14. Arness T, Pedersen R, Dierkhising R, Kremers W, Patel R. Varicella zoster virus-associated disease in adult kidney transplant recipients: incidence and risk-factor analysis. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:260-8.
15. Gaber A, Kahan B, Van Buren C, Schulman S, Scarola J, Neylan J. Comparison of sirolimus plus tacrolimus *versus* sirolimus plus cyclosporine in high-risk renal allograft recipients: results from an open-label, randomized trial. *Transplantation* 2008; 86:1187-95.
16. Usta A, Shawish T, Mishra A *et al.* Living related kidney transplantation in Libya: a single center experience. *Transplant Proc* 2008; 40:3428-33.
17. Leyerová L, Lácha J, Skibová J, Teplan V, Vítko S, Schück O. Urinary tract infection in patients with urological complications after renal transplantation with respect to long-term function and allograft survival. *Ann Transplant* 2001; 6:19-20.
18. Sengar D, Couture R, Lazarovits A, Jindal S. Long-term patient and renal allograft survival in HBsAg infection: a recent update. *Transplant Proc* 1989; 21:3358-9.
19. Spencer E, Fjeldborg O, Mordhorst C. Herpes simplex infection in relation to kidney allograft survival. *Dan Med Bull* 1988; 35:499-500.