**MOACYR SILVA JÚNIOR**

# ESTUDO DOS ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS E FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

SÃO PAULO

2009

# Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

**MOACYR SILVA JÚNIOR**

# ESTUDO DOS ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS E FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

*Orientador:*

Dr. Luís Fernando Aranha Camargo

*Co-orientador:*

Dr. Alexandre Rodrigues Marra

SÃO PAULO

2009

Silva, Moacyr Silva Júnior

**Estudo dos aspectos clínico-epidemiológicos e microbiológicos e fatores de risco para infecção de corrente sanguínea em pacientes transplantados renais**/ Moacyr Silva Júnior -- São Paulo, 2009.

xiv, 106p.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

**Título em inglês:** Study of clinical epidemiological and microbiology aspects and risk factors of bloodstream infection in kidney transplant patients.

1.Infecção da corrente sanguínea. 2. Transplante renal.
3. Fatores de risco. 4. Mortalidade.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**CHEFE DO DEPARTAMENTO:**

Prof. Dr Angelo Amato Vincenzo de Paola

**CHEFE DA DISCIPLINA:**

Prof. Dr. Eduardo Alexandrino de Medeiros

**COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO:**

Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz

**MOACYR SILVA JÚNIOR**

**ESTUDO DOS ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS E FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO DE CORRENTE SAGUÍNEA EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIS**

*PRESIDENTE DA BANCA*

Prof. Dr. Luis Fernando Aranha Camargo

*BANCA EXAMINADORA*

Prof. Dr. Sérgio Barsanti Wey

Prof. Dr. Alvaro Pacheco e Silva Filho

Profa. Dra. Marines Dalla Valle Martino

Prof. Dr. João Silva de Mendonça

Suplentes:

Profa. Dra. Luci Correa

Prof. Dr. Renato Satovschi Grinbau

***Dedicatória***

*A **Deus** pela presença constante;*

*Aos meus pais, **Moacyr** e **Teresinha** que me ensinaram o amor, ética, persevança e a fé;*

*À minha irmã, **Ana**, minha adoração e gratidão, por sua ajuda em todos os momentos;*

*À minha esposa, **Marla**, a minha paixão e grande amor, que cresce e se renova, desde o primeiro encontro, agora e sempre.*

# AGRADECIMENTOS

Aos meus irmãos **Rogério** e **Orlando**, cunhadas **Tais** e **Alcina**, as sobrinhas **Débora**, **Gabriela** e **Vitória** pelo apoio nessa caminhada;

Ao **Dr. Luis Fernando Aranha Camargo**, mais do que um orientador um amigo que me ensinou e ajudou com sua seriedade, sabedoria não só na tese como na dífícil arte da medicina;

Ao meu amigo e irmão **Dr. Alexandre Rodrigues Marra**, um completo cientista e médico, em sua forma de pensar, sensibilidade, clareza e caráter. Um amigo para todo e sempre;

Ao **Prof. Dr. José Carlos Longo** (*in memorian*), exemplo de medicina. Sempre presente. O meu muito obrigado!

Aos demais **professores da DIPA e todos os funcionários**, extensão da minha família;

Aos meus amigos **Dr. Sérgio Barsanti Wey**, **Dr. David Salomão Lewi**, **Dra. Luci Corrêa**, **Dr. Carlos Alberto Pires Pereira**, pela sua amizade, exemplo de dedicação, humildade. Só posso admirá-los mais e mais.....

Aos meus amigos da DIPA **Cintia**, **Paola**, **Adriana**, **Carla** e **Sumire**;

Aos meus colegas da Pós Graduação do Grupo de Transplantes: **Cintia**, **Cecília**, **Vinícius**, **Fernando**, **Gislaine**, **Thiago**, **Claúdia**, **Marcelo**, **Michelle**, **Daniel**. Obrigado pelo agradável convívio e pela amizade;

Ao **ex-funcionário** da DIPA o Sr. Venâncio a minha gratidão pela sua amizade;

Ao amigo **Marcelo Sampaio** que me ajudou no banco de dados, o meu muito obrigado;

Aos **meus amigos do Hospital Israelita Albert Einstein** sobretudo da Unidade de Terapia Intensiva, gostaria de agradecer a oportunidade de conviver com pessoas brilhantes, inteligentes e sensíveis (sem exceção);

Aos **funcionários do SAME do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão** agradeço, pela paciência e ajuda na obtenção dos prontuários;

Aos **funcionários** do ambulatório de Transplantados da rua Varpa, amáveis, prestativos e bem humorados. O meu agradecimento, foram ótimos momentos!

A **equipe** do laboratório de microbiologia (IDIPA-Lab) agradeço a grande ajuda;

Aos **amigos** do Hospital do Servidor Público Estadual a minha saudosa lembrança.

# SUMÁRIO


Dedicatória . . . . . v

Agradecimentos . . . . . vi

Listas . . . . . xi

Resumo . . . . . xiv

**1. INTRODUÇÃO** . . . . . 01

1.1. Objetivos . . . . . 04

**2. REVISÃO DA LITERATURA** . . . . . 05

2.1. Histórico . . . . . 06

2.2. Inibidores de calcineurina . . . . . 07

2.2.1. Ciclosporina, Tacrolimus (FK) . . . . . 07

2.2.2. Inibidor do sinal de proliferação . . . . . 07

2.3. Azatioprina, Micofenolato de mofetil (MMF) e Corticosteróides . . . . . 07

2.4. Anticorpos depletores . . . . . 08

2.4.1. Globulina antitimocítica policlonal, Anticorpo anti-CD25, Anticorpo anti-CD52 e Anticorpo anti-CD3 (muromonabe) . . . . . 08

2.5. A epidemiologia das infecções nos transplantados renais . . . . . 08

2.6. Infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS) e a ICS . . . . . 10

2.7. Fatores de risco para o óbito em pacientes não transplantados com ICS . . . . . 13

2.8. Fatores de risco para o óbito em pacientes transplantados de órgãos sólidos com ICS . . . . . 15

**3. CASUÍSTICA E MÉTODO** . . . . . 17

3.1. Local do Estudo . . . . . 18

3.2. Tipo de Estudo e Período . . . . . 18

3.3. Técnica operatória . . . . . 19

3.4. Antígeno de Histocompatibilidade . . . . . 19

3.5. O Laboratório de Microbiologia Clínica (IDIPA-LAB) e Laboratório Central do Hospital São Paulo e o isolamento do agente na hemocultura . . . . . 19

3.6. Coleta das Hemoculturas . . . . . 20

3.7. Definições . . . . . 20

3.7.1. Estada prévia em UTI . . . . . 20

3.7.2. Definições de ICS . . . . . 20

3.7.3. Definições quanto às características clínicas e laboratoriais dos pacientes . . . . . 21

3.8. Identificação dos casos . . . . . 26
3.8.1. Serviço de racionalização do uso de antimicrobianos . . . . . 27
3.8.2. Coleta de dados clínicos (Anexo) . . . . . 27
3.8.3. Critérios de exclusão . . . . . 27
3.8.4. Adequação antimicrobiana . . . . . 28
3.8.5. Mortalidade . . . . . 28
3.8.6. Incidência . . . . . 28
3.8.7. Análise Estatística . . . . . 28
3.8.8. Organização da bibliografia . . . . . 29
**4. RESULTADOS** . . . . . 30
4.1. Características dos pacientes transplantados nesse período . . . . . 31
4.2. Características gerais . . . . . 34
4.2.1. Critérios de exclusão . . . . . 34
4.2.2. Características dos pacientes que apresentaram ICS . . . . . 34
4.2.2.1. Idade . . . . . 34
4.2.2.2. Sexo . . . . . 34
4.2.2.3. Número de transplantes e de doadores falecidos . . . . . 34
4.2.2.4. Tempo de internação . . . . . 35
4.2.2.5. Diálise prévia e modalidade de diálise . . . . . 35
4.2.2.6. Tipo de anastomose, presença de cateter de duplo J e fístula urinária . . . . . 35
4.3. Doença prévia que motivou o transplante . . . . . 37
4.3.1. Indução . . . . . 37
4.3.2. Rejeição aguda . . . . . 38
4.4. Drogas imunossupressoras pré bactereremia e no momento da ICS . . . . . 39
4.5. Diagnóstico de admissão de acordo com o CID-10 simplificado . . . . . 40
4.6. Sítio de infecção . . . . . 40
4.7. Transfusão prévia ao transplante e número de transfusões . . . . . 41
4.8. Sorologia para CMV do doador e do receptor . . . . . 41
4.9. Uso de ganciclovir no pós-transplante . . . . . 41
4.10. Sorologia para hepatite B e C do receptor . . . . . 42
4.11. Unidade de internação e IRAS . . . . . 42
4.12. Índice de comorbidade de Charlson e APACHE II . . . . . 42
4.13. Diálise pós-transplante e tempo de diálise . . . . . 42

4.14. Diabete melito pré-transplante e diabete melito pós-transplante . . . . . 42
4.15. Uso de droga vasoativa e de ventilação mecânica após a ICS . . . . . 42
4.16. Uso prévio de antimicrobianos . . . . . 44
4.17. Adequação antimicrobiana . . . . . 44
4.18. Analise da mortalidade . . . . . 44
4.19. Análise microbiológica . . . . . 46
4.20. Análise univariada . . . . . 48
4.20.1. Análise univariada dos fatores de risco para ICS nos primeiros seis meses pós-transplante . . . . . 48
4.21. Análise univariada dos fatores de risco para infecção da corrente sanguínea após seis meses de transplante . . . . . 49
4.22. Análise multivariada . . . . . 52
4.23. Fatores de risco para o óbito . . . . . 53
4.23.1. Análise univariada . . . . . 53
4.24. Análise multivariada . . . . . 54
**5. DISCUSSÃO** . . . . . 55
**6. CONCLUSÕES** . . . . . 67
**7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** . . . . . 69
**8. ANEXOS** . . . . . 81
**ABSTRACT**

# LISTA DE TABELAS


**Tabela 1:** Número de internações, número de transplantes, pacientes-dia, porcentagem de óbitos, coeficiente de ocupação e média de permanência hospitalar no Hospital do Rim e Hipertensão no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 31

**Tabela 2:** Número de internações, transplantes, pacientes-dia, porcentagem de óbitos, coeficiente de ocupação e a média de permanência por dia no Hospital São Paulo (enfermaria do transplante renal-12 leitos) de período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 32

**Tabela 3:** Características demográficas dos 185 pacientes do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão com ICS entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 36

**Tabela 4:** Patologia que indicou o transplante dos pacientes do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 37

**Tabela 5:** Indução e rejeição e seus respectivos imunossupressores dos pacientes com ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 38

**Tabela 6:** Esquema de imunossupressão dos pacientes transplantados pré ICS e durante os episódios de ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 39

**Tabela 7:** Diagnóstico de admissão dos pacientes transplantados do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 40

**Tabela 8:** Principal sítio de infecção da ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 41

**Tabela 9:** Número de transfusões e sorologia do receptor dos pacientes transplantados do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 42

**Tabela 10:** Características clínicas dos pacientes que evoluíram com ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 45

**Tabela 11:** Análise microbiológica dos patógenos isolados nos 185 pacientes do Hospital São Paulo entre entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 47

**Tabela 12:** Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para ICS nos primeiros seis meses de transplante em 70 pacientes com infecção da corrente sanguìnea no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão de 1º de janeiro de 2000 a 31 janeiro de 2006 . . . . . 49

**Tabela 13:** Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para ICS após seis meses de transplante em 115 pacientes com infecção da corrente sanguìnea no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão de 1º de janeiro de 2000 a 31 janeiro de 2006 . . . . . 51

**Tabela 14:** Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para óbito em 185 pacientes com ICS no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão de 1º de janeiro de 2000 a 31 janeiro de 2006 . . . . . 54

# LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1:** Número de doadores vivos e falecidos no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 33

**Gráfico 2:** Distribuição por sexo dos pacientes transplantados renais no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 . . . . . 33

# RESUMO

**Objetivos:** Avaliar, em pacientes transplantados renais, os aspectos clínico-epidemiológicos, microbiológicos e os fatores de risco para ocorrência e mortalidade por ICS. **Métodos:** Através da análise retrospectiva de prontuários médicos, foram avaliados todos os episódios com infecção de corrente sanguínea que ocorreram em pacientes submetidos a transplante renal no período de primeiro de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006 nos Hospitais São Paulo e do Rim e Hipertensão. Através de estudo caso-controle (1:1, pareando os controles por idade e época da realização do transplante) foram analisados os fatores de risco para ocorrência de ICS precoce e tardia (antes e após os seis primeiros meses do transplante) usando análise multivariada. Para análise de fatores de risco relacionados à mortalidade por ICS, utilizou-se grupo controle interno, comparando aqueles que sobreviveram ou faleceram em 1 mês após o evento. **Resultados:** 185 pacientes foram incluídos para análise de fatores de risco. A incidência foi de 4,11% (considerando apenas 136 pacientes transplantados entre 2000 e 2006). A maioria foi proveniente do Hospial do Rim (157 pacientes ou 84,9%), 108 (58,4%) eram do sexo feminino, com média de idade de 44,26 anos e 53% receberam o enxerto de um doador de receptor vivo. A fonte primária de infecção mais freqüente foi o trato urinário. As bactérias Gram-negativas prevaleceram, sendo o principal agente isolado *Escherihia coli* (30,3%). Os fatores associados a ICS precoce foram à rejeição aguda pós-transplante (OR=3,69 e $IC_{95}$: 1,36-9,97, $p$=0,03), uso do cateter de duplo J após o transplante (OR=3,36 e $IC_{95}$: 1,50-7,52 $p$=0,002) e receptor de enxerto de doador de receptor falecido (OR=3,16 e $IC_{95}$: 1,39-7,17, $p$ =0,001). Na ICS tardia, os fatores associados foram os pacientes com rejeição aguda (OR=4,04 e $IC_{95}$: 1,78-9,17, $p$=0,001), índice de Charlson ≥ três (OR=6,98 e $IC_{95}$: 2,43-20,01, $p$=0,01) e receptor de enxerto de doador de receptor falecido (OR= 3,37 e $IC_{95}$: 1,73-6,55, $p$=0,001). Em relação à mortalidade, os fatores associados foram índice de APACHE II ≥ 20 no momento do diagnóstico da ICS (OR 6,39 $IC_{95}$= 2,07-19,73, $p$=0,001), uso de droga vasoativa pós ICS (OR 9,87 $IC_{95}$= 2,95-32,94, $p$=0,001) e necessidade de ventilação mecânica (OR 7,66 $IC_{95}$= 2,56-22,87, $p$=0,001). **Conclusões:** A infecção do trato urinário é o principal sítio de origem da ICS, prevalecendo as bactérias gram-negativas. Embora fatores relacionados ao aumento do grau de imunossupressão sejam fatores de risco durante todo o período pós-transplante, a ICS precoce esteve relacionada ao uso de cateter de duplo J e a tardia a presença de comorbidades. Os fatores associados a mortalidade em 30 dias foram os pacientes mais graves.

# 1. INTRODUÇÃO

O transplante renal é uma opção terapêutica que proporciona maior qualidade de vida comparada aos pacientes em diálise.

Nas últimas décadas, houve um aumento significativo no número de transplantes de orgãos sólidos. Os principais fatores que impulsionaram a consolidação desse procedimento foram: o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, o meio adequado de preservação do enxerto e o surgimento de drogas imunossupressoras que reduziram os episódios de rejeição.

Os Estados Unidos da América do Norte é o país que mais transplanta no mundo. Mesmo, com crescimento de 7,6% ao ano, no número de transplantes, a fila de pacientes para aquisição de um órgão ainda é maior comparado ao número de transplantes realizados.

No Brasil, o principal transplante de orgão sólido é o renal (em número de habitantes está em décimo lugar). O tipo de doador disponível mais freqüente é o falecido: 1768 (53,9%) *versus* 1513 (46,1%) de doadores vivos (dados de 2006).

As principais complicações no pós-transplante são a rejeição e a infecção. Essas ocorrências são responsáveis pela menor sobrevida do enxerto e pela maior morbi-mortalidade.

Mesmo com o surgimento de imunossupressores mais potentes e com menos efeitos colaterais, a rejeição tardia ainda é a principal complicação no pós-transplante. Além disso, o aumento da imunossupressão predispõe ao surgimento de infecções em todos os períodos do pós- transplante. Geralmente, no primeiro mês pós-transplante, as infeções bacterianas são responsáveis por 90% das complicações infecciosas sendo a infecção do sítio cirúrgico, a pneumonia, ICS e a infecção do trato urinário as mais comuns.

As complicações infecciosas são mais freqüentes nos primeiros seis meses pós-transplante em decorrência da acentuada imunossupressão. Mesmo após

essa fase, em comparação à população geral, o paciente transplantado apresenta maior incidência de infecção.

Os fatores que predispõem à infecção dependem da intensidade da exposição ao agente infeccioso e ao estado de imunossupressão. Uma das complicações infecciosas pouco descrita na literatura é a ICS, com alta morbi-mortalidade. Esse tipo de infecção, classicamente, apresenta alta incidência em pacientes internados em unidades de terapia intensiva.

Nos pacientes transplantados renais, o principal foco primário responsável pela ICS é o trato urinário ou a área relacionada ao enxerto (pielonefrite, abscesso peri-renal, ou infecção do sítio cirúrgico). Os agentes mais freqüentes nesses pacientes são as bactérias Gram-negativas, em 53% dos casos.

A evolução para choque séptico é a mais grave complicação. Em relação à população geral, o paciente transplantado apresenta 40 vezes mais risco de apresentar um quadro séptico. Além disso, o uso inadequado da antibioticoterapia está associado a uma maior mortalidade. Devido a esse quadro, os fatores de risco que levam às infecções da corrente sangüínea devem ser estudados (em nosso contexto, não há descrição das características microbiológicas e da evolução clínica nessa população).

Em pacientes transplantados renais, há poucos estudos com pequeno número de pacientes, fornecendo informações ainda insuficiente para entendimento dos principais fatores de risco que poderiam propiciar medidas preventivas adequadas.

### *1.1. Objetivos:*

Os objetivos desse estudo foram:

1. Descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes transplantados renais que apresentaram ICS;

2. Descrever as características microbiológicas das infecções da corrente sangüinea que acometem os pacientes transplantados renais;

3. Analisar nesta população os fatores de risco para a ICS precoce e tardio, bem como os fatores de risco para mortalidade em 30 dias após o evento.

# 2. Revisão da Literatura

## *2.1. Histórico*

O primeiro transplante renal bem sucedido ocorreu em 1954 nos Estados Unidos da América do Norte. No entanto, a taxa de rejeição era freqüente, pois não haviam drogas imunossupressoras que impedissem os episódios de rejeição (Morris, 2004). A primeira droga imunossupressora utilizada foi a 6-mercaptopurina, (droga anti-neoplásica) com efeito imunossupressor secundário (Halloran, 2004). A partir desse fármaco, houve o surgimento da azatioprina que associada aos corticosteróides possibilitou a redução dos episódios de rejeição. Em anos subseqüentes, surgiram os inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporinas) que atualmente, são os principais imunossupressores utilizados (Poghosyan et al, 2006). Os inibidores de calcineurina são geralmente usados em combinação com agentes antiproliferativos como o micofenolato de mofetil, o sirolimus ou a azatioprina. A co-administração do micofenolato de mofetil associado aos inibidores de calcineurina resulta na diminuição da taxa de rejeição em 50% nos pacientes transplantados renais, o que eleva a taxa de sobrevida do enxerto de 60% a 90% no primeiro ano pós-transplante (Pascual et al, 2002).

Hoje em dia, a associação dessas duas drogas com os corticosteródies é considerada o padrão-ouro na terapia de imunosupressão nos Estados Unidos da América do Norte (Poghosyan et al, 2006).

Nos anos 90, houve o surgimento dos anticorpos monoclonais que apresentam uma imunossupressão mais seletiva e, geralmente, são utilizados em episódios de indução, ou em casos cuja terapia com altas doses de corticosteróides não foi efetiva (Pascual et al, 2002; Morris, 2004; Poghosyan et al, 2006).

## *2.2. Inibidores de calcineurina*

### *2.2.1. Ciclosporina, Tacrolimus (FK):*

O sucesso dos transplantes é atribuído a ciclosporina que permite a redução dos episódios de rejeição em até 90% das vezes (Vasquez, 2000). Conseqüentemente, nos anos subseqüentes, 80% dos pacientes utilizavam esse imunossupressor (Vasquez, 2000; Sádaba, 2006). Com o surgimento de drogas mais potentes e com menos efeitos colaterais, houve uma drástica redução no seu uso (*United States Renal Data System*, 2007).

O tacrolimus, substituto da ciclosporina, apresenta menor incidência de hipertensão arterial sistêmica e de dislipidemia (Pascual et al, 2002).

### *2.2.2. Inibidor do sinal de proliferação*

O sirolimus, também chamado de rapamicina, é um antibiótico macrolídeo que pode ser usado em associação à ciclosporina e aos corticosteróides (Pascual et al, 2002; Vilella-Bach et al, 1999; Chapman & Perry, 2004). Tal medicação apresenta menor toxicidade renal se comparada à ciclosporina e ao tacrolimus (Vasquez, 2000).

## *2.3. Azatioprina, Micofenolato de mofetil (MMF) e Corticosteróides*

A azatioprina é um derivado imidazólico da 6-mercaptopurina do grupo das purinas. Seu principal efeito colateral é a mielotoxicidade, sendo necessário a substituição pelo micofenolato de mofetil (Sádaba, 2006). Estima-se que 79% dos transplantes renais, 48% dos transplantes hepáticos e 75% dos transplantes cardíacos façam uso dessa droga (Pascual et al, 2002).

Como os corticosteróides apresentam importantes efeitos adversos como hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, osteoporose e retardo no

crescimento, a tendência atual é a diminuição de sua dosagem, ou até mesmo, sua substituição (Halloran, 2004).

## *2.4. Anticorpos depletores*

### *2.4.1. Globulina antitimocítica policlonal, Anticorpo anti-CD25, Anticorpo anti-CD52 e Anticorpo anti-CD3 (muromonabe):*

A globulina antitimocítica policlonal é produzida com a imunização de cavalos e coelhos contra células humanas linfóides. Sua ação é a depressão linfocitária inespecífica que pode durar por mais de um ano (Wilkinson, 2001; Oh et al, 1998).

Os anticorpos monoclonais humanizados anti-CD- 25 daclizumabe e basiliximabe (anticorpo monoclonal quimérico) bloqueiam a ligação da interleucina-2 a seu receptor (Pascual et al, 2002).

O Alentazumabe é um anticorpo monoclonal anti-CD52 que é uma glicoproteína localizada em linfócitos B e T, monócitos e natural *Killer* (Silveira et al, 2006).

Os anticorpos anti-CD3 são anticorpos que se ligam à glicoproteina CD3, que é uma molécula de superfície dos linfócitos humanos (Wilkinson, 2001).

## *2.5. A epidemiologia das infecções nos transplantados renais*

A infecção é a principal complicação no pós-transplante (Fishman & Rubin, 2005). O diagnóstico infeccioso é difícil devido à escassa sintomatologia causada pela imunossupressão (Reis et al, 1995). É interessante observar que a febre, um dos sinais clínicos mais freqüentes nos episódios de infecções, pode estar presente também nos episódios de rejeição (Ianhez & Sabbaga, 1979).

Atualmente, a mortalidade por infecção, no primeiro ano pós-transplante renal é menor do que 5%. Uma das estratégias para reduzir as complicações infecciosas, tanto na fase precoce como na fase tardia, é o uso da antibioticoterapia profilática (Simon & Levin, 2001; Alangaden et al, 2006). Além disso, a mudança dos esquemas de imunossupressão e o uso de imunossupressores mais potentes ocasionaram a mudança do perfil epidemiológico das infecções oportunistas (Fisher, 2006), sendo mais freqüente o surgimento de infecções, no período mais tardio. Desse modo, há uma dificuldade de correlacionar a infecção oportunista mais freqüente e o período pós transplante (Fisher, 2006).

Classicamente, o risco máximo de infecção no transplante de orgão sólido ocorre nos primeiros seis meses pós-transplante (San Juan et al, 2007). No entanto, didaticamente, do primeiro ao sexto mês pós-transplante, as infecções virais apresentam maior incidência (Fishman & Rubin, 2005). Após esse período, geralmente, a imunossupressão é reduzida, sendo as infecções comunitárias mais freqüentes (Fishman & Rubin, 2005).

O risco de infecção varia de acordo com o período pós-transplante, o tipo e a intensidade da imunossupressão e a exposição à fonte de infecção (Fishman, 2007). Oitenta por cento dos pacientes transplantatados renais ficaram mais susceptíveis à infecção no primeiro ano pós-transplante (United States Renal Data System, 2007).

No primeiro mês pós-transplante, as infeções bacterianas são responsáveis por 90% das complicações infecciosas (Fishman, 2007). Alangaden et al, 2006, analisaram 127 pacientes transplantados renais e 65 pacientes (51%) evoluíram com infecção, sendo que o principal foco foi o trato urinário em 47%; infecção viral em 17% ; pneumonia em 8% ; infecção sítio cirúrgico em 7% e ICS em 6% dos casos.

Nos Estados Unidos, a principal causa de internação nesses pacientes foi a infecção do trato urinário (Abbott et al, 2002, Alangaden et al, 2006). A

apresentação mais comum é a cistite aguda não complicada, com incidência entre 35% a 79% (Valera et al, 2006).

Essa maior incidência pode ser explicada pelo trauma cirúrgico, presença do cateter vesical, refluxo vesico-ureteral e pelo infiltrado inflamatório nas anastomoses do enxerto. Outros fatores que denotam maior risco são os pacientes do sexo feminino, portadores de diabete melito, o uso de cateter ureteral e sessões de diálise prolongada no pós-transplante (Sagalowsky et al, 1983; Renoult et al, 1994; Maraha et al, 2001; Alangaden et al, 2006).

Nos estudos de Reis et al, 1995, em 102 necrópsias realizadas, no período de 1968 a 1991, constatou-se que o principal motivo de óbito foi a infecção bacteriana. Logo, um dos objetivos primordiais é prevenir ou tratar efetivamente uma complicação infecciosa no pós transplante. (Fishman & Rubin, 2005).

### *2.6. Infecções relacionadas à assistência a saúde (IRAS) e a ICS*

Inicialmente, nas UTIs da Europa, entre as décadas de 60 e 70, os bacilos Gram-negativos eram os principais responsáveis pelas IRAS. A partir de 1987, os Gram-positivos tornaram-se as principais bactérias causadoras de IRAS nos Estados Unidos. Em 2000, as bactérias Gram-positivas, foram responsáveis por 52,1% dos casos e os Gram negativos, por 37,6% (Martin et al, 2003). A mudança do perfil dos agentes etiológicos das IRAS coincidiu com a introdução das cefalosporinas de terceira geração que não apresentam ação contra as bactérias Gram positivas (Jones et al, 1996).

Analisando especificamente as ICS hospitalares, Diekema et al, 2001 no estudo SENTRY, para vigilância de infecções hospitalares e comunitárias nos Estados Unidos, américa latina, europa e região ocidental do pacífico, o *Staphylococcus aureus* foi o agente mais prevalente de ICS, infecção de pele, partes moles e pneumonia, seguida pela *Escherichia coli*, sendo o *Staphylococcus* coagulase-negativo, a terceira causa mais comum de ICS.

Os principais fatores que favoreceram a maior prevalência desse agente foram o elevado uso de cateteres vasculares, derivações ventriculares, próteses articulares, cateteres peritoneais e próteses cardíacas (West et al, 1986; Raad et al, 1992).

Quando se analisa os pacientes transplantados de orgãos sólidos, a incidência de ICS é estimada em 28% a 30% nos transplantes de fígado; 25% nos transplantados pulmonares; 5% a 11% nos transplantes renais e 10% nos transplantes cardíacos (Candel et al, 2005; Rodríguez et al, 2006). De uma forma geral, nesses pacientes, a ICS relacionada ao cateter venoso central é responsável por 45% dos casos (Wade et al, 1995).

Na população de transplantados hepáticos, o curso da ICS é associado à presença do cateter venoso central e/ou à infecção do sítio cirúrgico. McClean et al, 1994, observaram que a ICS primária em 60% dos casos esteve relacionada à presença do cateter venoso central.

Outro estudo avaliou 67 episodios de ICS nesse tipo de população; os fatores relacionados a ICS precoce foram a encefalopatia pré-transplante, a maior perda sangüinea no intra-operatório e à reintubação. Entretanto, na ICS tardia, os episódios foram associados à estenose ou à oclusão da artéria hepática. Em todos os casos, as bactérias Gram-positivas foram isoladas em 55% dos episódios (Wade et al, 1995).

Nos pacientes transplantados renais, a grande maioria das ICS está associada a infecção do trato urinário e, geralmente, são causadas por bactérias da família *Enterobacteriacea*. Aproximadamente, 60% dos episódios de ICS são originárias desse sítio (Ianhez & Sabbaga, 1979; Dantas et al, 2006). McClean et al, 1994, verificaram que em 9 de 175 pacientes transplantados renais evoluíram com ICS, cujo principal sítio foi o trato genitourinário. Da mesma forma, McClean et al, 1994, observaram que o tempo médio de ICS foi precoce em 58,6 dias após o transplante.

Em relação à freqüência dos episódios de ICS, não existe consenso na literatura se o transplante renal por doador receptor vivo ou falecido apresenta maior risco de infecção do trato urinário e, conseqüentemente, de ICS (Spees et al, 1982; Dantas et al, 2006). Recentemente, com a ampliação dos critérios de doação (critérios expandidos), alguns autores sugerem que o risco infeccioso é maior no transplante de doador de receptor falecido em comparação ao doador de receptor vivo (Brayman et al, 1992; Freeman et al, 2001; Splendiani et al, 2005). Geralmente, isso ocorre com doadores falecidos que apresentam condições de enxerto mais desfavoráveis e imunossupressão mais acentuada, facilitando os episódios de infecção (Dantas et al, 2006).

É comum o doador permanecer internado em uma UTI e utilizar dispositivos invasivos e antibioticoterapia de amplo espectro. Conseqüentemente, o risco de infecção nosocomial do enxerto torna-se mais elevado, podendo ser uma importante fonte de infecção no pós-transplante (Freeman et al, 2001; Splendiani et al, 2005). Além disso, freqüentemente, o transplante de doador de receptor falecido apresenta maior número de episódios de rejeição, necessitando de doses adicionais de imunossupressores (Brayman et al, 1992).

Nielsen & Korsager, 1977, verificaram que a ICS foi mais freqüente nos pacientes transplantados de doador de receptor falecido em comparação ao de doador de receptor vivo, sendo 31% *versus* 14%, respectivamente. Kelly et al, 1967 relataram que houve ICS em 39% dos pacientes transplantados renais de doador de receptor vivo e em 42% dos doadores falecido, sem diferença estatística. E, Lumbreras et al, 2001, analisaram 29 doadores que apresentaram hemocultura positiva, não sendo evidenciado infecção para o receptor, diminuição da função do enxerto ou deiscência da anastomose.

Outros fatores que podem favorecer a uma maior incidência de ICS, no pós transplante renal, é o uso de prednisona em altas doses, insuficiência renal e hiperglicemia (Ianhez & Sabbaga, 1979).

Em relação à infecção viral, o citomegalovírus CMV pode desencadear episódios de rejeição do enxerto, favorecendo o uso adicional de imunossupressores. Ao mesmo tempo, essa infecção tem um papel imunomodulador, resultando numa imunossupressão mais acentuada, além de favorecer episódios de infecção bacteriana (Moray et al, 1999). Rodríguez et al, 2006, avaliaram pacientes transplantados cardíacos com ICS e observaram, por análise de regressão logística múltipla, que a infecção por CMV é um fator de risco para o desenvolvimento de ICS.

### *2.7. Fatores de risco para o óbito em pacientes não transplantados com ICS*

A presença de hemocultura positiva reflete a falência do sistema imunológico de conter à infecção no seu local de origem ou a ineficácia em erradicar o foco infeccioso (Weinstein et al, 1997).

A ICS ou a fungemia são indicadores de doença disseminada e, geralmente, indicam pior prognóstico quando comparada à infecção localizada (Diekema et al, 2003). Comumente, os episódios de ICS são adquiridos no ambiente hospitalar e são indicativos de eventos graves, cujo desdobramento é o aumento do tempo de internação e, conseqüentemente, o acréscimo de seu custo (Oliveira et al, 2007).

ICS hospitalares por bactérias ou fungos incide 200.000 indivíduos nos Estados Unidos, anualmente. A mortalidade atribuída às ICS é de aproximadamente 30 a 50% na maioria dos estudos (Pittet et al, 1997; Reimer et al, 1997; Weinstein et al, 1997; Pfaller et al, 1998).

Diekema et al, 2003, verificaram que era maior a mortalidade atribuída nas ICS hospitalares em relação às comunitárias, respectivamente (14% *versus* 34%). Além disso, através da análise de regressão logística múltipla, observaram que os fatores de risco associados à mortalidade foram aquisição de ICS hospitalar, hipotensão, ausência de febre, taquipnéia, leucopenia ou leucocitose,

presença de cateter venoso central e isolamento de bactéria anaeróbia em hemocultura.

Ao estudar especificamente os pacientes da UTI, que apresentam dispositivos invasivos, a utilização de antibioticoterapia ampla, Laupland et al, 2004, verificaram que a mortalidade nesses pacientes foi maior em relação aos controles, 45% *versus* 21%, respectivamente. Por análise multivariada, a presença de ICS foi um fator preditor independente para o óbito.

A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* é considerada potencialmente fatal em pacientes com ICS, apresentando taxas de mortalidade por esse patógeno de até 34% (Bodey et al, 1985; Siegman-Igra et al, 1998); taxas de mortalidade de 50% em pacientes neutropênicos que apresentam ICS e taxas de óbito de 45% e 69% em ICSs por pneumonia hospitalar e pneumonia associada à ventilação mecânica, respectivamente (Rello et al, 1997; Spanik et al, 1999).

Outro aspecto que pode influenciar na mortalidade são as doenças relacionadas que o paciente apresenta e a gravidade clínica. Kang et al, 2004 avaliaram os fatores de risco para mortalidade por ICS por *Escherichia coli e Klebsiella pneumoniae* num hospital da Coréia. Observou-se que os fatores de risco para o óbito nos primeiros 30 dias após a ICS foi o índice de APACHE II elevado (Knaus et al, 1985).

Além disso, o uso da terapia antimicrobiana inadequada contribui para um pior desfecho clínico. No estudo de Oliveira et al, 2007 analisando episódios de ICS em um hospital universitário brasileiro, notou-se que a terapia inicial inadequada e a gravidade clínica foram fatores de risco independentes para o óbito.

Ao avaliar uma UTI cirúrgica em Genebra, no período de 1994-1997, observou-se que o índice APACHE II $\geq$ 20, choque, insuficiência respiratória e a terapia antimicrobiana inadequada foram os fatores preditores independentes para o óbito (Harbarth et al, 2002). Analisando esse último fator, observa-se que a demora

na prescrição da antibioticoterapia adequada esteve relacionada ao óbito em 25,8% dos casos (Weinstein et al, 1997).

Logo, as condições clínicas do paciente, sua gravidade, a presença de dispositvos invasivos, o agente infeccioso e a terapia antimicrobiana inadequada são fatores determinantes para o pior desfecho clínico.

## *2.8. Fatores de risco para o óbito em pacientes transplantados de órgãos sólidos com ICS*

Nos pacientes transplantados de órgão sólido, a mortalidade pela ICS é de 33% em transplantados cardíacos, 24% em transplantados de fígado e 11% em pacientes transplantados renais (Candel et al, 2005).

Karakayali, 2001, avaliando 954 transplantes de órgãos sólidos observou que 26 pacientes (2,7%) apresentaram ICS. Sepse foi a principal causa de óbito nesses pacientes. Candel et al, 2005, analisaram 382 pacientes transplantados de órgão sólido, 66 pacientes apresentaram ICS e 14% evoluíram para choque séptico com mortalidade de 54,5%.

Estudo semelhante feito por Foley et al, 2000, avaliando a mortalidade dos pacientes transplantados renais, em comparação aos controles (pacientes transplantados sem ICS) observaram que o óbito foi respectivamente de 14% e 1%. Em outro estudo, Abbott et al, 2002, obtiveram resultados semelhantes, apresentando uma menor sobrevida e duração do enxerto. Pelletier et al, 2000, ao analisar pacientes com ICS, observaram que o APACHE II $\geq$ 20 foi um fator independente para o óbito em pacientes transplantados de órgãos sólidos em comparação aos pacientes não transplantados.

A disfunção de órgãos ou a presença de sepse também foram fatores responsáveis pela maior mortalidade nesses pacientes. Assim, Candel et al, 2005, verificaram que os fatores que predispõem ao choque séptico são idade maior do

que 50 anos, infecção nosocomial e pneumonia. Kovick et al, 1991, avaliaram os episódios de ICS, em pacientes submetidos a transplante hepático que evoluíram com hipotensão e necessidade de ventilação mecânica e apresentaram maior morbi-mortalidade.

Adicionalmente, o uso da terapia antimicrobiana inadequada está relacionada a uma maior mortalidade. Husain et al, 2006 avaliaram os pacientes com ICS em transplantados pulmonares e observaram que a mortalidade nos pacientes com antibioticoterapia inadequada foi de 43% *versus* 14% nos pacientes que receberam antibioticoterapia adequada.

Ao considerar que o transplante renal é o principal transplante em nosso país, o estudo dos fatores de risco para ICS é de fundamental importância, pois não há estudos significativos recentes sobre essa questão, assim como dados nacionais que avaliem esses fatores. Além disso, é necessário a compreensão dos fatores epidemiológicos e de risco em virtude da alta morbi-mortalidade. O entendimento dessas variáveis pode auxiliar na priorização de recursos na prevenção e planejamento de estratégias para identificar os fatores e na diminuição de casos de óbito associados a essa infecção (Diekema et al, 2003).

# 3. Casuística e Método

### *3.1. Local do Estudo*

Esse estudo foi desenvolvido no Hospital do Rim e Hipertensão e Hospital São Paulo, instituições que fazem parte complexo hospitalar da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São hospitais gerais, de caráter terciário, localizados na capital do Estado de São Paulo, cuja assistência médica é oferecida à população local, bem como a outros municípios do estado e do país.

### *3.2. Tipo de Estudo e Período*

Foi realizado uma coorte retrospectiva dos pacientes transplantados renais que apresentaram ICS no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006. Para cada caso com ICS, um controle sem evidência clínica ou laboratorial de ICS foi pareado. A escolha dos controles foi aleatória através do banco dados de todos os pacientes transplantados na instuição sendo pareados por idade (mais ou menos 10 anos) e época da realização do transplante (mais ou menos 1 mês), cuja data poderia ser anterior ao período da ICS analisada.Estavam sendo acompanhados regularmente no ambulatório e não apresentaram nenhuma infecção que acarretasse a internação após o transplante. Este estudo caso-controle avaliou os fatores de risco para ICS. Entendendo haver um padrão epidemiológico diferente para pacientes antes e depois de 6 meses pós-transplante, que poderiam determinar fatores de risco para ICS distintos, dividimos a ICS em precoce e tardia, primeiros seis meses e após seis meses, respectivamente.

Para análise de fatores de risco para mortalidade, comparou-se as principais características dos pacientes com ICS que sobreviveram e que faleceram ao final de 30 dias após o diagnóstico da ICS (“nested case-control”).

### *3.3. Técnica operatória*

O transplante é feito com técnica tradicional e a utilização do cateter de duplo J depende da equipe cirúrgica. A sonda vesical de demora é retirada, geralmente, no quarto dia pós-transplante. A técnica de anastomose do ureter na bexiga mais usada foi a de Gregoir.

### *3.4. Antígeno de Histocompatibilidade*

O Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) foi utilizado para avaliar a compatibilidade antigênica do doador e do receptor (Effie et al,1996).

### *3.5. O Laboratório de Microbiologia Clínica (IDIPA-LAB) e Laboratório Central do Hospital São Paulo e o isolamento do agente na hemocultura*

A identificação de agentes de ICS foi feita no Laboratório Especial de Microbiologia que localiza-se nas imediações do Hospital São Paulo e no Laboratório Central que está localizado no segundo andar do Hospital São Paulo, ambos pertencentes ao Complexo Hospitalar da Escola Paulista de Medicina. Somente uma amostra por paciente foi incluída no estudo (de regra, a primeira amostra isolada).

Os frascos de cultura eram imediatamente encaminhados para o Laboratório Central da UNIFESP/EPM e IDIPA-LAB e incubados para leitura na estante do sistema *Bactec 9240*® (Becton Dickinson and Company), A identificação dos agentes foi realizada no período do estudo, de acordo com as recomendações do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI,2005-Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa)

### *3.6. Coleta das Hemoculturas*

O protocolo de coleta de hemoculturas nas duas instituições prevê coleta de dois frascos de hemocultura, contendo meios apropriados (BACTEC Plus Aerobic/F®) e utilizando pelo menos 10 ml de sangue. Dependendo do quadro clínico era colhido mais uma hemocultura no frasco MycoF/Lytic para identificação de micobacteriose. Variações ocorreram de acordo com possibilidades de punção e a critério do médico solicitante.

### *3.7. Definições*

Foram utilizadas as seguintes definições nesse estudo:

#### *3.7.1. Estada prévia em UTI*

Foi considerada a permanência em UTI por mais de 24 horas desde que a permanência fosse no período do episódio da ICS.

#### *3.7.2. Definições de ICS*

**ICS verdadeira:** foram consideradas ICS verdadeiras aquelas em que houve isolamento de bactérias, em pelo menos, um frasco de hemocultura associado à presença de pelo menos dois dos critérios da definição da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) (Bone et al, 1992), que são:

- Febre com temperatura corporal acima de 38$^{o}$C ou hipotermia com temperatura corporal abaixo de 36$^{o}$C;
- Taquicardia com freqüência cardíaca acima de 90 bpm;
- Taquipnéia com freqüência respiratória acima de 20 irpm, ou hipocapnia (pressão parcial de $CO_2$ < 32 mmhg);

- Leucocitose ou leucopenia com leucócitos acima de 12.000 cels/mm$^3$ ou abaixo de 4.000 cels/mm$^3$, ou presença de mais de 10% de formas jovens (bastões).

Igualmente, foi considerado ICS verdadeira quando o médico assistente considerou relevante o resultado da hemocultura e introduziu antibioticoterapia especifica (Wisplinghoff et al, 2004).

**ICS precoce:** pacientes que desenvolveram ICS, nos primeiros seis meses pós-transplantes (Patel & Paya, 1997);

**ICS tardia:** pacientes que apresentaram um episódio de ICS após os seis meses do transplante (Patel & Paya, 1997);

**ICS polimicrobiana:** definida como o isolamento de mais de um microrganismo, durante o mesmo episódio de ICS ou com diferença de no máximo de 24 horas entre um episódio e outro (Rello et al, 1993).

### *3.7.3. Definições quanto às características clínicas e laboratoriais dos pacientes*

Foram avaliadas as seguintes características clínicas dos pacientes:

Esses fatores foram analisados antes da ICS para analisar os possíveis fatores de risco para ICS.

Os **diagnósticos de admissão** que motivaram a internação foram agrupados em: doenças infecciosas, doenças hematológicas, doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças neurológicas, doenças gastrintestinais, doenças genitourinário e outras de acordo com o CID-10;

**Transplante prévio:** são os pacientes que apresentaram história de transplante renal anterior;

**Presença de diabete melito pré ou pós-transplante:** são os pacientes que apresentavam história prévia ao transplante ou desenvolveram diabete melito no período pós-transplante de acordo com os critérios diagnósticos (Rodbard et al, 2007);

**Diálise prévia ou no pós transplante e modalidade de diálise:** são os pacientes que apresentaram diálise peritoneal ou hemodiálise no pré ou no pós transplante;

**Tempo de diálise no pós transplante:** foi analisado o tempo de diálise no pós transplante sendo categorizado o tempo de diálise em dias em menos do que sete dias, oito a 13 dias e maior do que esse período;

N**úmero de transfusões sangüíneas no pré transplante:** analisou-se o número de transfusões no pré transplante conforme disponível em prontuário médico;

**Tipo de anastomose ureteral e presença do cateter de duplo J**: foram analisados todos os tipo de anastomose ureteral e se no momento do transplante houve a colocação do cateter de duplo J; ambos dependem da escolha do cirurgião no ato operatório, considerando principalmente a avaliação anatômica da via urinária.

**Complicações cirúrgicas no pós transplante:** foram considerados fístula da anastomose, necrose do enxerto ou trombose, abscesso intracavitário ou enxerectomia, independente da necessidade de reoperação.

A presença de **choque** definido como pressão arterial sistólica iguais ou menores que 90 mmhg ou redução maior que 70 mmhg na pressão arterial sistólica para pacientes hipertensos. **Choque séptico** foi considerado naqueles pacientes que não responderam à reposição de 20-30 mL/Kg de solução de cristalóide e necessitaram de drogas vasoativas (Bone et al, 1992; Fagon et al, 1993);

A **gravidade da doença**, na ocasião da ICS, foi avaliada através do sistema de classificação **APACHE II** (Knaus et al, 1985), utilizado para quantificar a gravidade do paciente, independente do diagnóstico de base. Com base nessa pontuação podemos aferir a evolução do paciente;

**Passagem de cateter venoso central, sonda vesical ou necessidade de ventilação mecânica 48 horas antes da ICS:** foi avaliado os pacientes que apresentaram algum dispositivo invasivo 48 horas do episódio de ICS;

A presença de **comorbidades** entre os pacientes com ICS levando-se em consideração as seguintes comorbidades: doenças cardíacas, neoplasias sólida ou hematológica, doença neurológica, insuficiência renal crônica dialítica ou não, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabete melito, hepatopatia, uso de drogas ilícitas, etilismo, infecção ou doença pelo vírus da imunodeficiência humana;

A **antibioticoterapia prévia** foi definida como o uso de antimicrobiano profilático ou sistêmico, por pelo menos 48 horas, até quinze dias precedendo a ocorrência da ICS (Seifert et al, 1994);

**As comorbidades** foram avaliadas também pelo índice de comorbidade de Charlson et al, 1986, que avalia o impacto das condições associadas ao diagnóstico de base presentes na admissão. Atribui-se uma pontuação quando as situações descritas em anexo estiveram presentes. A classificação de cada paciente foi obtida através da somatória dessa pontuação**;**

As ICS foram classificadas quanto à **fonte** em (Pittet, 1993):

**ICS primária**: define as ICS, cujas fontes de infecção não foram evidenciadas. Estão incluídas nesse grupo as infecções relacionadas a cateteres intravasculares (venosos ou arteriais);

**ICS Secundária**: refere-se àquelas ICS que se desenvolvem subseqüentemente a uma infecção clinicamente documentada ou com isolamento do mesmo agente, em outro sítio do organismo;

Entretanto, a documentação da fonte da ICS foi definida como de origem bacteriológica ou clínica. A fonte foi considerada bacteriologicamente confirmada quando houve evidência de infecção no local e o agente cresceu nas 48 horas de obtenção da hemocultura positiva. Clinicamente, a fonte foi relacionada a ICS quando houve sinais de infecção, mas sem o isolamento local do mesmo agente.

As principais fontes secundárias de ICS foram designadas como: **pulmonar, urinária, gastrointestinal, pele, ferida cirúrgica e sistema nervoso central**. Os critérios utilizados foram os padronizados pelo CDC (Garner et al, 1988);

- Fonte pulmonar: presença de manifestações clínicas relacionadas à infecção de vias aéreas inferiores, com ou sem alterações radiológicas;
- Fonte urinária: evidência de sinais ou sintomas relacionados à infecção do trato urinário, somada à presença de leucocitúria (mais de 100.000 leucócitos por milímetro cúbico) no exame de urina tipo I e isolamento do mesmo agente infeccioso em hemocultura e em cultura de urina;
- Fonte de pele ou partes moles: presença de sinais inflamatórios com secreção purulenta em pele ou planos profundos, como tecido muscular, não sendo necessária a documentação de agente por cultura;
- Fonte gastrointestinal: presença de quadro clínico compatível com infecção restrita ao trato gastrointestinal (por exemplo, diarréia com ou sem vômitos), com ou sem confirmação por coprocultura;
- Fonte ferida cirúrgica: presença de secreção purulenta, sem necessidade de confirmação do agente através de cultura de secreção;

- Fonte de sistema nervoso central: presença de quadro clínico relacionado à infecção de sistema nervoso central (por exemplo, sinais ou sintomas de irritação meníngea e/ou de hipertensão intracraniana), associada a alterações compatíveis do líquido cefalorraquidiano (LCR), com ou sem documentação do agente em cultura do LCR.

Contudo, quando a fonte de ICS não correspondia nitidamente com a classificação citada anteriormente foi designada como outras como, por exemplo, as infecções ósseas, articulares etc.

**Infecção relacionada assistência a saúde (IRAS):** A ICS foi considerada da comunidade na primeira hemocultura colhida nas primeiras 48 horas de admissão no hospital. Depois desse período, a infecção foi considerada nosocomial, de acordo com os critérios do CDC (Garner et al, 1988);

**Rejeição:** paciente com inexplicável aumento de creatinina sérica ou com um ou mais sintomas de rejeição aguda (febre, dor no local do enxerto, diminuição do volume urinário), necessitando de biópsia renal nas 24 horas após a sintomatologia, ou rejeição presuntiva julgando não ser necessária à biópsia (Vincenti et al, 1998);

**Drogas utilizadas contra os episódios de rejeição:** foram analisados as drogas que foram utilizadas para impedir a rejeição do enxerto;

**Terapia de indução:** A utilização de drogas imunossupressoras no período pós-operatório como o OKT3, timoglobulina, inibidor de interleucina 2 (Halloran, 2004);

**Imunossupressão pré ICS e no momento da ICS:** uso de drogas imunossupressoras antes do episódio de bacterema. As drogas que fazem parte do esquema de imunossupressão são o MMF, ciclosporina, FK, rapamicina, azatioprina, prednisona, OKT3, prednisolona, inibidores de interleucina, inibidores de interferon;

**Sorologia para CMV do receptor e doador:** presença de sorologia positiva para IgM ou IgG ou ausência desses dois marcadores sorológicos do doador ou do receptor (Kamath et al, 2006);

**Uso de ganciclovir prévio a ICS:** utilização de ganciclovir como tratamento prévio à ICS em pacientes com doença citomegálica que foi definida com a presença de um dos seguintes sinais ou sintomas: febre, leucopenia, doença gastrintestinal, pancreatite, hepatite, pneumonite, nefrite e ou retinite. Associado à presença de DNA quantitativo por reação de cadeia de polimerase, antigenemia ou evidência histopatológica de inclusões virais sugestivas de citomegalovirose (Kamath et al, 2006);

**Hepatite B ou C:** presença de sorologia para hepatite B que demonstre HbsAg positivo e hepatite C com presença de anticorpo positivo para hepatite C (Hoofnagle et al, 1997);

### *3.8. Identificação dos casos*

A identificação dos pacientes com ICS foi feita através da listagem diária fornecida pelo Setor de Microbiologia do IDIPA-lab que fornece os resultados de hemocultura para o Hospital do Rim e Hipertensão. No Hospital São Paulo, os casos foram identificados através das fichas de hemocultura do Grupo de Racionalização de antibióticos. Os dados foram coletados nos prontuários desses pacientes no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital São Paulo, Hospital do Rim e Hipertensão e do ambulatório do transplante localizado na rua Varpa.

Para a análise estatística, foram avaliados apenas os pacientes que apresentaram ICS maior do que 18 anos.

### *3.8.1. Serviço de racionalização do uso de antimicrobianos*

O Serviço de Racionalização do Uso de Antimicrobianos do Hospital São Paulo foi criado em janeiro de 1989. Atualmente, está ligado à Comissão de Epidemiologia Hospitalar. Esse setor avalia as solicitações dos antimicrobianos denominados de uso restrito conforme preenchimento da ficha de solicitação. Os médicos infectologistas que participam desse serviço pertencem à Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

A equipe de infectologistas também informa aos médicos dos pacientes todos os resultados de hemoculturas, preenchendo uma ficha epidemiológica de todas as ICS que ocorrem no hospital: o exame bacteriológico das hemoculturas positivas (Gram) e, posteriormente, o resultado final com a identificação completa e seu respectivo antibiograma. Desta forma, desde o seu início o grupo auxilia o médico assistente, tanto na escolha da terapia antimicrobiana quanto na categorização da ICS como verdadeira ou falsa.

### *3.8.2. Coleta de dados clínicos (Anexo)*

Foram levantados os seguintes dados através da revisão dos prontuários no SAME do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão.

### *3.8.3. Critérios de exclusão*

Foram excluídos os pacientes com falsa ICS ou contaminante, pacientes que apresentaram dados incompletos nos prontuários pesquisados, pacientes que estivessem em outro estudo clínico e pacientes com ICS polimicrobianas.

### *3.8.4. Adequação antimicrobiana*

O uso de antimicrobianos foi considerado adequado se o agente infeccioso era sensível a pelo menos um antimicrobiano empregado no dia da positividade da hemocultura. Após esse período, se o microorganismo isolado não fosse sensível *in vitro* aos antimicrobianos utilizados, a terapia também foi considerada inadequada. (Kollef et al, 2005*).* O tempo para adequação foi analisada em 48, 72 e 96h em relação à positividade.

### *3.8.5. Mortalidade*

Para avaliar fatores de risco relacionados a mortalidade, comparamos pacientes com ICS através da mortalidade por qualquer causa após 30 dias do diagnóstico.

### *3.8.6. Incidência*

Para a estimativa da incidência de ICS, foram incluídos no denominador apenas aqueles pacientes transplantados nas duas instituições no período de 2000 a 2006, excluindo portanto aqueles que apresentaram ICS neste período mas haviam sido transplantados previamente.

### *3.8.7. Análise Estatística*

Casos e controles foram primeiros caracterizados por todos os fatores de risco de interesse. Diferenças de proporções foram comparadas utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson ($X^2$) ou o Teste Exato de Fisher (TEF) quando apropriado. Para as variáveis contínuas de distribuição normal foi utilizado teste t de Student e para as de distribuição não normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Todas as probabilidades de significância apresentadas foram do tipo bilateral e valores

menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes (Beiguelman, 1991). A razão de chances ("odds ratios") e os seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram analisados.

As variáveis significantes para predizer o risco para a aquisição de ICS, utilizando o modelo de regressão logística condicional múltipla. As variáveis que também foram significantes no outro modelo desenvolvido para predizer mortalidade nas análises univariadas entraram no modelo de regressão logística. Quando a colinearidade era identificada entre duas variáveis pela correlação de matriz, a variável de maior correlação clínica foi testada. A análise estatística dos dados foi efetuada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, USA) versão 16.0.

### *3.8.8. Organização da bibliografia*

As referências bibliográficas seguem o formato apresentado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas denominadas sistema alfabético (autor e data).

# 4. RESULTADOS

### *4.1. Características dos pacientes transplantados nesse período*

Estão apresentados nas Tabelas 1 e 2 os números de internações, de transplantes, de pacientes-dia, porcentagem de óbitos, coeficiente de ocupação e média de permanência em dias para o período estudado no Hospital do Rim e Hipertensão (tabela 1) e Hospital São Paulo (tabela 2).

**Tabela 1:** Número de internações, número de transplantes, pacientes-dia, porcentagem de óbitos, coeficiente de ocupação e média de permanência hospitalar no Hospital do Rim e Hipertensão no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| Anos | Internações | Número de transplantes | Pacientes-Dia | % de óbitos | Coef. de ocupação | Média de Permanência |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2000 | 2556 | 443 | 18289 | 3,5 | 75,5 | 7,6 |
| 2001 | 3464 | 485 | 22938 | 4,2 | 77,6 | 6,8 |
| 2002 | 4174 | 466 | 25566 | 4,3 | 81,8 | 6,1 |
| 2003 | 4511 | 491 | 26012 | 5,0 | 81,8 | 6,1 |
| 2004 | 5187 | 623 | 28611 | 3,7 | 89,3 | 6,1 |
| 2005 | 5400 | 583 | 30221 | 9,5 | 93,7 | 6,3 |
| Jan/2006 | 384 | 52 | 2916 | 6,0 | 96,5 | 8,5 |

Coef : coeficiente

Fonte: SAME (Serviço Arquivo Médico- Unifesp)

**Tabela 2:** Número de internações, transplantes, pacientes-dia, porcentagem de óbitos, coeficiente de ocupação e a média de permanência por dia no Hospital São Paulo (enfermaria do transplante renal-12 leitos) de período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| **Anos** | **Internações** | **Número de transplantes** | **Pacientes-Dia** | **% de óbitos** | **Coef. de ocupação** | **Média de Permanência** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2000 | 465 | 58 | 3081 | 1,0 | 70,1 | 6,6 |
| 2001 | 494 | 48 | 2620 | 17,0 | 79,7 | 8,0 |
| 2002 | 392 | 20 | 2616 | 4,0 | 59,7 | 6,6 |
| 2003 | 354 | 10 | 2248 | 5,0 | 61,1 | 6,4 |
| 2004 | 361 | 9 | 2995 | 17,0 | 75,1 | 7,3 |
| 2005 | 347 | 16 | 2214 | 1,0 | 66,3 | 8,4 |
| Jan/2006 | 20 | 4 | 75 | 1,0 | 50,0 | 5,0 |

Coef: coeficiente

Fonte: SAME (Serviço Arquivo Médico- Unifesp)

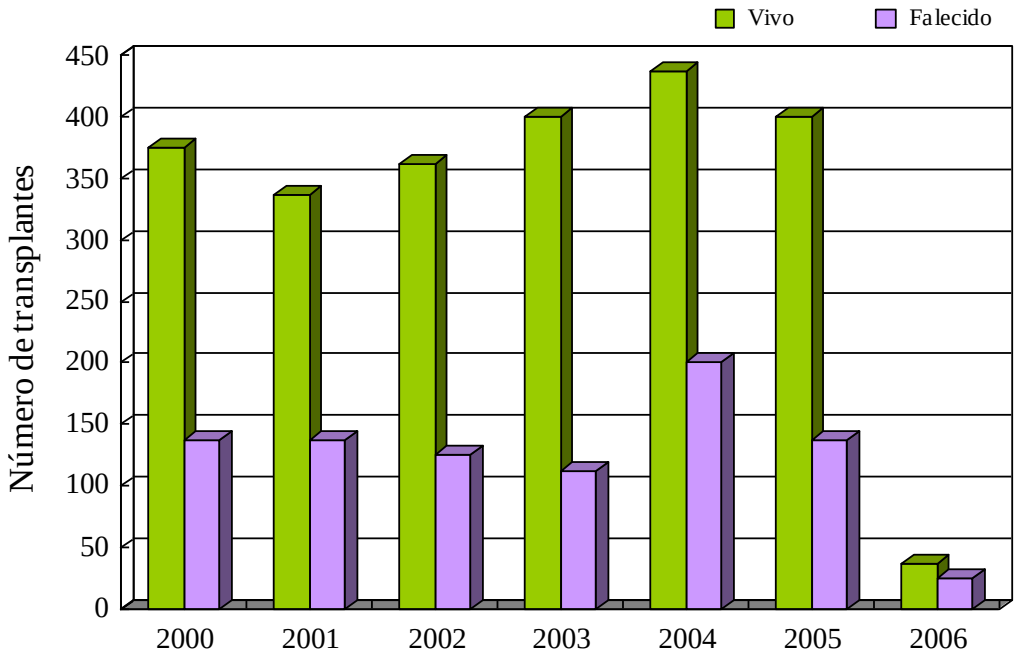


**Gráfico 1:** Número de doadores vivos e falecidos no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006. Fonte: SAME (Serviço Arquivo Médico- Unifesp)

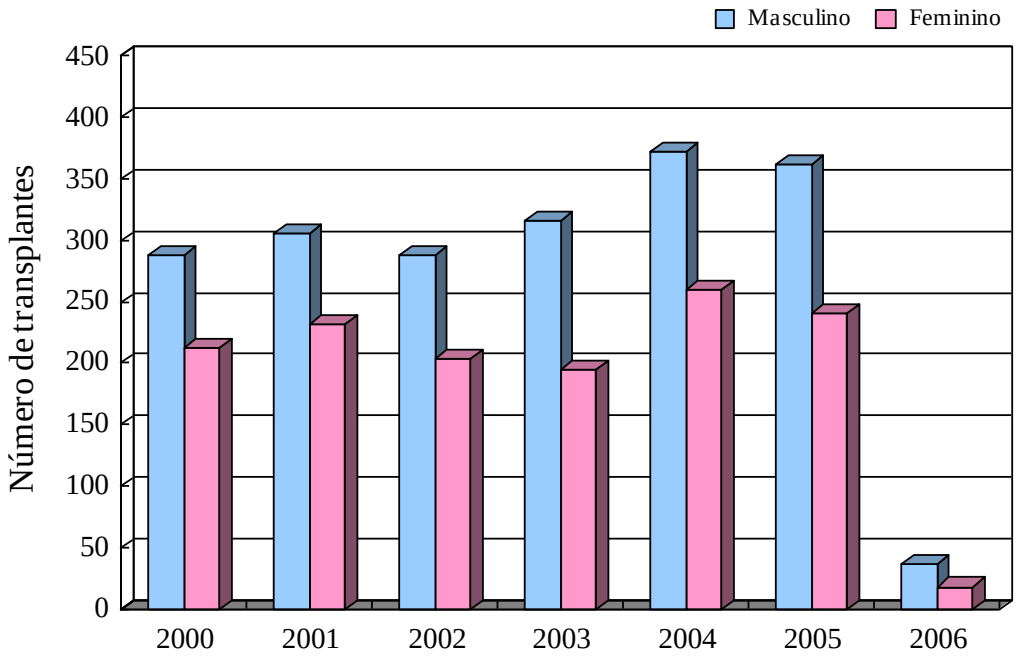


**Gráfico 2:** Distribuição por sexo dos pacientes transplantados renais no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão no período de 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006. Fonte: SAME (Serviço Arquivo Médico- Unifesp)

## *4.2. Características gerais*

Entre primeiro de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006, todas as ICS foram analisadas totalizando 185 pacientes com mais de 18 anos. Todos os epsiódios analisados foram de ICS verdadeira. Foram 157 pacientes do Hospital do Rim e Hipertensão (84,9%) e 28 pacientes do Hospital São Paulo (15,1%). Quarenta e nove pacientes foram transplantados antes de 2000, sendo portanto excluídos para estimativa de incidência. As ICSs ocorreram em média 155 dias após o transplante (mediana de 235 dias), sendo 70 precoce e 115 tardia.

### *4.2.1. Critérios de exclusão*

Quinze pacientes foram excluídos, pois não preenchiam os critérios para ICS, sendo considerados contaminação de coleta.

### *4.2.2. Características dos pacientes que apresentaram ICS*

#### *4.2.2.1. Idade*

A média e a mediana de idade em anos foram respectivamente 44,2 e 45anos (Tabela 3);

#### *4.2.2.2. Sexo*

Dos 185 pacientes que foram estudados, 77 (41,6%) eram do sexo masculino (Tabela 3);

#### *4.2.2.3. Número de transplantes e de doadores falecidos*

Em 95,7% dos casos, os pacientes foram submetidos a um único transplante, sendo o transplante mais freqüente de doadores vivos em 53,5% (Tabela 3);

*4.2.2.4. Tempo de internação*

O tempo de internação médio e a mediana foram, respectivamente, de 36,6 dias e 20 dias. Os tempos de internação mínimo e máximo foram respectivamente de 6 dias e 696 dias (Tabela 3);

*4.2.2.5. Diálise prévia e modalidade de diálise*

Avaliando a diálise prévia ao transplante, 168 (91,8%) pacientes faziam diálise antes do transplante. A hemodiálise foi observada em 153 (82,7%) dos pacientes (Tabela 3);

*4.2.2.6. Tipo de anastomose, presença de cateter de duplo J e fístula urinária*

A anastomose mais comum foi a Gregoir em 143 (77,2%) transplantados. Após o transplante, os pacientes nos quais foram inseridos o cateter de duplo J foram em 48 (25,9%) pacientes (Tabela 3).

Após o transplante, os pacientes que apresentaram complicação como fístula urinária foram 4 (2,2%) pacientes (Tabela 3).

**Tabela 3:** Características demográficas dos 185 pacientes do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão com ICS entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| Variáveis | N | Porcentagem |
|---|---|---|
| **Hospital do Rim** | 157 | 84,9 |
| **HSP** | 28 | 15,1 |
| **Sexo** | | |
| Masculino | 77 | 41,6 |
| Feminino | 108 | 58,4 |
| **Idade** | | |
| Média | 44,2 | |
| Mediana | 45 | |
| Mínimo | 19 | |
| Máximo | 75 | |
| **Número de transplantes** | | |
| 1 | 177 | 95,7 |
| **Tempo de internação em dias** | | |
| Média | 36,6 | |
| Mediana | 20 | |
| **Tipo de transplante** | | |
| HLA I | 13 | 7,0 |
| HLA II | 70 | 31,8 |
| HLA III | 16 | 8,6 |
| **Doador falecido** | 86 | 46,5 |
| **Diálise pré transplante** | 168 | 90,8 |
| **Modalidade de diálise** | | |
| Sem diálise | 17 | 9,2 |
| Hemodiálise | 153 | 82,7 |
| Peritoneal | 15 | 8,1 |
| **Duplo J** | 48 | 25,9 |
| **Anastomose** | | |
| Gregoir | 143 | |
| Politano | 25 | |
| Outros | 17 | |
| **Fístula urinária** | 4 | 2,2 |

HLA: Antígenos Leucocitários Humanos

### *4.3. Doença prévia que motivou o transplante*

A doença que motivou o transplante foi a insuficiência renal crônica idiopática em 119 pacientes (64,2%). Dezoito pacientes (9,8%) apresentaram hipertensão arterial sistêmica (HAS) como causa de insuficiência renal terminal. O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) esteve presente em nove pacientes (4,9%). Finalmente, a glomerulonefrite (GN) foi diagnosticado em dezoito pacientes (9,8%) e o rim policísitico acometeram oito pacientes (4,3%) (Tabela 4).

**Tabela 4:** Patologia que indicou o transplante dos pacientes do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| **Diagnóstico prévio** | **N** | **Porcentagem** |
|---|---|---|
| Indeterminada | 119 | 64,2 |
| GN | 18 | 9,8 |
| HAS | 14 | 7,6 |
| LES | 9 | 4,9 |
| Diabete melito tipo 2 | 10 | 4,8 |
| Rim policístico | 8 | 4,3 |
| Diabete melito tipo 1 | 1 | 0,5 |
| Outros | 6 | 3,0 |

GN: glomerulonefrite; HAS: hipertensão arterial sistêmica;
LES: Lúpus eritematoso sistêmico;

#### *4.3.1. Indução*

Trinta e três pacientes (17,8%) foram submetidos à terapia de indução. A droga mais utilizada foi a timoglobulina em 22 pacientes (66,7%). Em segundo lugar, foi utilizado o anticorpo bloqueador interleucina 2 em 6 pacientes (18,2%) (Tabela 5).

### *4.3.2 Rejeição aguda*

Após o transplante, 48 pacientes (25,9%) apresentaram rejeição aguda. A droga comumente utilizada nos episódios de rejeição foi a metilprednisolona em 36 pacientes (75%), seguido da timoglobulina em cinco pacientes (10,5%) (Tabela 5).

**Tabela 5:** Indução e rejeição e seus respectivos imunossupressores dos pacientes com ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| **Drogas** | **N** | **Porcentagem** |
|---|---|---|
| **Indução** | 33 | 17,8 |
| **Droga indução** | | |
| Timoglobulina | 22 | 66,7 |
| OKT3 | 5 | 15,2 |
| Anticorpo bloqueador interleucina 2 | 6 | 18,2 |
| **Rejeição aguda** | 48 | 25,9 |
| Biópsia | 40 | |
| Clínico | 8 | |
| **Droga contra rejeição** | | |
| Metilprednisolona | 36 | 75 |
| Timoglobulina | 5 | 10,5 |
| OKT3 | 2 | 4,1 |
| Anticorpo bloqueador interleucina 2 | 5 | 10,4 |

### *4.4. Drogas imunossupressoras pré bactereremia e no momento da ICS*

A prednisona foi utilizada antes da ICS em 182 pacientes (98,4%), a ciclosporina em 131 pacientes (70,8%) e a azatioprina em 120 pacientes (64,9%) (Tabela 6).

No momento da ICS, a prednisona, a ciclosporina e a azatioprina foram utilizadas em 181 pacientes (97,8%), 124 pacientes (67,0%) e em 104 pacientes (56,2%), respectivamente (Tabela 6).

**Tabela 6:** Esquema de imunossupressão dos pacientes transplantados pré ICS e durante os episódios de ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| **Drogas** | **N** | **Porcentagem** |
|---|---|---|
| **Pré ICS** | | |
| Prednisona | 182 | 98,4 |
| Ciclosporina | 131 | 70,8 |
| Azatioprina | 120 | 64,9 |
| MMF | 50 | 27,0 |
| FK | 47 | 25,4 |
| Rapamicina | 6 | 3,2 |
| **ICS** | | |
| Prednisona | 181 | 97,8 |
| Ciclosporina | 124 | 67,0 |
| Azatioprina | 104 | 56,2 |
| MMF | 41 | 22,2 |
| FK | 39 | 21,1 |
| Rapamicina | 6 | 3,2 |

MMF: Micofenolato de mofetil; FK: tacrolimus

### *4.5. Diagnóstico de admissão de acordo com o CID-10 simplificado*

Os pacientes apresentavam como diagnóstico de admissão às doenças infecciosas em 143 pacientes (77,3%) (Tabela 7).

As complicações genito-urinárias foram a segunda causa de internação em 25 pacientes (13,5%).

As doenças neurológicas ocorreram em nove pacientes (4,9%); as doenças neoplásicas em quatro pacientes (2,2%); as doenças gastrointestinais em um paciente (0,5%); as doenças cardíacas em um paciente (0,5%) e outras causas em dois pacientes (1,1%) (Tabela 7).

**Tabela 7:** Diagnóstico de admissão dos pacientes transplantados do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| Diagnóstico na admissão | N | Porcentagem |
|---|---|---|
| Doenças Infecciosas | 143 | 77,3 |
| Doenças Genitourinárias | 25 | 13,5 |
| Doenças Neurológicas | 9 | 4,9 |
| Neoplasias | 4 | 2,2 |
| Outras | 2 | 1,1 |
| Doenças Gastrointestinais | 1 | 0,5 |
| Doenças cardíacas | 1 | 0,5 |

### *4.6. Sítio de infecção*

O sítio de infecção mais comum foi a do trato urinário em 70 (37,8%) pacientes. A ICS representou o segundo sítio de infecção em 34 (18,4%). Em terceiro lugar, a infecção pulmonar com 22 (11,9%) pacientes. (Tabela 8).

**Tabela 8:** Principal sítio de infecção da ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| Sítio | N | Porcentagem |
|---|---|---|
| **Fonte de infecção** | | |
| Urina | 70 | 37,8 |
| Primária ou relacionada ao cateter | 34 | 18,4 |
| Pulmonar | 22 | 11,9 |
| Gastrointestinal | 21 | 11,4 |
| Ferida cirúrgica | 5 | 2,7 |
| Pele | 6 | 3,2 |
| Outras | 27 | 14,6 |

### *4.7. Transfusão prévia ao transplante e número de transfusões*

Noventa e sete pacientes (52,4%) apresentaram transfusão prévia ao transplante. A maioria deles recebeu até cinco transfusões de sangue (74%). Quatorze (7,6%) pacientes receberam entre seis e dez transfusões; acima de onze foram 9 (4,9%) pacientes (Tabela 9).

### *4.8. Sorologia para CMV do doador e do receptor*

A presença de IgG, no doador e no receptor, foi positiva de 163 (88,1%) a 159 (85,9%) pacientes, respectivamente (Tabela 9).

### *4.9. Uso de ganciclovir no pós-transplante*

No pós-transplante, 24 (13%) pacientes apresentaram uso pregresso de ganciclovir previamente à ICS para o tratamento de citomegalovirose (Tabela 9).

### *4.10. Sorologia para hepatite B e C do receptor*

Apenas cinco (2,7%) pacientes apresentavam sorologia positiva para a hepatite B. A sorologia para hepatite C foi positiva em 23 (12,4%) pacientes (Tabela 9).

**Tabela 9:** Número de transfusões e sorologia do receptor dos pacientes transplantados do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| **Variáveis** | **N** | **Porcentagem** |
|---|---|---|
| **Transfusão prévia ao transplante** | 97 | 52,4 |
| **Número de Transfusões** | | |
| 1-5 | 74 | 40,0 |
| 6-10 | 14 | 7,6 |
| >11 | 9 | 4,9 |
| **Sorologia do CMV receptor** | | |
| Sem dados | 8 | 4,3 |
| IgG + | 159 | 85,9 |
| IgM-/IgG- | 18 | 9,7 |
| **Sorologia do CMV doador** | | |
| Sem dados | 8 | 4,3 |
| IgG + | 163 | 88,1 |
| IgM-/IgG- | 14 | 7,6 |
| **Uso de ganciclovir prévio** | 24 | 13 |
| **Sorologia do receptor Hepatite C** | 23 | 12,4 |
| **Sorologia do receptor Hepatite B** | 5 | 2,7 |

### *4.11. Unidade de internação e IRAS*

Apenas 20 pacientes (10,8%) apresentaram internação prévia na UTI. Os paciente que apresentavam IRAS foram 66 pacientes (35,7%) (Tabela 10).

### *4.12. Índice de comorbidade de Charlson e APACHE II*

Os pacientes que apresentaram índice de Charlson menor do que três foram 138 (74,6%). O APACHE II <20 foi observado em 151 pacientes (81,6%) (Tabela 10).

### *4.13. Diálise pós-transplante e tempo de diálise*

Sessenta (32,4%) pacientes foram submetidos à diálise no pós-transplante. Nos primeiros sete dias foram 14 (7,6%) pacientes; entre oito a 13 dias foram 21 pacientes (11,4%) ; acima desse período 25 (13,5%) pacientes. (Tabela 10).

### *4.14.* **Diabete *melito pré-transplante e* diabete *melito pós-transplante***

Ao avaliar os transplantados sete (3,8%) pacientes apresentavam diabete melito no pré-transplante. Entretanto, no período pós-transplante, foram diagnósticados 23 (12,4%) pacientes (Tabela 10).

### *4.15. Uso de droga vasoativa e de ventilação mecânica após a ICS*

Após o episódio de ICS, 31 (16,8%) pacientes utilizaram droga vasoativa. Os pacientes em ventilação mecânica foram 35 pacientes (18,9%) (Tabela 10) .

### *4.16. Uso prévio de antimicrobianos*

A maioria dos pacientes 56 (30,3%) utilizou as cefalosporinas de primeira, segunda, terceira e quarta geração antes dos episódios de ICS. O segundo antibiótico mais pescrito foi o glicopeptídeo em 28 (15,1%) pacientes (Tabela 10).

### *4.17. Adequação antimicrobiana*

A adequação da antibioticoterapia nas primeiras 24 horas após o episódio de ICS foi de 113 (61,1%) (Tabela 10).

### *4.18. Analise da mortalidade*

A mortalidade dos pacientes que apresentaram ICS, nos primeiros sete dias, foi de 18 . Em 14 dias, a mortalidade aumentou para 25. No período de 30 dias, chegou a 45 pacientes (Tabela 10).

**Tabela 10:** Características clínicas dos pacientes que evoluíram com ICS do Hospital São Paulo e do Hospital do Rim e Hipertensão entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| Variáveis | N | Porcentagem |
|---|---|---|
| **Charlson 0 – 3** | 138 | 74,6 |
| **UTI** | 20 | 10,8 |
| **IRAS** | 66 | 35,7 |
| **Diálise pós transplante** | 60 | 32,4 |
| **Tempo de diálise pós-transplante** | | |
| 1-7 | 14 | 7,6 |
| 8-14 | 21 | 11,4 |
| ≥ 14 | 25 | 13,5 |
| **Diabete melito pré transplante** | 7 | 3,8 |
| **Diabete melito pós transplante** | 23 | 12,4 |
| **Antibióticos utilizados pré ICS** | | |
| Cefalosporinas | 56 | 30,3 |
| Glicopeptìdeos | 28 | 15,1 |
| Carbapenem | 17 | 9,2 |
| Quinolona | - | - |
| Clindamicina | 5 | 2,7 |
| **APACHE II < 20** | 151 | 81,6 |
| **Droga vasoativa pós ICS** | 31 | 16,8 |
| **Ventilação Mecânica** | 35 | 18,9 |
| **Sonda vesical de demora** | 50 | 27,0 |
| **Tempo de sonda vesical de demora** | | |
| < 7 dias | 24 | 13,0 |
| Até 14 dias | 26 | 14,1 |
| **Adequação antimicrobiana** | | |
| Adequado | 113 | 61,1 |
| Inadequado | 72 | 38,9 |
| **Tempo para adequação em horas** | | |
| 0 | 5 | 2,7 |
| 24 | 108 | 58,4 |
| 48 | 18 | 9,7 |
| 72 | 9 | 4,9 |
| 96 | 45 | 24,3 |
| **Óbito** | 45 | 24,3 |
| **Mortalidade em dias** | | |
| 7 | 18 | |
| 14 | 25 | |
| 30 | 45 | |

UTI: Unidade de terapia intensiva; IRAS: Infecção relacionada a assistência a saúde

### *4.19. Análise microbiológica*

Nos episódios de ICS, os principais agentes isolados foram as bactérias Gram negativas: a *Escherichia coli* foi isolada em (30,3%) pacientes: a *Klebsiella* sp foi o segundo agente mais isolado entre os Gram negativos correspondendo a (11,4%). Em relação aos Gram positivos, foi o *Staphylococus* coagulase negativo o agente mais isolado em 12 pacientes (6,5%), seguido do *Staphylcoccus aureus* em 11 (5,9%). Apenas 11 infecções fúngicas foram isoladas nas ICS nesses casos. (Tabela 11).

O número de ICS consideradas como contaminantes no período do estudo foi de 15 episódios não sendo incluídos no estudo.

**Tabela 11:** Análise microbiológica dos patógenos isolados nos 185 pacientes do Hospital São Paulo entre entre 1º de janeiro de 2000 a 31 de janeiro de 2006.

| **Patógenos** | **Total (N)** | **Porcentagem** |
|---|---|---|
| **Gram negativo** | **131** | **71,0** |
| *Escherichia coli* | 56 | 30,3 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 21 | 11,4 |
| *Enterobacter aerogenes* | 19 | 10,3 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 17 | 9,2 |
| *Acinetobacter baumannii* | 7 | 3,8 |
| *Serratia marcescens* | 4 | 2,2 |
| *Salmonella* sp | 2 | 1,1 |
| *Providencia* sp | 2 | 1,1 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 2 | 1,1 |
| *Citrobacter* sp | 1 | 0,5 |
| **Gram positivo** | **43** | **23,1** |
| *Staphylococcus* coagulase negativo | 12 | 6,5 |
| *Staphylococcus aureus* | 11 | 5,9 |
| *Enterococcus* spp | 11 | 5,9 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 3 | 1,6 |
| *Listeria monocytogenes* | 1 | 0,5 |
| *Streptococcus viridans* | 1 | 0,5 |
| ***Mycobacterium tuberculosis*** | **4** | **2,2** |
| **Fungo** | **11** | **5,9** |
| *Candida albicans* | 5 | 2,7 |
| *Cryptococcus neoformans* | 3 | 1,6 |
| *Candida tropicalis* | 1 | 0,5 |
| *Candida parapsilosis* | 1 | 0,5 |
| *Candida krusei* | 1 | 0,5 |

## *4.20. Análise univariada*

### *4.20.1. Análise univariada dos fatores de risco para ICS nos primeiros seis meses pós-transplante*

Para identificar os fatores de risco para a ICS, nos primeiros seis pós-transplante, foi realizada uma análise univariada (Tabela 12), comparando casos e controles. As seguintes variáveis que mostraram associação significante ao desenvolvimento de ICS foram: 1) rejeição aguda; 2) índice de APACHE II maior do que 20; 3) presença de duplo J; 4) doador de receptor falecido; 5) diálise pós-transplante, como se observa na Tabela 12.

**Tabela 12:** Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para ICS nos primeiros seis meses de transplante em 70 pacientes com infecção da corrente sanguìnea no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão de 1º de janeiro de 2000 a 31 janeiro de 2006.

| | **< 6 meses** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variáveis** | **Caso** | **Controle** | **Univariada** | | | **Multivariada** | | |
| | **70 (%)** | **70 (%)** | **OR** | **IC95%** | ***p*** | **OR** | **IC 95%** | ***p*** |
| **Sexo masculino** | 44 (62,9) | 41 (58,6) | 1,19 | 0,60-2,36 | 0,60 | | | |
| **Sexo feminino** | 26 (37,1) | 29 (41,4) | | | | | | |
| **Hospital do Rim** | | | | | | | | |
| Sim | 64 (91,4) | 59 (84,3) | 1,98 | 0,69-5,71 | 0,19 | | | |
| Não | 6 (8,6) | 11 (15,7) | | | | | | |
| **Número de transplante** | | | | | | | | |
| 1 | 67 (95,7) | 70 (100) | 0,48 | 0,41-0,58 | 0,08 | | | |
| 2 | 3 (4,3) | 0 (0) | | | | | | |
| **Rejeição aguda** | | | | | | | | |
| Sim | 18 (25,7) | 6 (8,6) | 3,69 | 1.36-9.97 | **0,007** | 3,69 | 1,36-9,97 | **0,03** |
| Não | 52 (74,3) | 64 (91,4) | | | | | | |
| **Charlson** | | | | | | | | |
| <3 | 56 (80,0) | 64 (91,4) | 2,66 | 0,96-7,40 | 0,07 | | | |
| ≥3 | 14 (20,0) | 6 (8,6) | | | | | | |
| **APACHE II** | | | | | | | | |
| <20 | 58 (82,9) | 70 (100) | 2,22 | 1,85-2,70 | **0,001** | 0,36 | 1,65-5,25 | 0,54 |
| ≥20 | 12 (17,1) | 0 (0) | | | | | | |
| **Indução** | | | | | | | | |
| Sim | 15 (21,4) | 8 (11,4) | 2,11 | 0,83-5,36 | 0,17 | | | |
| Não | 55 (78.6) | 62 (88,6) | | | | | | |
| **Corticóide** | | | | | | | | |
| Sim | 7 (10,0) | 3 (4.3) | 2,48 | 0,61-10,0 | 0,18 | | | |
| Não | 63 (90,0) | 67 (95,7) | | | | | | |
| **Fístula Urinária** | | | | | | | | |
| Sim | 3 (4,3) | 0 (0) | 0,48 | 0,41-0,58 | 0,08 | | | |
| Não | 67 (95,7) | 70 (100) | | | | | | |
| **Presença de duplo J** | | | | | | | | |
| Sim | 27 (38,6) | 11 (15,7) | 3,36 | 1.50-7.52 | **0,002** | 3,60 | 1,50-7,52 | **0,002** |
| Não | 43 (6,4) | 59 (84,3) | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Doador falecido** | | | | | | | | |
| Sim | 36 (51,4) | 13 (18,6) | 4,64 | 2,16-9,96 | **0,001** | 3,16 | 1,39-7,17 | **0,0001** |
| Não | 34 (48,6) | 57 (81,4) | | | | | | |
| **Diabete melito pré transplante** | | | | | | | | |
| Sim | 1 (1,4) | 1 (1,4) | 1,00 | 0,06-16,31 | 1,00 | | | |
| Não | 69 (98,6) | 69 (98,6) | | | | | | |
| **Diálise prévia** | | | | | | | | |
| Sim | 63 (90,0) | 66 (94,3) | 0,54 | 0,15-1,95 | 0,34 | | | |
| Não | 7 (10,0) | 4 (5,7) | | | | | | |
| **Diálise pós transplante** | | | | | | | | |
| Sim | 30 (42,9) | 17 (24,3) | 2,33 | 1,13-4,81 | **0,02** | 1,02 | 0,98-1,06 | 0,26 |
| Não | 40 (57,1) | 53 (75,7) | | | | | | |
| **Uso de ganciclovir pré ICS** | | | | | | | | |
| Sim | 14 (20,0) | 7 (10,0) | 2,25 | 0,84-5,97 | 0,09 | | | |
| Não | 56 (80,0) | 63 (90,0) | | | | | | |
| **Hepatite C receptor** | | | | | | | | |
| Sim | 6 (8,6) | 5 (7,1) | 1,21 | 0,35-4,19 | 0,75 | | | |
| Não | 64 (91,4) | 65 (92,9) | | | | | | |
| **Hepatite B receptor** | | | | | | | | |
| Sim | 1 (1,4) | 3 (4,3) | 0,32 | 0,03-3,19 | 0,31 | | | |
| Não | 69 (98,6) | 67 (95,7) | | | | | | |

### *4.21. Análise univariada dos fatores de risco para infecção da corrente sanguínea após seis meses de transplante*

Com o objetivo de identificar os fatores de risco de ICS, após seis meses do pós transplante, foi realizada uma análise univariada (Tabela 13). As seguintes variáveis que mantiveram associação ao desenvolvimento de ICS foram: 1) rejeição aguda; 2) Charlson igual ou maior a 3; 3) índice de APACHE II maior do que 20; 4) doador de receptor falecido, como se observa na Tabela 13.

**Tabela 13:** Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para ICS após seis meses de transplante em 115 pacientes com infecção da corrente sanguìnea no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão de 1º de janeiro de 2000 a 31 janeiro de 2006.

| | **> 6 meses** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Variáveis** | **Caso** | **Controle** | **Univariada** | | | **Multivariada** | | |
| | **115 (%)** | **115 (%)** | **OR** | **IC95%** | ***p*** | **OR** | **IC95%** | ***p*** |
| **Sexo masculino** | 64 (55,7) | 73 (63,5) | 0,72 | 0,42-1,22 | 0,22 | | | |
| **Sexo feminino** | 51 (44,3) | 42 (36,5) | | | | | | |
| **Hospital do Rim** | | | | | | | | |
| Sim | 91 (79,1) | 98 (85,2) | 0,65 | 0,33-1,30 | 0,22 | | | |
| Não | 24 (20,9) | 17 (14,8) | | | | | | |
| **Número de transplante** | | | | | | | | |
| 1 | 110 (95,7) | 112 (97,4) | 1,69 | 0,39-7,27 | 0,47 | | | |
| 2 | 5 (4,3) | 3 (2,6) | | | | | | |
| **Rejeição aguda** | | | | | | | | |
| Sim | 30 (26,1) | 10 (8,7) | 3,70 | 1,71-8,00 | **0,001** | 4,04 | 1,78-9,17 | **0,001** |
| Não | 85 (73,9) | 105 (91,3) | | | | | | |
| **Charlson** | | | | | | | | |
| <3 | 82 (71,3) | 109 (94,8) | 7,31 | 2,92-18,26 | **0,001** | 6,98 | 2,43-20,01 | **0,001** |
| ≥3 | 33 (28,7) | 6 (5,2) | | | | | | |
| **APACHE II** | | | | | | | | |
| <20 | 93 (80,9) | 115 (100) | 2,72 | 1,92-2,63 | **0,001** | 0,62 | 0,11-3,35 | 0,58 |
| ≥20 | 22 (19,1) | 0 | | | | | | |
| **Indução** | | | | | | | | |
| Sim | 18 (15,7) | 11 (9,6) | 1,75 | 0,78-3,90 | 0,16 | | | |
| Não | 97 (84,3) | 104 (90,4) | | | | | | |
| **Corticóide** | | | | | | | | |
| Sim | 10 (8,7) | 4 (3,5) | 2,64 | 0,80-8,68 | 0,09 | | | |
| Não | 105 (91,3) | 111 (96,5) | | | | | | |
| **Fístula Urinária** | | | | | | | | |
| Sim | 1 (0,9) | 1 (0,9) | 1,00 | 0,06-16,18 | 1,00 | | | |
| Não | 114 (99,1) | 114 (99,1) | | | | | | |
| **Presença de duplo J** | | | | | | | | |
| Sim | 21 (18,3) | 17 (14,8) | 1,28 | 0,64-2,59 | 0,47 | | | |
| Não | 94 (81,7) | 98 (85,2) | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Doador falecido** | | | | | | | | |
| Sim | 50 (43,5) | 19 (16,5) | 3,88 | 2,10-7,18 | **0,001** | 3,37 | 1,73-6,55 | **0,001** |
| Não | 65 (56,5) | 96 (83,5) | | | | | | |
| **Diabete melito pré transplante** | | | | | | | | |
| Sim | 6 (5,2) | 3 (2,6) | 2,05 | 0,50-8,42 | 0,30 | | | |
| Não | 109 (94,8) | 112 (97,4) | | | | | | |
| **Diálise prévia** | | | | | | | | |
| Sim | 14 (12,2) | 15 (13,0) | 0,92 | 0,42-2,01 | 0,84 | | | |
| Não | 101 (87,8) | 100 (87,) | | | | | | |
| **Diálise pós transplante** | | | | | | | | |
| Sim | 105 (91,3) | 110 (95,7) | 0,47 | 0,15-1,44 | 0,18 | | | |
| Não | 10 (8,7) | 5 (4,3) | | | | | | |
| **Uso de ganciclovir pré ICS** | | | | | | | | |
| Sim | 10 (8,7) | 8 (7,0) | 1,27 | 0,48-3,35 | 0,62 | | | |
| Não | 105 (91,3) | 107 (93,0) | | | | | | |
| **Hepatite C receptor** | | | | | | | | |
| Sim | 17 (14,8) | 11 (9,6) | 1,64 | 0,73-3,67 | 0,22 | | | |
| Não | 98 (85,2) | 104 (90,4) | | | | | | |
| **Hepatite B receptor** | | | | | | | | |
| Sim | 4(3,5) | 3(2,6) | 1,34 | 0,29-6,15 | 0,70 | | | |
| Não | 111(96,5) | 112(97,4) | | | | | | |

### *4.22. Análise multivariada*

*Precoce:* Rejeição aguda, doador de receptor falecido e presença de duplo J foram identificadas como fatores independentemente associados à ocorrência de ICS (Tabela 13).

*Tardia:* Pelo modelo de regressão logística múltipla, foram considerados fatores de risco associados a ICS rejeição aguda, o índice de Charlson igual ou maior do que três e receptor de rim de doador falecido(Tabela 13).

## *4.23. Fatores de risco para o óbito*

### *4.23.1. Análise univariada*

Para a identificação dos fatores de risco ao óbito dos pacientes transplantados com ICS, foi realizada uma análise univariada apenas com pacientes com ICS, comparando àqueles que faleceram ou que estavam vivos a partir de 14 dias da infecção de corrente sangüínea (Tabela 14). Ao especificar a mortalidade relacionada, foi maior nos indivíduos com índice de APACHE II maior do que 20, 25 (73,5%) quando comparada aos pacientes com índice menor (13,2%) (***p*=0,001)**. Os pacientes que evoluíram para choque e necessitaram de uso de droga vasoativa apresentaram maior mortalidade em relação aos demais pacientes respectivamente, 25 (80,6%) e 20 (13%) (***p*=0,0001**) (Tabela 14).

Os pacientes que evoluíram com insuficiência respiratória e necessitaram de ventilação mecância estiveram associados a maior mortalidade 25 (71,4%), em relação aos pacientes sem insuficiência respiratória 20 (13,3%), (***p*=0,0001**) e os pacientes que utilizaram antibioticoterapia inadequada 21 (29,2%) **(*p*=0,001)**(Tabela 14).

**Tabela 14:** Análise univariada e multivariada dos fatores de risco para óbito em 185 pacientes com ICS no Hospital São Paulo e Hospital do Rim e Hipertensão de 1º de janeiro de 2000 a 31 janeiro de 2006.

| Variáveis | Case (185) | | Univariada | | | Multivariada | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Óbito N (%) | Sobrevida N (%) | OR | IC95% | *p* | OR | IC95% | *p* |
| **Sexo masculino** | 27 (25,0) | 81 (75,0) | 0,70 | 0,23-2,05 | 0,56 | | | |
| **Charlson > 3** | 15 (31,9) | 32 (68,1) | 2,22 | 0,64-7,83 | 0,19 | | | |
| **APACHE II > 20** | 25 (73,5) | 9 (26,5) | 18,19 | 7,43-44,54 | **0,001** | 6,39 | 2,07-19,37 | **0,001** |
| **UTI** | 11 (55,0) | 9 (45,0) | 4,70 | 1,80-12,27 | 0,07 | 0,62 | 0,15-3,02 | 0,68 |
| **IRAS** | 21 (31,8) | 45 (68,2) | 1,84 | 0,93-3,66 | 0,003 | | | |
| **Rejeição aguda** | 15 (31,3) | 33 (68,8) | 5,00 | 1,03-24,27 | 0,13 | | | |
| **Indução** | 5(15,2) | 28(84,8) | 2,62 | 0,28-23,95 | 0,37 | | | |
| **Doador falecido** | 26 (30,2) | 60 (69,8) | 1,82 | 0,92-3,60 | 0,08 | | | |
| **Diálise pós tx** | 17 (28,3) | 43 (7172) | 1,11 | 0,41-3,02 | 0,83 | | | |
| **Diálise pré tx** | 40 (23,8) | 128 (76.2) | 0,75 | 0,24-2,25 | 0,60 | | | |
| **CMV** | 7 (29,2) | 17 (70,8) | 1,33 | 0,51-3,45 | 0,55 | | | |
| **Choque** | 25 (80,6) | 6 (19,4) | 27,91 | 10,19-76,44 | **0,0001** | 9,87 | 2,95-32,94 | **0,001** |
| **Insuf. respiratória** | 25 (71,4) | 10 (28,6) | 16,25 | 6,79-38,84 | **0,001** | 7,66 | 2,56-22,87 | **0,001** |
| **Duplo J** | 9 (18,8) | 39 (81,3) | 0,53 | 0,16-1,70 | 0,28 | | | |
| **Diabete pós tx** | 17 (28,3) | 43 (71,7) | 0,95 | 0,51-1,75 | 0,87 | | | |
| **Antibiotico inadequado** | 21(29,2) | 51 (70,8) | 1,93 | 1,47-2,56 | **0,001** | 0,20 | 0,69-5,39 | 0,2 |

UTI: Unidade de terapia intensiva; IRAS: Infecção relacionada a assistência asaúde;
Tx: Transplante; CMV: citomegalovírus; Insuf: Insuficiência

### *4.24. Análise multivariada*

Por regressão logística múltipla, as variáveis que se associaram independentemente ao óbito foram os pacientes com índice de APACHE II maior do que 20 OR 6,39 $IC_{95}$= 2,07-19,73 ***p*=0,001**, os pacientes que que evoluiram com disfunção orgânica após a ICS e necessitaram de droga vasoativa OR 9,87 $IC_{95}$= 2,95-32,94 ***p*=0,001** e pacientes que evoluiram com insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica OR 7,66 $IC_{95}$= 2,56-22,87 ***p*=0,001** (Tabela 14).

# 5. DISCUSSÃO

Nos pacientes transplantados renais, a complicação infecciosa mais freqüente é a infecção do trato urinário (em 47% dos casos), embora seja menos comum a ICS correspondendo a 6% (Alangaden et al, 2006). Apesar da baixa incidência, a evolução para sepse com elevada morbi-mortalidade é frequente (Candel et al, 2005).

Esse trabalho é o único estudo de coorte com análise de uma grande casuística de pacientes transplantados renais com ICS cuja incidência foi de 4,11%. Para o cálculo da estimativa da incidência, usamos apenas os pacientes transplantados no período de 2000 a 2006, excluindo portanto 49 pacientes. Mc Clean et al, 1994 descreveram uma incidência de 11%; Alangaden et al, 2006 encontraram uma taxa de 6% e Silveira et al, 2006 verificaram uma incidência de 7,6%. Em outros transplantes, a incidência foi de 10% para o cardíaco; 28% para o hepático e 25% para o pulmonar (Palmer et al, 2000). A menor incidência de ICS comparada a outros transplantes ocorre pois é uma cirúrgia menos complexa, sem manipulação de cavidade intraperitoneal ou de extra-corpórea como nos transplantes hepático e cardíaco, respectivamente. Além disso, no transplante renal o tempo de internação é reduzido, muitas vezes, sem necessidade de internação em UTI. Geralmente, os transplantados renais apresentam menos doenças associadas quando comparada aos transplantados pulmonares cuja as complicações infecciosas são as mais frequentes. Como prova disso, em nossa análise, a maior freqüência dos episódios de ICS foram comunitárias, ou seja, pacientes não muito graves e que foram internados, em sua maioria, na enfermaria.

Não foi possível comparar o tempo de internação médio dos casos em relação aos controles, pois estes estavam em acompanhamento ambulatorial e não foram internados. Analisando o tempo médio de internação dos pacientes com ICS em relação a média geral dos pacientes sem infecção foi respectivamente de 36,6 dias e 6,6 dias (SAME). Em pacientes com ICS, por exemplo, na UTI, o tempo adicional de internação aumentou para sete dias como demonstrou Digiovine et al, 1999**.**

De uma forma geral, o maior risco de infecção esta nos primeiros seis meses pós-transplante (San Juan et al, 2007). Em nossa análise, a grande maioria

dos episódios de infecção ocorreram após os seis meses do transplante. No estudo de Rodríguez et al, 2006, o tempo médio de ICS pós-transplante foi de 51 dias. Fato semelhante foi observado por McClean et al, 1994 cujo tempo médio de ICS também foi menor do que seis meses em 58,6 dias após o transplante.

As prováveis causas da ICS precoce estão relacionadas à imunossupressão mais intensa, à terapia de indução e aos episódios freqüentes de rejeição nos primeiros meses do pós-transplante (Clesca et al, 2007). Dessa forma, provavelmente, os fatores de risco relacionados à ICS precoce sejam atribuídas aos fatores relacionados ao procedimento do transplante e a imunosupressão. Em relação, a ICS tardia os episódios de rejeição estão associados ao maior risco dessa infecção (San Jaun et al, 2007).

Além disso, em muitos casos, o sítio de infecção mais comum reflete a origem do órgão transplantado, ou seja, nos pacientes transplantados renais, a origem da ICS é do trato genitourinário; nos pacientes transplantados de fígado e de rim-pâncreas é freqüentemente abdominal ou biliar; já nos transplantados de pulmão e de coração, a origem é pulmonar (Harbarth et al, 2002).

Levando em consideração o principal diagnóstico na admissão dos pacientes que apresentaram ICS, o diagnóstico infeccioso foi o principal motivo que levou à internação, na qual a infecção do trato urinário foi o mais comum e correspondeu a 30,5% dos casos. Em outros estudos, a infecção do trato urinário variou entre 35% a 79% e, aproximadamente, 60% dos episódios de ICS originaram-se desse sítio (Foley et al, 2000; Alangaden et al, 2006; Dantas et al, 2006). Os principais fatores relacionados à infecção do trato urinário são o trauma cirúrgico decorrente da implantação do enxerto renal, o diabete melito, pielonefrite, a presença de sonda vesical de demora e a imunossupressão (Dantas et al, 2006). Observamos que a ICS esteve associada à infecção do trato urinário em 32,1%.

A segunda causa relacionada à ICS no nosso estudo foi o cateter venoso central em 19,5% dos pacientes. Do mesmo modo, Mc Clean et al, 1994 e Cisneros et al, 2002 observaram que a principal fonte de infecção foi o cateter venoso central, sendo importante a pesquisa no paciente que evolui com ICS. Geralmente, a ICS está freqüentemente associada a pacientes internados em UTI

pela presença de dispositivos invasivos, antibioticoterapia de largo espectro e ou pacientes com doenças associadas (Harbarth et al, 2002). Quando analisamos os transplantes renais, o acesso venoso periférico é o mais freqüente e o cateter venoso central é um dispositivo de exceção nesses pacientes.

Nossos resultados demonstraram que as bactérias Gram negativas foram as principais bactérias isoladas nas ICS no transplante renal, provenientes do trato genito-urinário, e são consistentes com vários trabalhos na literatura que descreveram a *Escherichia coli* como causa principal de ICS associada ao trato genitourinário (Singh et al, 2004; Dantas et al, 2006; Silveira et al, 2006). Adicionalmente, *Klebsiella pneumoniae* foi um importante patógeno responsável por ICS em nosso estudo. Resultado semelhante foi observado por Leigh, 1971 que verificou que o sítio primário da ICS foi de trato genitourinário, mas a principal bactéria isolada foi a *Pseudomonas aeruginosa*. Em nosso estudo, esse foi o terceiro agente responsável pela ICS.

Classicamente, a epidemiologia das ICS está relacionada às bactérias Gram-positivas (Wade et al, 1982; Koll, 1993; Corrêa, 2001). A presença de cateteres venosos centrais ou de qualquer outro dispositivo invasivo são os principais fatores de risco para a aquisição de ICS por esses agentes, como foi demonstrado em estudos de Cars, 1997 e Raad et al, 1992.

Ao analisar os episódios de ICS nosocomial pelo projeto SCOPE (The Surveillance and Pneumonia Pathogens of Epidemiologic Importance), programa de vigilância que avalia a freqüência e a resistência antimicrobiana das infecções da corrente sangüinea hospitalares, o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus* coagulase negativo foram os principais patógenos das infecções hospitalares da corrente sangüinea nos Estados Unidos (Wisplinghoff et al, 2004). Entre os Gram-negativos, *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp foram os principais agentes das ICS neste país (Wisplinghoff et al, 2004).

Nos últimos anos há uma incidência maior de ICS por Gram-negativos (Haupt et al, 2001; Ortega et al, 2003). No final da década de 90 até os dias atuais, a ICS por Gram negativos em pacientes transplantados de coração aumentou de 52% a 80% (Husain et al, 2006).

Outro fator que poderia explicar a mudança do perfil epidemiológico nessas populações é a utilização da sulfametoxazol-trimetoprim como profilático em pacientes transplantados de órgãos sólidos, visto que há maior susceptibilidade dos Gram positivos em relação aos Gram negativos (Rodríguez et al, 2006).

Em nosso estudo, a ICS por *Candida* spp não foi muito freqüente. Os fatores habitualmente associados a infecções fúngicas são: os pacientes internados na UTI; presença de cateter venoso central; pacientes com neutropenia grave ou prolongada, submetidos à quimioterapia ou radioterapia; doença do enxerto *versus* hospedeiro; uso de antibiotioticoterapia de largo espectro e submetidos a cirurgia do trato gastro-intestinal (Richardson, 2005). Nos pacientes transplantados pulmonares e hepáticos, as infecções fúngicas invasivas são mais freqüentes. Nesses pacientes é comum a internação na UTI, utilizarem antibioticoterapia de largo espectro e possuírem cateter venoso central e nos transplantes pulmonares a colonização por *Candida* spp ou *Aspergillus* spp é muito comum. Dessa forma, há um maior risco de fungemia (Richardson, 2005; Paterson et al, 2000). Nos transplantados renais, sua incidência não é muito elevada já que esses fatores são reduzidoscom incidência entre 4-20% (Paterson et al, 2000). Em nossa casuística 4 pacientes apresentaram isolamento da *Mycobacterium tuberculosis*, sendo que em três pacientes o sítio primário foi o pulmonar e um urinário, em todos os casos a bacteremia foi tardia. No Brasil, a tuberculose é endemica com incidencia em pacientes transplantado de 2,4%, uma taxa cinco vezes maior do que a prevalência da população geral, que é estimada de 0,5% (Biz et al, 2000).

Na tentativa de encontrarmos fatores associados à ICS, nos primeiros seis meses e após seis meses do transplante, realizamos uma análise de regressão logística múltipla, uma vez que o encontro desses fatores possibilitaria uma intervenção específica.

No presente estudo, a a rejeição aguda favoreceu um maior risco de ICS precoce. Pressupõe-se que a rejeição aguda favoreça o uso de doses adicionais de imunossupressores. Verificou-se, em ambos os períodos, que esse fator é importante para aquisição dessa infecção, sendo esse dado constatado por San Juan et al, 2007.

Paradoxalmente, a melhora da sobrevida dos pacientes associado ao uso dos imunossupressores predispõe à maior aquisição de infecções sendo a principal delas a a infecção do trato urinário e, conseqüentemente a ICS (Diekema et al, 2003; Pelletier et al, 2000). Inversamente, a presença de infecção do trato urinário ou de pielonefrite favorece a ativação de processo inflamatório no enxerto, predispondo a episódios de rejeição que podem ser tanto agudo quanto crônicos, diminuindo, dessa forma, o tempo médio de vida do enxerto (Renoult et al,1994).

Embora não tivéssemos relacionado ICS à rejeição crônica do enxerto, os pacientes que evoluíram com infecção no pós transplante apresentaram menor sobrevida do enxerto, como foi demonstrado por Kamath et al, 2006; Trzeciak et al, 2004; Kutinova et al, 2006. Abbott et al, 2001 comparam os pacientes que evoluíram com sepse em relação aos controles e demonstraram que a sobrevida média do enxerto foi de 9,03 anos ($IC_{95\%}$=7,42-10,63) *versus* 15,73 anos ($IC_{95\%}$=14,77-16,69), respectivamente.

Nos transplantados de rim-pâncreas, os pacientes que apresentaram ICS, a sobrevida do enxerto, em dois anos, foi menor quando comparado aos controles 76,5% *versus* 89,4%, p = 0.036, respectivamente (Berger et al, 2006).

Outro fator relacionado a ICS tanto precoce como tardio é o doador de receptor falecido. Nesses pacientes há um maior risco de rejeição e consequentemente, de imunossupressão como já demonstrava Leigh em 1971 em seu estudo. Embora, haja divergência quanto à importância do doador de receptor falecido como fonte de ICS. Uma causa relacionada são os doadores que apresentam infecção em vigência da doação, sendo possível o risco de transmissão de infecção ao receptor no momento da doação (Freeman et al, 1999; Lumbreras et al, 2001).

Brayman et al, 1992, estudando os pacientes transplantados de doadores falecidos, observaram que esses pacientes tipicamente necessitaram de mais drogas para indução e doses elevadas de imunossupressão, em comparação aos pacientes transplantados de doadores vivos. Notaram também que houve maior índice de rejeição, necessitando doses adicionais de imunossupressores.

Foley et al, 2000, observaram que o risco potencial de ICS entre os pacientes transplantados foi a rejeição e o doador de receptor falecido. Além disso, nesse estudo, outros fatores associados à ICS foram: hemodiálise pré transplante; re-transplante do órgão; indução e infecção local. Esses fatores predisporiam um quadro de inflamação crônica local, favorecendo episódios de rejeição como imunossupressão, mas possibilitando não só o desenvolvimento da infecção do trato urinário mas acarretando a ICS. Também observa-se que os pacientes que apresentam retardo da função renal, no pós transplante apresentam maior risco para rejeição aguda como crônica, assim como pulsos adicionais de imunossupressores que facilitaria novos episódios de infecção (Pallardó et al, 2004).

Ao analisar o índice de Charlson, verificamos que o índice elevado (acima de três) foi associado com maior risco de ICS tardia. Isso provavelmente se deve a pacientes mais graves e suscetíveis a ICS. A presença de doenças relacionadas às variáveis não imunológicas pode se adicionar às complicações do pós-transplante, podendo tais condições predispor a uma maior morbi-letalidade (Gill et al, 2002).

No nosso estudo o cateter duplo J mostrou-se relacionado a ICS apenas no período precoce pois, geralmente esse dispositivo é inserido no momento do transplante e permanece durante os primeiros meses do pós transplante. Outros autores, como Alangaden et al, 2006 e Dantas et al, 2006, verificaram que esse dispositivo esteve relacionado a um maior risco de infecção do trato urinário e, conseqüentemente, a um maior risco de ICS.

No entanto, Sansalone et al, 2005, ao avaliar as complicações urológicas e a incidência de infecção do trato urinário dos pacientes que apresentavam cateter de duplo J, em relação aos controles demonstraram que a taxa de complicação urológica é significativamente menor nos pacientes com duplo J, com similar incidência de infecção do trato urinário.

Resultados semelhantes foram encontrados por Kumar et al, 1998 e Benoit et al, 2005, em que o uso rotineiro do cateter de duplo J não esteve associado ao aumento da infecção do trato urinário sendo um dispositivo que pode prevenir as complicações urológicas.

Por outro lado, Osman et al, 2005 ao analisarem o impacto da inserção do cateter de duplo J, nos pacientes transplantados de doador de receptor vivo, em relação aos controles, verificaram que a taxa de infecção do trato urinário era maior nos pacientes com o cateter ureteral (39,6% *versus* 18%, p=0,02, respectivamente). Desse modo, é controverso que a presença do cateter de duplo J seja associada ao maior número de episódios de infecção do trato urinário. Sendo assim, sua indicação precisa e o seu benefício suplantam o risco de ICS; por outro lado, uma vez inserido, torna-se necessário avaliar o seu tempo de permanência.

Outros estudos demonstram que pacientes, em diálise no pós-transplante, apresentam maior risco de infecção (Pelletier, 2000). Em outras populações de transplantados como os cardíacos, os fatores de risco para o desenvolvimento de ICS foram hemodiálise no pós-transplante, a infecção por CMV e a internação prolongada na UTI (Rodríguez et al, 2006). No presente estudo, na análise univariada, que a diálise no pós transplante é um fator de risco para o desenvolvimento de ICS, não foi notado análise multivariada.

Ao verificar o ¨status¨ sorológico, em nosso estudo, a maioria dos casos apresentavam sorologia IgG positiva para CMV em 88,4% dos casos, não sendo constatado um fator de risco para ICS. Como no Brasil, a maioria da população apresenta sorologia positiva para CMV e o risco de primo infecção após o transplante é menor, diminuindo assim o risco de imunossupressão grave nesses pacientes pois, sabe-se que a imunomodulação viral pode favorecer a infecção fúngica (Rodríguez et al, 2006). Munoz-Price et al, 2004 verificaram que a profilaxia com ganciclovir por mais de 14 dias no pós-transplante hepático, indiretamente, reduziu os episódios de ICS (Maraha et al, 2001). Nesses pacientes, o tempo de internação na UTI é muito maior em comparação aos pacientes transplantados renais, favorecendo a reativação do CMV. Limaye et al, 2008 verificaram que os pacientes internados na UTI apresentaram maior reativação do CMV. Assim, o risco de infecção por CMV seria maior.

É controverso, se outros vírus como o da hepatite B e C, apresentariam efeito imunomodulador como o CMV (Behrooz et al, 2004). Há trabalhos que demonstraram que o vírus da hepatite C é responsável por maior

número de rejeições, de menor sobrevida do enxerto e de maior mortalidade (Broumand et al, 2004). Na tentativa de correlacionarmos a presença da sorologia positiva para hepatite como fator de risco para ICS, verificamos que esse fator de risco não foi presente em nosso estudo.

Além de estudarmos os fatores de risco relacionados à ICS, analisamos os fatores relacionados à mortalidade nos pacientes que desenvolveram ICS. Weinstein et al, 1997, demonstraram um aumento de mortalidade nos pacientes que evoluíram para choque séptico, insuficiência renal crônica não dialítica, presença de comorbidades e terapia antimicrobiana inadequada.

Em relação ao tratamento antimicrobiano inadequado, acredita-se que ocorra maior óbito relacionado à infecção, como demonstrado pelo estudo de Ibrahim et al, 2000, em que a mortalidade hospitalar dos pacientes com ICS, ao receber antibioticoterapia inadequada (61,9%), foi estatisticamente superior àquela em pacientes que receberam terapia antimicrobiana adequada (28,4%), com risco relativo de 2,18, IC 95%, 1,77-2,69; p=0,001. Esse aspecto também foi comprovado em nosso meio por Pereira , 1997, que demonstrou uma diminuição da letalidade de 36% para 27% dos óbitos relacionados às ICS ($p<0,05$), após a adequação do tratamento antimicrobiano baseado, em resultados parciais, com o uso do sistema BACTEC 9240.

No presente estudo, quando analisamos a utilização prévia de antimicrobianos, 61,3% dos pacientes apresentaram ICS. Nesse momento, os antibióticos mais utilizados foram as cefalosporinas (32,7%) e os glicopeptídeos (15,6%). A adequação antimicrobiana, nas primeiras 24 horas do episódio de ICS, foi de 59,8%.

Em nosso estudo, a inadequação antimicrobiana não foi relacionada a maior mortalidade. A utilização mais precoce da antibioticoterapia, o uso de menor número de dispositivos invasivos, a associação de poucas doenças relacionadas, a infecção originária da comunidade com maior susceptibilidade à antibioticoterapia comparada aos pacientes internados em UTI podem ter contribuído para o menor risco de óbito, mesmo em pacientes que, inicialmente, utilizaram antibioticoterapia

inadequada. Na maioria dos casos, houve reajuste da antibioticoterapia em 24 horas, reduzindo, dessa forma, o risco de óbito por terapia antimicrobiana inadequada.

Outros fatores que levam à maior mortalidade são choque séptico e insuficiência respiratória, como demonstraram Mc Henry et al, 1976; verificaram que 47 episódios de pacientes com sepse que evoluíram com insuficiência respiratória tiveram um desfecho clínico desfavorável.

Candel et al, 2005 observaram como outros fatores para maior mortalidade idade maior do que 50 anos, presença de infecção nosocomial e pneumonia. Mesmo com antibiticoterapia adequada, a mortalidade foi elevada.

Em outro estudo, Korvick et al, 1991 analisaram ICS por *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes submetidos a transplante hepático. A taxa de sobrevida foi significativamente menor em pacientes que evoluíram para choque, ventilação mecânica e com a associação de doenças relacionadas.

Embora o índice de Apache II seja utilizado, principalmente nos pacientes hospitalizados na UTI, resolvemos extender sua utilização para pacientes transplantados renais, pois esse índice tem a vantagem de avaliar variáveis fisiológicas, idade e doença crônica, traduzindo-se em gravidade clínica, além de poder ser aplicado em pacientes com ICS e correlacionar o seu maior valor com susceptibilidade ao óbito.

Das variáveis identificadas por regressão logística múltipla, o índice de APACHE II maior do que 20 (OR=18,19), o uso de droga vasoativa e a necessidade de ventilação mecânica foram fatores independentes associados ao óbito, isto é, pacientes que apresentaram gravidade clínica elevada e que desenvolveram disfunção do enxerto apresentaram um maior taxa de mortalidade. Esses dados sugerem que a mortalidade associada à ICS está relacionada a maior gravidade clínica do paciente no momento ou logo após a ICS, como também foi evidenciado por Harbarth et al, em 2002.

De uma forma geral, analisando os fatores de risco de mortalidade nos pacientes transplantados de órgãos sólidos, em comparação à população geral, os fatores relacionados, índice de APACHE II elevado, a idade avançada, a

necessidade de transfusão ou hemodiálise no pós- transplante, a rejeição aguda, a presença de neoplasia ou a necessidade de ventilação mecânica são os fatores importantes para um pior desfecho clínico (Pelletier et al, 2000).

Na avaliação de outros transplantes, como o transplante de pulmão, Husain et al, 2006 verificaram que a alteração cognitiva e a insuficiência respiratória estiveram relacionadas ao óbito.

Apesar desses riscos, os benefícios do transplante renal são claros, embora os episódios de sepse permaneçam elevados. Por essa razão, o desenvolvimento de imunossupressores específicos proporcionará uma imunossupressão mais desejada e a redução dos riscos infecciosos, além de ser a chave para um transplante com menos complicações infecciosas.

De acordo com Palmer et al, 2000 outras formas de reduzirmos os óbitos são o tratamento precoce e o seguimento mais restrito dos pacientes que evoluíram com infecções no trato urinário, além da elaboração e da execução de medidas preventivas em pacientes de alto risco.

Um possível risco de em intervenção é o doador de receptor falecido, pois as complicações no pós-transplante como a rejeição e a infecção estão relacionadas às condições clínicas do doador e o tempo de isquemia do órgão transplantado. Possivelmente, um melhor cuidado do enxerto, no pré-transplante, possa diminuir os episódios de rejeição e diminuir o risco de infecção. Além disso, é importante que o transplantado de doador de receptor falecido seja acompanhado mais de perto pela equipe médica.

Outra estratégia é a rápida retirada da sonda vesical de demora. Tradicionalmente, a sonda vesical é inserida no intraoperatório do transplante e retirada entre o quinto e o décimo dia do pós- operatório. Rabkin et al, 1998 removeram a sonda vesical de demora após 48 horas do pós-transplante, sem prejuízo urológico e com redução da infecção do trato urinário no primeiro mês do pós-transplante. Associado a esse procedimento, a colocação do duplo J deve ser utillizada com mais parcimônia, com necessidade da existência de protocolos específicos de colocação e de retirada.

Por outro lado, esse estudo apresenta algumas limitações. Os fatores relacionados à ICS e à mortalidade foram analisados, retrospectivamente, sem uma correlação direta entre a causa e o efeito. Para avaliarmos os fatores de risco, em outros centros, seria prudente um estudo multicêntrico que analisasse outros hospitais para um melhor consenso dos fatores de risco de morbi-mortalidade. Em relação à estimativa da incidência, entendemos que possa haver algum grau de subestimação, uma vez que os pacientes transplantados em 2006 tiveram um tempo menor de acompanhamento, não sendo possível incluir aqueles que teriam uma ICS num período muito tardio. Entretanto, a média de acompanhamento dos mesmos após o transplante foi de pelo menos 9 meses à partir de 2006 (os pacientes foram identificados em setembro de 2007) e a mediana de ocorrência dos eventos de ICS foi de aproximadamente 8 meses após o transplante. Entendemos também que este viés também está presente nos estudos que nos referenciam na comparação dos dados.

Como o número de pacientes transplantados de neumo sólidos vêm aumentando progressivamente, é importante salientar a necessidade de estudos epidemiológicos que avaliem esse tipo de infecção nos hospitais brasileiros, com a realização de estudos futuros que avaliem os fatores de risco de ICS e mortalidade na população transplantada. Há diversos estudos que abordam esse tema na população de transplantados hematopoiéticos, embora haja escassa literatura no que diz respeito aos transplantes de neumo sólidos.

Sendo assim, nosso trabalho avaliou a importância da ICS nos pacientes transplantados renais e os fatores de risco de desenvolvimento de ICS, conforme o período do pós transplante. Há fatores que estão associados ao desenvolvimento de ICS e que podem ser modificados. Nossa análise teve como principal bactéria isolada das ICS é a *Escherichia coli* cujo sítio de origem foi o trato genito- urinário como mostra a literatura.

Além disso, essa pesquisa permitiu identificar as variáveis que predispõem à ICS e fatores relacionados a mortalidade. O entendimento dessas variáveis podem favorecer a redução de infecções e a diminuição da mortalidade.

# 6. Conclusões

1. Os pacientes transplantados renais de doador de receptor falecido apresentaram maior risco de ICS, o sítio mais freqüente foi o trato urinário;

2. As bactéria mais comumente isoladas foram os Gram negativos sendo a *Escherichia coli* a mais freqüente;

3. Os fatores associados a ICS em ambos os períodos foram semelhantes, exceto a presença de cateter de duplo J na ICS precoce e o índice de "Charlson" na ICS tardia;

4. Os pacientes com maior gravidade clínica apresentaram mortalidade mais elevada.

# 7. Referências Bibliográficas

Abbott KC, Oliver JD, Hypolite I, Lawrence LL, Kirk AD, Ko CW, et al. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the United States. Am J Nephrol 2001;21:120-127.

Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, Elamamm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2006;20: 401-409.

Behrooz B, Monir S H, Maryam S S. Impact of Hepatitis C Virus Infection on Short-Term Outcomes in Renal Transplantation. Exp Clin Transplant. 2004;2:242-245.

Beiguelman, B. Curso prático de Bioestatística, 2ed. São Paulo, Em Bras Genética, 1991, 231p.

Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Bensadoun H, Charpentier B. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation; prospective randomized study. J Urol 1996;156:881-884.

Berger N, Guggenbichler S, Steurer W, Margreiter C, Mayer G, Kafka R, et al. Bloodstream infection following 217 consecutive systemic-enteric drained pancreas transplants. BMC Infect Dis 2006;6:127-136.

Biz E, Pereira CAP, Moura LAR, Sesso R, Vaz MLS, Silva Filho AP et al. The use of cyclosporine modifies the clinical and histoplathological presentation of tuberculosis after renal transplantation. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2000; 42:225-230.

Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985;145:1621-9.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992;101:1644-55.

Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ, Schmidt W, William DP, Sutherland DER et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. Arch Surg 1992; 127: 38-48. Clin Transplant 2004; 2:242-245

Broumand B, Hakemi MS, Sabet MS. Impact of hepatitis C virus infection on short-term outcomes in renal transplantation.Exp Clin Transplant 2004; 2: 242-245.

Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. Transplant Proc 2005;37:4097-4099.

Cars O. Colonization and infection with resistant Gram positive cocci. Drugs 1997;54(suppl 6):4-10.

Chapman TM, Perry CM. Everolimus.Drugs 2004;64:861-872.

Charlson ME, Sax FL, Mackenzie CR, Fields SD, Braham RL, Douglas RGJ. Assesing illness severity: does clinical judgment work? J Chronic Dis 1986; 39:439-452.

Cisneros JT,Herrero C, Canãs E, Reguera JM, Mata M, Gómez Bravo MA. High Mortality related with Staphylococcus aureus bacteremia after liver transplantation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21:385-388.

Clesca P, Dirlando M, Park SI, Garcia R, Ferraz E, Pinheiro Machado PG, et al. Thymoglobulin and rate of infectious complications after transplantation. Transplant Proc 2007; 39:463-464.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) – Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eight informational supplement M2-A8. Wayne, PA, 2005. ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária.http://WWW.anvisa.gov.br/servicosaude/manuais/CLSI.asp.

Corrêa L. Infecções da corrente sangüínea primárias hospitalares por *Staphylococcus* coagulase negativos em pacientes adultos: Fatores de risco associados à letalidade e significado do número de hemoculturas positivas. 2001; 103p. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina. Doutorado.

Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. J Hosp Infect 2006;63:117-123.

Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. J Clin Microbiol 2003;41:3655-3660.

Diekema DJ, Phaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky JB, Jones RN, Beach M. survey of infections due to *Staphylococcus* species: Frequency of I and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific regions for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32(suppl 2): S114-S32.

Digiovine B, Chenoweth C, Watts Charles, Higgins M. The attributable mortality and costs of primary nosocomial blood stream infection s in the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:976-981.

Effie WP, Gary ML,Claudio A,Eric MM, Anajane GS, Paul JM,John AH. Definition of HLA-DQ as a transplantation antigen. Proc Natl Acad Sci U S A 1996;93:15358–15363.

Fagon JY, Chastre J, Novara A, Medioni P, Gilbert C. Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection: the ODIN model. Intensive Care Med 1993;19:137-144.

Fisher SA. Infections complicating solid organ transplantation. Surg Clin North Am 2006;86;1127-1145.

Fishman JA, Rubin RH. Infection in Organ- Transplant Recipients. N Engl J Med 2005;338:1741-1751.

Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med 2007; 357:2601-14.

Foley JM, Paunio M, Lyytikäinen O, Salmela K. Bacteremia among kidney transplant recipients: A case-control study of risk factors and short-term outcomes. Scand J Infect Dis 2000;32:69-73.

Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S, Connor KO, Bradley J, et al. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. Transplant 1999;68:1107-1111.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TC, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16:128-140.

Gill JS, Abichandani R, Kausz AT,Pereira BJG. Mortality after kidney transplant failure: The impact of non-immunologic factors. Kidney Int. 2002;62:1875-1883.

Halloran PF. Drug therapy: immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004;351:2715-2729.

Harbarth S, Ferrière K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. Arch Surg 2002 Dec;137(12):1353-1359

Haupt R, Romannengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E .Incidence of septicemia and invasive mycose in children undergoing treatment for solid tumors:a 12-year experience at a single Italian institution. Eur J Cancer 2001;37:2413-2419.

Hoofnagle JH, Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1997;336: 347-356.

Hosmer, DW & Lemeshow, S. Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1989.

Husain S, Chan KM, Palmer SM, Hadjiiladis D, Humar A, McCurry KR. Bacteremia in lung transplant recipients in the current era. Am J Transplant 2006; 6:3000-3007.

Ianhez LS, Sabbaga E. Infecção pós transplante renal. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo. 1979; 34:84-87.

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118(1):9-11.

Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. *In vitro* antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidiones. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:720-726.

Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. Transplant Infect Dis 2006;8:140-147.

Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* pneumoniae: Risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004;48: 4574-4581.

Karakayali H, Emiroglu R, Sevmis S, Arslan G, Bilgin N, Haberal M. Postoperative surgical complications in renal transplant recipients: one center's experience.Transplant Proc 2001;33(5):2683-4.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmernan JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-29.

Koll BS, Brown AE. The changing epidemiology of infections at cancer hospitals. Clin Infect Dis 1993;17(suppl 2):322-328.

Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33:1845-2378.

Korvick JA, Marsh W, Starzl TE, Yu VL. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients undergoing liver transplantation: An emerging problem. Surgery 1991;109: 62-68.

Kumar A, Kumar R, Bhandari M. Significance of routine JJ stenting in living related transplantation: a prospective randomized study. Transplant Proc 1998;30: 2995-2997.

Kutinova A, Woodward RS, Ricci JF, Brennan DC. The incidence and costs of sepsis and pneumonia before and after renal transplantation in the United States. Am J Transplant 2006;6:129-139.

Laupland KB, Kirkpatrick AW, Church DL, Ross T, Gregson DB. Intensive care unit acquired bloodstream infections in a regional critically ill population. J Hosp Infect 2004;58:137-145.

Leigh DA. Bacteraemia in patients receiving human cadaveric renal transplants. J Clin Path 1971;24:295-299.

Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients.JAMA 2008;4:413-422.

Lumbreras C, Sanz F, González A, Pérez G, Ramos MJ, Aguado JM, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients.Clin Infect Dis 2001;33:722-726.

Maraha B, Bonten H, Van Hoof H, Fiolet H, Buiting AG, Stobeberingh EE. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1 year follow-up. Clin Microbiol Infect 2001;7:619-625.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of sepsis in the United states from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348:1546-1554

McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia – Clinical, laboratory and therapeutic observations. N Engl J Med. 1965;20:137-144.

McClean K, Ktneteman N, Taylor G. Comparative risk of bloodstream infection in organ transplant recipients. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15: 582-584.

McHenry MC,Brawn HE, Popowiak KL, Banowsky LH, Deodhar SD. Septicemia in renal transplant recipients. Urol Clin North Am 1976;3:647-665.

Medina-Pestana JO, Vaz MLS, Park SI. Organ Transplant in Brazil. Transplant Proc 2002;34:441-443.

Moray G, Köseoglu F, Karakayali H, Demirag A, Bilgin N, Haberal M. Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients at our center. Transplant Proc 1999; 31:3205-3206.

Morris PJ. Transplantation-A medical Miracle of the 20 th century. N Engl J Med 2004;351:2678-2680.

Munoz-Price LS, Slifkin M, Ruthazer R, Poutsiaka DD, Hadley S, Freeman R, et al. The clinical impact of ganciclovir prophylaxis on the occurrence of bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. Clin Infect Dis 2004;39:1293-1299.

Nielsen HE, Korsager B. Bacteremia after renal transplantation. Scand J Infect Dis 1977, 9:111-117.

Oh CS, Stratta RJ, Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. Increased infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. Transplant 1988;45:68-73.

Oliveira AG, Dalva MT, Turchi CM,Gomes MBP, JohnsonLAB**.** Bacteremias em pacientes internados em hospital universitário. Em. Assoc. Med. Bras 2007;53:34-38.

Ortega M, Almela M, Marco F, Rovira M, Puig J, Carreras G, et al. Bloodstream isolates from 796 hematopoietic stem cell transplant recipients between 1991-2000. (Abstract K1370). 43 rd Annual Meeting of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 13-17, 2003

Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, Kamal M, Shehab ED. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: Is it worthwhile. Urol 2005;65:867-871.

Pallardó LMM, Sancho AC, Capdevila LP, Franco AE. Acute rejection and late renal transplant failure: Risk factors and prognosis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:i38-i42.

Palmer SM, Alexander BD, Sanders LL, Edwards LJ, Reller LB, Davis RD, et al. Significance of blood stream infection after lung transplantation: Analysis in 176 consecutive patients. Transplant 2000;69:2360-2366.

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, CosimiAB. Strategies to Improve Long-Term Outcomes after RenalTransplantation. N Engl J Med 2002; 346:580-590.

Patel R, Paya CV. Infections in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 1997;10:86-124.

Patterson JE, Peters J, Calhoon JH, Levine S, Anzueto A, Al Abdely, et al.. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 2000;2:22-28.

Pelletier SJ, Crabtree TD,Gleason TG, Raymond DP, Oh CK, Pruett TL, et al. Characteristics of infectious complications associated with mortality after solid organ transplantation. Clin Transplant 2000;14:401-408.

Pereira CAP.Impacto da implementação de métodos automatizados em hemoculturas na evolução clínica de pacientes com infecção da corrente sanguinea. 1997;109p. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina Doutorado..

Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). Antimicrob Agents Chemother 1998;42(7):1762-70.

Pittet D, Li N, Woolson RF, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream neumonia: a 6-year validated population-based model.Clin Infect Dis 1997;24:1068-1078.

Pittet D. Nosocomial bloodstream infections. In: WENZEL, R.P. – Prevention and control of nosocomial infections. 2ª ed. Maryland, Willians & Wilkins 1993; cap.23, p.512-55.

Poghosyan T, Ackerman SJ, Ravenel JG. Infectious complications of solid organ transplantation. Semin Roentgenol 2006;8:11-22.

Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the occurrence of catheter-related coagulase negative staphylococcal bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:215-21.

Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, Richardson KA, Cohen D, Nowygrod R et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. Transpl Proceddings 1998;30:4314-4316.

Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia.Clin Microbiol Rev 1997;10:444-465.

Reis MA, Costa RS, Ferraz AS. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991. J R Soc Med 1995;88:24-27.

Rello J, Jubert P. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1996;23:973-78.

Rello J, Quintana E, Mirelis B, Gurgui M, Net A, Prats G. Polymicrobial bacteremia in critically ill patients. Intensive Care Med 1993;19:22-25.

Renoult E, Aouragh F, Mayeux D, Hestin D, Lataste A, Hubert J, et al. Factors influencing early urinary tract infections in kidney transplant recipients. Transplant proc 1994;26:2056.

Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. Antimicrob Agents Chemother 2005;56 suppl 5:i5-i11.

Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM,Rhoda HC, HandelsmanY et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. Endocr Pract 2007;13: 3-68.

Rodríguez C, Muñoz P, Créixems MR, Yañez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infection among heart transplant recipients. Transplant 2006;81: 384-391.

Sádaba, B. Monitorización y efectos de los inmunosupresores em transplante. Annales 2006;29:207-219.

Sagalowsky AI, Ransler CW, Peters PC, Dickerman RM, Gailiunas P,Helderman JH, et al. Urologic complications in 505 renal transplants with early catheter removal. J Urol 1983;129:929-932.

San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Días- Pedroche C, Medrano FL, Lizasoain M, et al. Inicidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESISTRA study group. Am J Transplant 2007;7:964-971.

Sansalone CV, Maione G, Aseni P, Mangoni I, Soldano S, Minetti E, et al.Advantages of short time ureteric stening for prevention of urological complications in kidney transplantation: an 18-year experience.Transplant Proc 2005; 37:2511-2515.

Scarsi KK, Feinglass JM, Scheetz MH, Postelnick, Bolon MK, Noskin GA. Impact of inactive empiric antimicrobial therapy on inpatient mortality and length of stay. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:3355-3360.

Seifert H, Strate A, Schulze A, Pulverer G. Bacteremia due to *Acinetobacter* species other than *Acinetobacter baumannii*. Infect 1994; 22(60):379-383.

Siegman-Igra Y, Ravona R, Primerman H e Gillardi M. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: an analysis of 123 episodes, with particular emphasis on the effect of antibiotic therapy. Int J Infect Dis 1998;2: 211-5.

Silveira FP, Marcos A, Kwak EJ, Husain S, Shapiro R, Thai N, et al. Bloodstream infections in organ transplant recipients receiving alemtuzumab: no evidence of occurrence of organisms typically associated with profound T cell depletion. J Infect 2006;53:241-247.

Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantation. Infect Dis Clin North Am 2001;15:521-549.

Singh N, Wagner MM, Obman A, Cacciarelli TV, Vera ME, Gayowski T. Bacteremia in liver transplant recipients: shift toward Gram-negative bacteria as predominant pathogens. Liver Transplant 2004;10:844-849.

Spanik S, Krupova I, Trupi J, Kunová A, Novotny J, Mateicka F, Pichnova E, Sulcova M, Sabo A, Jurga L, Krcmery Jr. Bacteremia due to multiresistant Gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. J Infect Chemother 1999;5:180-84.

Spees EK, Ligth JA, Oakes DD, Reinmuth B. Experiences with cadaver renal allograft contamination before transplantation. Br J Surg 1982;69: 482-485.

Splendiani G, Cipriani G, Tisone B, Iorio B, Condo S, Vega A, et al. Infectious complications in renal transplant recipients. Transplant Proc 2005; 37:2497-2499.

Trzeciak S, Sharer R, Piper D, Piper D, Chan T, Kessler C. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant recipients patients admitted from a university-based ED. Am J Emerg Med 2004; 22:530-533.

United States Renal Data System 2007. http:// www.ursds.org/adr.htm.

Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemilogy of Urinary infections in renal transplant recipients. Transplant Proc 2006;38:2414-2415.

Vasquez, EM.Sirolimus: A new agent for prevention of renal allograft rejection. Am J Health Syst Pharm 2000;57:437-451.

Vilella-Bach M, Nuzzi P, Fang Y, Chen J. The FKBP 12-pamamycin-binding domain is required for FKPBP 12-rapamycin-associated protein kinase activity and G1 progression. J Biol Chem 1999;274:4266-4272.

Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, et al. Interleukin-2- receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. N Engl J Med 1998;338:161-165.

Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiemik PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982;97:503-508.

Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, Howard JP, Casewell MW, Williams R. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: an analysis of 284 patients. Hepatology 1995;21:1328-1336.

Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al.The clinical of positive cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. Clin Infect Dis 1997;24:584-602.

West TE, Walshe IJ, Krol CP, Asterdam D. Staphylococcal peritonitis in patients on continuos peritoneal dialysis. J Clin Microbiol 1986;23:809-812.

Wilkinson A. Progress in the clinical application of immunosuppressive drugs in renal transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10:763-70

Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309-317.

# 8. Anexos

**Anexo 1:** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

UNIFESP
PAULISTA
ESCOLA MEDICINA

*Universidade Federal de São Paulo*
*Escola Paulista de Medicina*

*Comitê de Ética em Pesquisa*
*Hospital São Paulo*

São Paulo, 19 de maio de 2006
**CEP 0484/06**

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) MOACYR SILVA JUNIOR
Co-Investigadores: Luis Fernando de Aranha Camargo; Alexandre Rodrigues Marra; Carlos Alberto Pires Pereira; Antonia Maria de Oliveira Machado
Disciplina/Departamento: Doenças Infecciosas e Parasitárias/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL**

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **"Estudo dos aspectos clinico-epidemiológicos e microbiológicos e fatores de risco para infecção da corrente sangüínea em pacientes transplantados renais".**

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Estudo clínico observacional caso e controle.
RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem contato com pacientes - análise de prontuários.
OBJETIVOS: Descrever as características clínicas, epidemiológicas e microbiológicas dos pacientes transplantados renais que apresentaram bacteremia, avaliar os fatores de risco relacionados à aquisição das infecções da corrente sanguínea e à letalidade destas infecções.
RESUMO: O estudo será desenvolvido no Hospital do Rim e Hipertensão e Hospital São Paulo, analisando todos os pacientes transplantados renais quw apresentaram bacteremia no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2006, a fonte de pesquisa será levantamento de prontuários, sendo analisado as comorbidades, os fatores de risco para aquisição da bacteremia. A análise microbiológica e o perfil de sensibilidade das cepas será avaliada e observada se houve adequação da antibioticoterapia no período da bacteremia. Os controles dos casos serão aqueles pacientes sem infecção da corrente sanguínea, vivios, sem clínica de infecção nos últimos 14 dias, em acompanhamento regular no ambulatório, que apresentam idade com diferença não superior a dez anos, tempo de internação durante a mesma semana do transplante e o mesmo tipo de transplante renal (doador cadáver ou vivo) Desta forma será analisado a evolução clínica dos pacientes que apresentam o evento em detrimento aos controles.
FUNDAMENTOS E RACIONAL: estudo de formas diagnósticas.
MATERIAL E MÉTODO: descritos e apresentado os instrumentos para coleta de dados (prontuários e formulários).
TCLE: não se aplica.
DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento específico R$39,00.
CRONOGRAMA: 48 meses.
OBJETIVO ACADÊMICO: Doutorado.

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

UNIFESP PAULISTA ESCOLA MEDICINA

*Universidade Federal de São Paulo*
*Escola Paulista de Medicina*

*Comitê de Ética em Pesquisa*
*Hospital São Paulo*

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **19/05/2007** e **18/05/2008**.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

**Anexo 2:** Formulário do estudo dos pacientes transplantados renais com infecções da corrente sangüínea.

FICHA NÚMERO: □□□□

1. Nome:
2. RG: □ □ □ □ □ □ □ □ □
3. Sexo: □ Masculino □ Feminino
4. Nascimento: □ □ / □ □ / □ □ □ □ 5. Idade: □ □
6. Data de internação hospitalar: □ □ / □ □ / □ □ □ □
7. Data do transplante: □ □ / □ □ / □ □ □ □
8. Peso: □ □ kg
9. Número de transplantes: □ 1 □ 2 □ > 2
10. Pareamento: □ HLA I □ HLA II □ HL AIII
11. UTI: □ Sim □ Não
12. IRAS: □ Sim □ Não

13. Fonte de infecção:
□ primária ou associada a cateter
□ gastrointestinal
□ pulmonar
□ pele
□ urina
□ ferida cirúrgica
□ outras: _____

14. Imunossupressão pré transplante ? Qual ? _____
15. Rejeição aguda (droga para rejeição): □ Sim □ Não
□ OKT3 □ Timoglobulina □ Inibidor de interleucina □ Corticóide
16. Diagnóstico para rejeição: □ Clínico □ Biópsia
17. Terapia de indução: □ Sim □ Não
18. Droga para indução:
□ OKT3 □ Timoglobulina □ Inibidor de interleucina □ Corticóide

19. Imunosupressão (pré- ICS)

| **Droga** | **Tempo (dias-meses-pré ICS)** |
|---|---|
| Micofenolato de mofetil | |
| Ciclosporina | |
| Tacrolimus | |
| Rapamicina | |
| Azatioprina | |
| Prednisona | |
| Prednisolona | |
| OKT3 | |
| Inibididores de interleucina | |
| Inibidores de interferon | |

20. Imunosupressão (no momento da ICS)

| **Droga** | **Tempo (dias-meses-pré ICS)** |
|---|---|
| Micofenolato de mofetil | |
| Ciclosporina | |
| Tacrolimus | |
| Rapamicina | |
| Azatioprina | |
| Prednisona | |
| Prednisolona | |
| OKT3 | |
| Inibididores de interleucina | |
| Inibidores de interferon | |

21. Doador falecido: □ Sim □ Não

22. Diagnóstico na admissão (classificação pelo CID): (assinalar apenas uma)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Doenças infecciosas | | Doenças neurológicas | |
| Doenças hematológicas | | Doenças gastrintestinais | |
| Doenças cardiovasculares | | Doenças genitourinário | |
| Neoplasias | | Outras Qual?_____ | |

23. Diagnóstico prévio ao transplante: _____

24. Patologia que indicou o transplante: _____

25. Número de comorbidades: □ □ □

| | | |
|---|---|---|
| □ Doença cardíaca | □ Colagenose | □ DPOC |
| □ Doença neurológica | □ Diabete melito | □ Infecção de outro local |
| □ Neoplasias | □ Etilismo | □ Hepatopatia |
| □ HIV | □ Uso de drogas EV | □ Outros |

26. Charlson score no momento da ICS: □ □

**Comorbidade:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Infarto do miocárdio | 1 | Hemiplegia | 2 |
| Insuficiência cardíaca Congestiva | 1 | Insuficiência renal crônica moderada ou severa | 2 |
| Doença vascular periférica | 1 | Diabete com dano em órgão alvo | 2 |
| Doença cerebro-vascular | 1 | Tumor maligno | 2 |
| Demência | 1 | Leucemia | 2 |
| Doença neumonia obstrutiva crônica | 1 | Linfoma | 2 |
| Doença do colágeno | 1 | Doença hepática moderada ou severa | 3 |
| Úlcera digestiva | 1 | Tumor sólido metastático | 6 |
| Doença neumoni moderada | 1 | Sida (estágio C) | 6 |

27. Diálise prévia ao transplante □ Sim □ Não

28. Modalidade de diálise □ HD □ peritoneal

29. Diálise pós transplante □ Sim □ Não Tempo □ □ dias

30. Transfusão prévia ao transplante □ Sim □ Não

31. Diabete pré transplante □ Sim □ Não

32. Sorologia CMV Receptor □ IgM □ IgG □ Negativa

33. Sorologia CMV Doador □ IgM □ IgG □ Negativa

34. Uso de ganciclovir prévio a ICS □ Sim □ Não

35. Hepatite C Receptor _____ □□ / □□ / □□

36. Ag HBs Receptor □ Sim

37. Hemocultura colhida: □ Sim □ Não

38. Data da coleta: □ □ / □ □ / □ □ □ □

39. ICS pós transplante: □ 0-180 d □ > 180d

40. Agente: _____

| **ANTIBIOGRAMA:** | **R** | **S** | **I** | **X** |
|---|---|---|---|---|
| Amicacina | | | | |
| Ceftazidima | | | | |
| Gentamicina | | | | |
| Meropenem | | | | |
| Ticarcilina | | | | |
| Cefepime | | | | |
| Ciprofloxacina | | | | |
| Imipenem | | | | |
| Piperacilina-tazobactam | | | | |
| Polimixina | | | | |
| Oxacilina | | | | |
| Gentamicina | | | | |
| Levofloxacina | | | | |
| Linezolida | | | | |
| Targocid | | | | |
| Penicilina | | | | |
| Clindamicina | | | | |
| Sulfa-trimetoprim | | | | |

41. Antibióticos Utilizados Anteriormente (Últimos 15 Dias): □ Sim □ Não

□ Cefalosporina □ Glicopeptídeo □ Carbapenem

□ Quinolona □ Aminoglicosídeo □ Oxacilina

□ Clindamicina □ Flagyl □ Sulfametoxazol/trimetoprim

42. Apache (no momento da ICS) □ □

43. Drogas Vasoativas pós ICS □ Sim □ Não

44. Ventilação mecânica (antes da ICS) □ Sim □ Não

45. Sonda vesical (48 horas antes) □ Sim □ Não

46. Tempo de SVD (48 horas antes) □ < 7 dias □ até 14 dias

47. Presença de duplo J □ Sim □ Não

48. Tipo de anastomose ureteral: _____

49.Fístula urinária (14 dias antes da ICS) □ Sim □ Não

50. Complicação cirúrgica pré ICS:

□ Enxertectomia □ Necrose

□ Trombose do enxerto □ Abscesso intra-cavitário

51. Adequação antimicrobiana (dentro de 24 horas do evento):

□ Adequado □ Inadequado

52. Qual antibiótico antes da ICS:_____

53. Tempo para adequação antimicrobiana

□ 24hs □ 48hs □ 72hs □ 96hs

54. Trocado por: _____

55. Óbito: □ Sim □ Não

56. Data da alta: □ □ /□ □ /□ □ □ □

57. Data do óbito : □ □ /□ □ /□ □ □ □

**Anexo 3:** Artigo submetido

# Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome.

Moacyr Silva Junior, Alexandre Rodrigues Marra, Carlos Alberto Pires Pereira, Luis Fernando Aranha Camargo, Jose Osmar Medina Pestana

***ABSTRACT***

**Background:** Bacteremia is associated with both relevant morbidity and mortality rates after kidney transplantation. However, little is known about the epidemiology, risk factors and clinical outcomes in this patient group. **Methods:** From 1 January 2000 to 31 January 2006, all episodes of bloodstream infection were retrospectively analyzed in a tertiary-teaching Hospital in Sao Paulo, Brazil. The main neumonia of the study were to describe clinical and microbiological aspects, as well as risk factors for both bloodstream infections and mortality form these infections in solid organ transplant patients **Results:** BSI was detected in one hundred and eighty-five patients. The median age was 44.26 years. The median time to BSI after transplantation was 235 days. The average length of hospital stay was 36.64 days. The primary source of infection was the urinary tract (UTI) in 30.3% (56 patients). The most prevalent pathogens were *E. coli in* 30.3% (56 patients) and *K. pneumonia in* 11.4% (21 patients). Risk factors for early-acquired-BSI (first six months after transplantation) were acute rejection [OR=3.69 and $CI_{95}$: 1.36-9.97], followed by ureteral stent use (OR=3.60 and $CI_{95}$:1.50-7.52), and being a recipient of a deceased donor (OR=3,16 e $IC_{95}$: 1,39-7,17, **p=0,001**). For late BSI (after six months), associated risk factors were acute rejection (OR=4.04 and $CI_{95}$: 1.78-9.17), Charlson ≥3 (OR=6.98 and $CI_{95}$: 2.43-20.01), and deceased donor (OR= 3.37 and $CI_{95}$: 1.73-6.55). Risk factors related to 30-day-mortality were APACHE II ≥ 20 (OR 6.39; (CI) 2.07-19.73), shock (OR 9.87; (CI) 2.95-32.94) and respiratory failure (OR 7.66; (CI) 2.56-22.87). **Conclusions:** Bloodstream infections are the most frequently secondary from UTIs, with an increased frequency of Gram-negative bacilli instead of Gram-positive bacteria. Severity of disease was the main determinant of 30-day-mortality after bloodstream infection and based on the knowledge of risk factors, some interventions are suggested for reduction in the rate of BSI after kidney transplantation.

**Key words**: BSI, kidney transplant, risk factors, mortality

***INTRODUCTION***

In the United States, infection is the second leading cause of death in renal transplant recipients, after cardiovascular disease. Also, recipients had over 40 times the annual rate of sepsis compared to the general population .[1,2]

Although infection is a leading cause of death in kidney transplant,[3] very little is known about the incidence, epidemiology, and clinical significance of bloodstream infections in this population. Bloodstream infection (BSI) is a well recognized problem after solid-organ transplantation and has been associated with graft-loss and increased mortality. [4]

BSI affects 19-35% of liver transplant patients, 5% of kidney recipients, 25% of lung transplant patients, and 10% of heart transplant patients. [4]

Previous studies have suggested that bloodstream infections frequently occur in other solid-organ transplant recipients, especially liver allograft recipients, and are associated with deceased donor, acute rejection, diabetes mellitus and hemodialysis prior to transplant.[5,6] However, very few studies in the literature analyzed BSI infections in kidney transplant patients.[4] In addition, most studies report the whole spectrum of infection in transplant patients and not specifically BSI. [4] The aim of this analysis was to study the epidemiology, etiology, demographic characteristics, risk factors and outcome of BSI in kidney transplantation.

***METHODS***

We retrospectively reviewed a cohort of kidney transplant patients diagnosed with BSI from 2000 to 2006 in two teaching hospitals. We stratified the study in early and late periods after transplantation, respectively, the first six months and beyond. A cohort study was used to assess available risk factors for mortality. For each patient (case) with BSI, one matched control without BSI was selected based on similar age (less than 10 years) and the same transplantation period. The variables analyzed were: gender, age, underlying kidney disease, type of last dialysis, transfusion, induction, type of immunosuppression (cyclosporine, azathioprine, mycophenolate mofetil, tacrolimus, rapamicine and prednisone), origin of the allograft (living or deceased donor), human leukocyte antigen (HLA) types, number of previous transplantations, acute rejection, treatment of acute rejection, donor and recipient cytomegalovirus (CMV) status, Charlson score, Apache II score, hepatitis B and C virus serology (recipient only), total length of hospitalization, admission diagnoses utilizing ICD10 (International Code of Diseases) , use of a ureteral stent, type of ureteral implantation, mechanical ventilation, central venous catheter, shock and outcome.

To evaluate risk factors for mortality, we analyzed data regarding 30-day-mortality for all causes. A nested case control study was employed.

*Setting*

This study was conducted at UNIFESP (Universidade Federal de São Paulo), where the world's largest active kidney transplant center is located, comprising the Kidney and Hypertension Hospital and Sao Paulo Hospital, both units dedicated to kidney transplantation and related procedures.

The transplant procedures followed classical techniques, the use of a ureteral stent being decided by the surgical team, and the bladder catheter being routinely removed on day 4. Antibiotic prophylaxis included 1g cephalotin on induction of anesthesia and another 1g postoperatively each 4h for two days, followed by prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole for six months. Acute allograft rejection was diagnosed through biopsy or based on clinical criteria. Episodes of rejection were initially managed with methylprednisolone and, in case of steroid resistance, with monoclonal or polyclonal T-cell antibodies.

The use of thymoglobulin has been restricted to highly sensitized patients (panel reactivity antibodies > 50%) and patients with high probability of experiencing delayed graft function.

***Definitions***

*Demographics*

The primary diagnosis was defined according to the International Classification of Diseases, 10$^{th}$ Revision. Comorbidities were rated according to the score proposed by Charlson et al.[7] The severity of the patients' condition was measured with the APACHE II score.[8] CMV infection was defined by the isolation of the virus or detection of antigenemia. CMV disease was determined by the presence of signs or symptoms attributable to this microorganism, including viral syndrome and CMV focal disease.

*Blood culture*

For each blood culture, 20 ml of blood were drawn under sterile conditions and injected into Bactec Aerobic/F bottle and blood culture bottle for recovery of fungi and mycobacteria, the BACTEC Myco/F Lytic bottle of the Bactec 9240 (Becton Dickinson Diagnostic Instruments Systems, Sparks, MD) blood culture system. Isolates were identified through standard microbiological tests.[9]

BSI was considered significant according to the CDC criteria.[10] A symptomatic BSI was considered upon the isolation of a pathogenic microorganism (other than skin contaminants

such as diphteroids, *Bacillus* spp, or coagulase-negative *Staphylococcus*) in one culture in the presence of signs of infection (chills, fever, hypotension), or isolation of the contaminant in two consecutive cultures, with signs of infection. Culture specimens were obtained when clinically indicated, and no surveillance was routinely performed. [10] BSI was considered community-acquired if the first positive blood culture specimen was taken in outpatients or within the first 48 hours after admission. [10] After this period, the infection was considered healthcare associated infections (HAIs), according to the Center for Disease Control and Prevention guidelines.[10] The source of the BSI was considered documented if there were focal signs or symptoms of infection and/or the same microorganism was isolated from blood and the infected site.[10] In the absence of a recognized source, BSI was classified as catheter associated. [10]

Adequate empirical antimicrobial treatment was defined as therapy administered within 24 h of sampling for blood culture and including any antimicrobial agent to which the organism was susceptible. [11]

*Outcomes*

At the onset of BSI, the clinical condition of each patient was classified as systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, or septic shock.[10] SIRS was defined as two or more of the following: (i) temperature of > 38°C or < 36°C, (ii) heart rate of < 90 beats per minute, (iii) respiratory rate of >20 breaths per minute or partial arterial CO2 pressure of <32 mm Hg, or (iv) white blood cell count of $>12x10^9$/liter or $< 4 x10^9$/liter or the presence of more than 10% immature neutrophils. Severe sepsis was defined as organ dysfunction, hypotension, or systemic manifestations of hypoperfusion.[11] Septic shock was defined as sepsis associated with hypotension unresponsive to intravenous fluid challenge or the need for treatment with a vasopressor agent.[11] The maximal inflammatory response was defined as severe sepsis, septic shock, or death.

All the patients with BSI after transplant were followed up for fatal outcomes to identify mortality risk factors.

***Statistical Analysis***

Sequential uni- and multivariate analyses were performed to compare the characteristics of controls and cases after transplantation and identify the risk factors for BSI and mortality. Continuous variables were compared by using the Student *t* test for normally distributed variables and the Mann-Whitney U test for non normally distributed variables. Differences in

proportions were compared by a chi-square test or Fisher's exact test, when appropriate. Mean values _1 standard deviation were reported. Alpha was set equal to 0.05, and all tests of significance were two tailed. When collinearity was identified between two variables in a correlation matrix, the one with the greatest clinical relevance associated with mortality was included in the multivariate analysis. Odds ratios (Ors) with 95% confidence intervals (Cis) were calculated for all variables. Variables found to be significant by univariate analysis were then entered into a multivariate model. All statistical analyses were done by using the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS, Inc., Chicago, IL, version 16.0).

***RESULTS***

The number of transplant procedures performed at the Kidney and Hypertension Hospital and at the Hospital Sao Paulo in this period was 3,536 and 195, respectively. A total of 185 patients with clinically significant episodes of BSI were identified during the study period and 15 episodes of pseudo-bacteremia (contaminants) were recorded. BSI occurred in 4.11% of all kidney transplant recipients in this period. (Table 1).

The median time for the occurrence of BSI after transplantation was 235 days, with 62% of all causes occurring after six months of transplantation. The primary source of infection was the urinary tract in 30.3% of all patients and the 30-day-mortality rate was 24.3%.

***Microbiology***

*Escherichia coli* was the most common agent causing post-transplant BSI, occurring in 56 (30.3%) episodes, followed by K*lebsiella neumonia* in 21 (11.4%), *Enterobacter aerogenes* in 19 (10.3%) and *Pseudomonas aeruginosa* in 17 (9.2%). Coagulase negative *Staphylococcus* was the most common Gram-positive agent in post-transplant BSI, occurring in 12 (6.5%) patients while *Staphylococcus aureus* was present in 11 (5.9%) patients. *Candida albicans* was the most prevalent cause of fungal BSI, occurring in 5 (2.7%) patients (Table 2).

***Epidemiology***

*Risk factors associated with BSI*

Analyzing the two time points of BSI (early and late) through multivariate analysis, the risk factors for BSI in the early period were acute rejection (OR=3.69 and $CI_{95}$: 1.36-9.97, p=0.03), followed by ureteral stent (OR=3.60 and $CI_{95}$: 1.50-7.52, p=0.002) and being a receptor of

a deceased donor (OR=3.16 and $CI_{95}$: 1.39-7.17, p=0.001). For late BSI, related factors were acute rejection (OR=4.04 and $CI_{95}$: 1.78-9.17, p=0.001), Charlson Score ≥3 (OR=6.98 and $CI_{95}$: 2.43-20.01, p=0.01), and deceased donor (OR= 3.37 and $CI_{95}$: 1.73-6.55, p=0.001). See Tables 3 and 4.

***Outcomes***

The following covariates were considered in the univariate analysis: the presence of two or more comorbidities, ureteral stent, APACHE II ≥ 20, ICU hospitalization, acute rejection, deceased donor, shock, respiratory failure and inadequate antibiotic therapy. In the multivariate analysis, the risk factors related to mortality were APACHE II ≥ 20 (OR 6.39; $CI_{95}$: 2.07-19.73, *p*=0.001), presence of shock at diagnosis (OR 9.87; $CI_{95:}$ 2.95-32.94, *p*=0.001) and respiratory failure (OR 7.66; $CI_{95:}$2.56-22.87, p=0,001). See Table 5.

***DISCUSSION***

BSI remain an important cause of morbidity and mortality after solid-organ transplantation.[12] Septic shock is the most severe complication in the context of BSI, worsening the prognosis of the infection.[13] Case-fatality from BSI sepsis causing organ dysfunction is still high, ranging form 25%-50%.[13]

Our study includes the largest series of BSI episodes in kidney transplant patients, with an observed incidence of BSI of 6.85% in the study period. In their series, Mc Clean et al, [6] described an incidence rate of BSI of 11%, Alangaden et al,[2] found a 6% rate, and Silveira et al,[14] described a 7.6% incidence. Other solid-organ transplants have significantly higher BSI rates, being 10% in heart, 28% in liver and 25% in lung transplantation.[4] In these other transplant setting, the surgical procedure is more complex, leading to the need for invasive procedures and longer periods of ICU stay, favoring the occurrence of all healthcare-associated infections (HAI)s, including BSI.

The number of BSI episodes is higher after the first six months post-transplantation. [15] Enhanced immunosuppressant therapy in this period and late occurring UTI are the major explanations. [16]

We have shown that BSI was associated to UTI in 32.1% of the cases, as other authors have disclosed . Major factors associated with this source of infection are the transplanted organ itself, diabetes mellitus, bladder catheter, local anatomic changes and immunossupression.[2] In kidney transplant patients, UTI neumo in 35% to 79% in different series and approximately 60% of episodes of BSI were associated to the urinary tract.[2,5,15] In most cases, the most common

source of BSI reflects the most common site of infection after transplantation.[4] Likewise, the most common source of BSI in liver transplant recipients is the gastrointestinal and biliary tract. [4] As previously described, bacterial pneumonia is the most common infectious complication reported after lung and heart transplantation. [4]Intravascular catheters were also recognized as an important potential source of infection in our series, consistent with reports of other solid-organ transplant recipients. [17] In kidney transplant patients, catheter-related infection is not common early after transplantation, since the use of these devices is not the rule, considering the low risk related to the neumoni procedure. Most cathteter related BSI infections occur during hospitalization for other causes, mainly during ICU stay.

Our results showed Gram-negative pathogens as responsible for most cases of BSI in kidney transplant recipients, which is consistent with several recent reports that describe *Escherichia coli* as a common cause of bloodstream infection.[14,15] In addition, *Klebsiella pneumonia* emerged as an important pathogen causing BSI in our study. A similar finding was reported by Leigh, [18] who identified the genitourinary tract as the primary site of BSI, whereas the most important pathogen isolated was *Pseudomonas aeruginosa*. In our study, this was the fourth more frequent cause of BSI.

Regarding risk factors for BSI, a deceased donor was disclosed as being independently associated. As has been shown by other authors[21], these patients typically require enhanced immunosuppression, as compared to recipients of living donors transplants.

The presence of a ureteral stent as a cause of UTI and BSI is a matter of controversy, since the stent is usually considered as providing protection of the urinary anasthomosis in the early postoperative period, when the incidence of complications is the highest.[22] On the other hand, studies have demonstrated that ureteral catheters increase the risk of UTI in both immunosuppressed and non-immunosuppressed patients [23,24]

When we evaluated the Charlson score, we found that patients with a high score have an increased risk of BSI as compared to those with other risk factors for late BSI. The presence of comorbidities related to non-immunological variables may add to post-transplant complications, predisposing the patients to higher morbidity and mortality rates.[25]

BSI is considered one of the most important causes of mortality: 33% in heart, 24% in liver, and 11% in kidney recipients.[12] In heart transplant patients, BSI was associated with high lethality, mainly in the case of pneumonia or polymicrobial infections. [26] Another study, conducted in lung transplant recipients, demonstrates that BSI was strongly associated with post-transplant death.[14].

In transplant recipients, progression to septic shock and respiratory failure is related to higher mortality rates. In the report from Mc Henry et al,[27] 47 episodes of sepsis progressing to

respiratory failure had the worst clinical outcomes. We assessed the factors related to fatal outcomes in patients who developed bloodstream infection in our kidney transplant series.

Despite adequate empiric antibiotic therapy, mortality remained high. Previous reports suggest that inappropriate antibiotic therapy is an independent risk factor for death in patients with BSI.[4,15] In our analysis, we did not find an evident correlation between the adequate use of antimicrobial therapy and the risk of mortality. Probably, an earlier adjustment of antimicrobial therapy, associated with clinically less severe cases, since many patients were not in the ICU, may have contributed to lower mortality rates and with the absence of a strict correlation of antibiotic adequacy and 30-day-mortality.

As for the variables identified through multiple logistic regression, an APACHE II score $\geq$ 20, the use of vasopressor agents and the need for mechanical ventilation were independent factors associated with death. That means patients with a more severe clinical condition progressing to organ dysfunction presented higher risk of death. ICU hospitalization has not been pointed out as a death-related factor.

When we analyze other sets of transplant, such as lung transplantation, Husain et al,[19] found that cognitive changes and respiratory failure were related to a fatal outcome in bacteremic patients.

In conclusion, our study demonstrated the importance of BSI after kidney transplantation. There are several factors identified as being associated with the development of BSI. Our analysis provides detailed knowledge of the specific pathogens responsible for post-transplant BSI and may be used to define specific strategies to minimize the risk. One proposal could be the development of guidelines for removal of the ureteral stent or a stricter follow-up of those patients with severe immunosuppression, a cause of progression to BSI. It is also worthwhile mentioning the need to reduce transplantation of suboptimal or "marginal" organs, which put the receptor at higher risk of rejection and infection.

Therefore, the development of more specific immune management strategies to prevent allograft rejection should remain a priority for the transplant community. The continued predominance of urinary tract infection as the etiology of septicemia in renal transplant recipients, despite more than a decade of routine antibiotic prophylaxis after transplant and improved surgical techniques, should spur a new look at general measures for prevention of urinary tract infections, particularly in the high-risk groups identified.[17] Understanding these variables will help prioritize resources and plan for strategies to decrease BSI-related mortality.[28]

**Table 1:** Demographics and clinical characteristics of 185 bacteremic kidney transplant patients.

| Variable | N (185) | Percentage |
|---|---|---|
| **Mean y range age (years)** | 44.26 (19-75) | |
| **Median time to BSI (days)** | 235 | |
| **Mean y range length of hospitalization (days)** | 36.64 (8-696) | |
| **Gender** | | |
| Male | 108 | 48.6 |
| **HLA I** | 13 | 7.0 |
| **HLA II** | 70 | 37.8 |
| **HLA III** | 16 | 8.6 |
| Deceased donors | 86 | 46.5 |
| **ICU** | 20 | 10.8 |
| **HAIs** | 66 | 35.7 |
| **Source** | | |
| Urinary tract | 70 | 37.8 |
| Intravascular catheters | 34 | 18.4 |
| Pneumonia | 22 | 11.9 |
| Gastrointestinal | 21 | 11.4 |
| Surgical Site Infections | 11 | 5.9 |
| Others | 27 | 14.6 |
| **Pretransplant dialysis** | 168 | 90.8 |
| Hemodyalisis | 153 | 82.7 |
| Peritoneal | 15 | 8.1 |
| **Transfusion** | 97 | 52.4 |
| **CMV receptor** | | |
| IgG + | 159 | 85.9 |
| **CMV donor** | | |
| IgG + | 163 | 88.1 |
| **CMV disease** | 24 | 13.0 |
| **Hepatitis C receptor** | 23 | 12.4 |
| **Hepatitis B receptor** | 5 | 2.7 |
| **Induction** | 33 | 17.8 |
| Thymoglobulin | 22 | 66.6 |
| Others | 11 | 33.4 |
| **Rejection** | 48 | 25.9 |
| Methylprednisolone | 36 | 93.5 |
| Others | 12 | 6.5 |
| **Immunosupressor** | | |
| Prednisone | 181 | 97.8 |
| Cyclosporine | 124 | 67.0 |
| Azathioprine | 104 | 56.2 |
| Mycophenolate mofetil | 41 | 22.2 |
| Tacrolimus | 39 | 21.1 |
| Sirolimus | 6 | 3.2 |

| | | |
|---|---|---|
| **Bladder anastomosis** | | |
| Gregoir | 143 | 77.3 |
| Politano | 25 | 13.5 |
| Other | 17 | 9.2 |
| **Ureteral stent** | 48 | 25.9 |
| **Charlson score** | | |
| ≥ 3 | 47 | 25.4 |
| **APACHE II score** | | |
| ≥ 20 | 34 | 18.4 |
| **Adequate antibiotic therapy** | 124 | 62.3 |
| **Shock** | 31 | 16.8 |
| **Respiratory failure** | 35 | 18.9 |

HLA: Human Leukocyte Antigen; ICU: Intesive Care Unit;
HAIs: Healthcare associated infections; CMV: cytomegalovirus

**Table 2:** Main agents isolated in solid-organ transplant patients with BSI

| **Agents** | **Total** (N) | **Percentage** |
|---|---|---|
| **Gram negative** | **131** | **71.0** |
| *Escherichia coli* | 56 | 30.3 |
| *Klebsiella pneumoniae* | 21 | 11.4 |
| *Enterobacter aerogenes* | 19 | 10.3 |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 17 | 9.2 |
| *Acinetobacter baumannii* | 7 | 3.8 |
| *Serratia marcescens* | 4 | 2.2 |
| *Salmonella* spp | 2 | 1.1 |
| *Providencia* spp | 2 | 1.1 |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | 2 | 1.1 |
| *Citrobacter* spp | 1 | 0.5 |
| **Gram positive** | **43** | **23.1** |
| Coagulase negative *Staphylococcus* | 12 | 6.5 |
| *Staphylococcus aureus* | 11 | 5.9 |
| *Enterococcus* spp | 11 | 5.9 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 3 | 1.6 |
| *Listeria monocytogenes* | 1 | 0.5 |
| *Streptococcus viridans* | 1 | 0.5 |
| ***Mycobacterium tuberculosis*** | **4** | **2.2** |
| **Fungal** | **11** | **5.9** |
| *Candida albicans* | 5 | 2.7 |
| *Cryptococcus neoformans* | 3 | 1.6 |
| *Candida tropicalis* | 1 | 0.5 |
| *Candida parapsilosis* | 1 | 0.5 |
| *Candida krusei* | 1 | 0.5 |

**Table 3:** Univariate and multivariate analyses of risk factors for early BSI, in transplants between January 2000 and January 2006.

| Variables | < 6 months | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Case | | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
| | Cases 70(%) | Controls 70(%) | OR ($CI_{95}$) | *p* | OR ($CI_{95}$) | *p* |
| **Demographic characteristics** | | | | | | |
| Male (%) | 44 (62.9) | 41 (58.6) | 1.19 (0.60-2.36) | 0.60 | | |
| Order of transplant (1st) | 67 (95.7) | 70 (100) | 0.48 (0.41-0.58) | 0.08 | | |
| **Underlying conditions** | | | | | | |
| Acute rejection | 18 (25.7) | 6 (8.6) | **3.69 (1.36-9.97)** | **0.007** | 3.69 (1.36-9.97) | **0.03** |
| Induction | 15 (21.4) | 8 (11.4) | 2.11 (0.83-5.36) | 0.17 | | |
| Urinary leaks | 3 (4.3) | - | 0.48 (0.41-058) | 0.08 | | |
| Ureteral stent | 27 (38.6) | 11 (15.7) | **3.36 (1.50-7.52)** | **0.002** | 3.60 (1.50-7.52) | **0.002** |
| Deceased donor | 36 (51.4) | 13 (18.6) | **4.64 (2.16-9.96)** | **0.001** | 3.16 (1.39-7.17) | **0.001** |
| Pre-transplant diabetes mellitus | 1 (1.4) | 1 (1.4) | 1.00 (0.06-16.31) | 1.00 | | |
| Pre-transplant dialysis | 63 (90.0) | 66 (94.3) | 0.54 (0.15-1.95) | 0.34 | | |
| CMV infection | 14 (20.0) | 7 (10) | 2.25 (0.84-5.97) | 0.09 | | |
| Hepatitis C receptor | 6 (8.6) | 5 (7.1) | 1.21 (0.35-4.19) | 0.75 | | |
| Hepatitis B receptor | 1 (1.4) | 3 (4.3) | 0.32 (0.03-3.19) | 0.31 | | |
| **Related conditions Clinical course** | | | | | | |
| Charlson score ≥ 3 | 14 (20.0) | 6 (8.6) | 2.66 (0.96-7.40) | 0.05 | | |
| Post-transplant dialysis | 30 (42.9) | 17 (24.3) | 2.33 (1.13-4.81) | 0.02 | 1.02 (0.98-1.06) | 0.26 |

CMV: cytomegalovirus

**Table 4:** Univariate and multivariate analyses of risk factors for late BSI, in transplants between January 2000 and January 2006.

| Variables | > 6 months | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Case | | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
| | Cases 115(%) | Controls 115(%) | OR ($CI_{95}$) | *p* | OR ($CI_{95}$) | *p* |
| **Demographic characteristics** | | | | | | |
| Male (%) | 64 (55.7) | 73 (63.5) | 0.72 (0.42-1.22) | 0.22 | | |
| Order of transplant (1st) | 110 (95.7) | 112 (97.4) | 1.69 (0.39-7.27) | 0.47 | | |
| **Underlying conditions** | | | | | | |
| Acute rejection | 30 (26.1) | 10 (8.7) | **3.70 (1.71-8.00)** | **0.001** | 4.04 (1.78-9.17) | **0.001** |
| Induction | 18 (15.7) | 11 (9.6) | 1.75 (0.78-3.90) | 0.16 | | |
| Urinary leaks | 1 (0.9) | 1 (0.9) | 1.00 (0.06-16.18) | 1.00 | | |
| Ureteral stent | 21 (18.3) | 17 (14.8) | 1.28 (0.64-2.59) | 0.47 | | |
| Deceased donor | 50 (43.5) | 19 (16.5) | **3.88 (2.10-7.18)** | **0.001** | 3.37 (1.73-6.55) | **0.001** |
| Pre-transplant diabetes mellitus | 6 (5.2) | 3 (2.6) | 2.05 (0.50-8.42) | 0.30 | | |
| Pre-transplant dialysis | 105 (91.3) | 110 (95.7) | 0.47 (015-1.44) | 0.18 | | |
| CMV infection | 10 (8.7) | 8 (7.0) | 1.27 (0.48-3.35) | 0.62 | | |
| Hepatitis C receptor | 17 (14.8) | 11 (9.6) | 1.64 (0.73-3.67) | 0.22 | | |
| Hepatitis B receptor | 4 (3.5) | 3 (2.6) | 1.34 (0.29-6.15) | 0.70 | | |
| **Related conditions Clinical course** | | | | | | |
| Charlson score ≥ 3 | 33 (28.7) | 6 (5.2) | **7.31 (2.92-18.26)** | **0.001** | 6.98 (2.43-20.01) | **0.001** |
| Post-transplant dialysis | 30 (60.0) | 20 (40) | 1.67 (0.88-3.17) | 0.11 | | |

CMV: cytomegalovirus

**Table 5:** Univariate and multivariate analyses of risk factors for death (30-day-mortality), in transplant recipients with BSI between January 2000 and January 2006.

| Variables | Case (185) | | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Death 45 (%)** | **Survive 140 (%)** | **OR ($CI_{95}$)** | ***p*** | **OR ($CI_{95}$)** | ***p*** |
| Male (%) | 27 (25.0) | 81 (75.0) | 0.70 (0.23- 2.05) | 0.56 | | |
| Charlson ≥3 | 15 (31.9) | 32 (68.1) | 2.22 (0.64-7.83) | 0.19 | | |
| APACHE II ≥ 20 | 25 (73.5) | **9 (26.5)** | 18.19 **(7.43-44.54)** | **0.001** | 6.39 (2.07-19.73) | **0.001** |
| ICU | 11 (55.0) | 9 (45.0) | 4.70 (1.80-12.27) | 0.002 | 0.62 (0.15-3.02) | 0.68 |
| HAIs | 21 (31.8) | 45 (68.2) | 1.84 (0.93-3.66) | 0.003 | | |
| Acute rejection | 15 (31.3) | 33 (68.8) | 5.00 (1.01-24.27) | 0.13 | | |
| Induction | 5 (15.2) | 28 (84.8) | 2.62 (0.28-23.95) | 0.37 | | |
| Deceased donor | 26 (30.2) | 60 (69.8) | 1.82 (0.92-3.60) | 0.08 | | |
| Post-transplant dialysis | 17 (28.3) | 43 (71.7) | 1.11 (0.41-3.02) | 0.83 | | |
| Pre-transplant dialysis | 40 (23.8) | 128 (76.2) | 0.75 (0.24-2.25) | 0.60 | | |
| CMV infection | 7 (29.2) | 17 (70.8) | 1.33 (0.51-3.45) | 0.55 | | |
| Shock | 25 (80.6) | **6 (19.4)** | 27.91 **(10.19-76.44)** | **0.0001** | 9.87 (2.95-32.94) | **0.001** |
| Respiratory failure | 25 (71.4) | **10 (28.6)** | 16.25 **(6.79-38.84)** | **0.0001** | 7.66 (2.56-22.87) | **0.001** |
| Ureteral stent | 9 (18.8) | 39 (81.3) | 0.53 (0.16-1.70) | 0.28 | | |
| Post-transplant diabetes | 17 (28.3) | 43 (71.7) | 0.95 (0.51-1.75) | 0.87 | | |
| Inadequate antimicrobial therapy | 21 (29.2) | 51 (70.8) | 1.93 (1.47-2.56) | 0.01 | 0.20 (0.69-5.39) | 0.2 |

ICU: Intensive Care Unit; HAIs: Healthcare associated infections; CMV: cytomegalovirus

## *REFERENCES*


1. Abbott KC, Oliver JD, Hypolite I, Lawrence LL, Kirk AD, Ko CW, et al. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the United States. *Am J Nephrol* 2001; 21:120-127.
2. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, Elamamm JM, et Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20: 401-409.
3. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007 Dec 20; 357:2601-14.
4. Palmer SM, Alexander BD, Sanders LL, Edwards LJ, Reller LB, Davis RD, et al. Significance of blood stream infection after lung transplantation: analysis in 176 consecutive patients. *Transplant* 2000; 69: 2360-2366.
5. Foley JM, Paunio M, Lyytikäinen O, Salmela K. Bacteremia among kidney transplant recipients: A case-control study of risk factors and short-term outcomes. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:69-73.6.
6. McClean K, Ktneteman N, Taylor G. Comparative risk of bloodstream infection in organ transplant recipients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15: 582-584.8.
7. Charlson ME, Sax FL, Mackenzie CR, Fields SD, Braham RL, Douglas RGJ. Assesing illness severity: does clinical judgment work? *J Chronic Dis* 1986; 39:439-452.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmernan JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) - Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eight informational supplement M2-A8. Wayne, PA, 2005.
10. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al.. The clinical of positive cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24:584-602.
11. Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1845-2378.
12. Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, et al. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 4097-4099
13. Harbarth S, Ferrière K, Hugonnet S, Ricou B, Suter P, Pittet D. Epidemiology and prognostic determinants of bloodstream infections in surgical intensive care. *Arch Surg* 2002 Dec;137(12):1353-9.
14. Silveira FP, Marcos A, Kwak EJ, Husain S, Shapiro R, Thai N, et al. Bloodstream infections in organ transplant recipients receiving alemtuzumab: no evidence of occurrence of organisms typically associated with profound T cell depletion. *J Infect* 2006; 53: 241-247.

15. Dantas SRPE, Kuboyama RH, Mazzali M, Moretti ML. Nosocomial infections in renal transplant patients: risk factors and treatment implications associated with urinary tract and surgical site infections. *J Hosp Infect* 2006; 63: 117-123.

16. Clesca P, Dirlando M, Park SI, Garcia R, Ferraz E, Pinheiro Machado PG, et al. Thymoglobulin and rate of infectious complications after transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 463-464.

17. Singh N, Wagner MM, Obman A, Cacciarelli TV, Vera ME, Gayowski T. Bacteremias in liver transplant recipients: shift toward Gram-negative bacteria as predominant pathogens. *Liver Transplant* 2004; 10:844-849.

18. Leigh DA. Bacteraemia in patients receiving human cadaveric renal transplants. *J Clin Path* 1971; 24: 295-299.

19. Husain S, Chan KM, Palmer SM, Hadjiiliadis D, Humar A, McCurry KR, et al. Bacteremia in lung transplant recipients in the current era. *Am J Transplant* 2006; 6:3000-3007.

20. Lumbreras C, Sanz F, González A, Pérez G, Ramos MJ, Aguado JM, et al. Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 722-726.

21. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ, Schmidt W, William DP, Sutherland DER et al. Analysis of infectious complications occurring after solid-organ transplantation. *Arch Surg* 1992; 127: 38-48.

22. Sansalone CV, Maione G, Aseni P, Mangoni I, Soldano S, Minetti E, et al.Advantages of short time ureteric stening for prevention of urological complications in kidney transplantation: an 18-year experience. *Transplant Proc* 2005; 37:2511-2515.

23. Rabkin DG, Stifelman MD, Birkhoff J, Richardson KA, Cohen D, Nowygrod R et al. Early catheter removal decreases incidence of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transpl Proc* 1998; 30:4314-4316.

24. Osman Y, Ali-El-Dein B, Shokeir AA, Kamal M, Shehab ED. Routine insertion of ureteral stent in live-donor renal transplantation: Is it worthwhile. *Urol* 2005;65:867-871.

25. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT,Pereira BJG. Mortality after kidney transplant failure: The impact of non-immunologic factors. *Kidney Int* 2002; 62:1875-1883.

26. Rodríguez C, Muñoz P, Créixems MR, Yañez JF, Palomo J, Bouza E. Bloodstream infection among heart transplant recipients. *Transplant* 2006; 81: 384-391.

27. McHenry MC,Brawn HE, Popowiak KL, Banowsky LH, Deodhar SD. Septicemia in renal transplant recipients. *Urol Clin North Am*1976;3: 647-665.

28. Diekema DJ, Beekmann SE, Chapin KC, Morel KA, Munson E, Doern GV. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 3655-3660.

# Abstract

**Objectives:** To evaluate, in kidney-transplant patients, the clinical-epidemiological and microbiological aspects, and the risk factors for the occurrence and mortality by BSI (blood stream infection). **Methods:** through the retrospective analyses of medical charts, we evaluated all episodes of blood stream infection that occurred in patients submitted to kidney transplants from January 1st, 2000 to January 31st, 2006 in the São Paulo Hospital and the Rim e Hipertensão Hospital. Through the study of the control-case (1:1, pairing the controls for age and time when the transplant took place) the risk factors for the occurrence of early and late BSI (before and after six months of the transplant) were analysed using multivaried analysis. For the analysis of risk factors related to death by BSI, the internal control group was used, comparing those who survived or died in a month after the event. **Results:** 185 patients were included for the risk factor analysis. The incidence was of 4.11% (considering only 136 patients transplanted between 2000 and 2006). The majority was from Rim Hospital (157 patients or 84.9%), 108 (58.4%) were female, average age of 44.26 years old and 53% received the graft from a living donor. The most frequent primary source of infection was the urinary tract. The Gram-negative bacteria prevailed, being the principal isolated agent *Escherihia coli* (30.3%). The early BSI was associated to acute posttransplant rejection (OR=3.69 e $IC_{95}$: 1.36-9.97, p=0.03), use of double catheter J after the transplant (OR=3.36 e $IC_{95}$: 1.50-7.52 p=0.002) and being the recipient of graft from a deceased donor (OR=3.16 e $IC_{95}$: 1.39-7.17, p=0.001). In late BSI, the associated factors were patients with acute rejection (OR=4.04 e $IC_{95}$: 1.78-9.17, p=0.001), Charlson index ≥ 3 (OR=6.98 e $IC_{95}$: 2.43-20.01, p=0.01) and being the recipient of graft from a deceased donor (OR= 3.37 e $IC_{95}$: 1.73-6.55, p=0.001 ). Related to mortality, the associated factors were APACHE II index ≥ 20 at the diagnoses of BSI (OR 6.39 $IC_{95}$= 2.07-19.73,p=0.001), use of vasoactive drugs after BSI (OR 9.87 $IC_{95}$= 2.95-32.94,p=0.001) and the need of mechanical ventilation (OR 7.66 $IC_{95}$= 2.56-22.87, p=0.001). **Conclusions:** The urinary infection is the principal origin site of BSI, prevailing gram-negative bacteria as principal agents. Although factors related to the increase of the immune depression degree are risk factors during all the posttransplant period, the early BSIs are related to the use of double J catheter and the late ones to the presence of comorbidities. The mortality in 30 days is related to clinical gravity of the patient at the moment of and after the occurrence of the BSI.

# Livros Grátis

( http://www.livrosgratis.com.br )

Milhares de Livros para Download:


Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo