

ARTIGOS ORIGINAIS

- **FATORES DE RISCO RELACIONADOS À PNEUMONIA NO PÓS-OPERATÓRIO PRECOCE DE TRANSPLANTE DE FÍGADO**
- **PREDICTORS OF PERSISTENT POST TRANSPLANT HYPERPARATHYROIDISM (HPTx)**

ARTIGOS DE REVISÃO

- **INFECÇÃO CITOMEGÁLICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL**
- **INFECÇÃO FÚNGICA NO TRANSPLANTE DE ORGAOS ABDOMINAIS, COM FOCO EM INTESTINAL E MULTIVISCERAL – REVISÃO DA LITERATURA**

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO

EXPEDIENTE

Editor Emérito

Mário Abbud Filho

Editor Chefe

Ilka de Fátima Ferreira Boin

Editores Assistentes

André Ibrahim David
Edna Frasson de Souza Montero

Editores Adjuntos

Ben-Hur Ferraz Neto
Elias David-Neto
Jorge Milton Neumann
José Osmar Medina Pestana
Maria Cristina Ribeiro de Castro
Valter Duro Garcia

Conselho Editorial Nacional

Adriano Miziara Gonzalez – SP
Alexandre Bakonyi Neto – SP
André Ibrahim David – SP
Bartira de Aguiar Roza – SP
Cláudia Maria Costa de Oliveira – CE
David Saitovitch – RS
Elcio Hideo Sato – SP
Érika Bevilaqua Rangel – SP
Euler Pace Lasmar – MG
Fábio Luiz Coracin - SP
Huda Noujaim – SP
Irene Noronha – SP

João Eduardo Nicoluzzi – PR
Jorge Milton Neumann – RS
Karina Dal Sasso Mendes – SP
Marcelo Moura Linhares – SP
Marilda Mazzali – SP
Niels Olsen Saraiva Camara – SP
Paulo Celso Bosco Massarollo – SP
Paulo Sérgio da Silva Santos – SP
Rafael Fábio Maciel – PE
Renato Ferreira da Silva – SP
Roberto Ceratti Manfro – RS
Tércio Genzini – SP

Conselho Editorial Internacional

Domingos Machado (Lisboa-Portugal)
Presidente

B. D. Kahan (Houston-USA)
F. Delmonico (Boston-USA)
G. Opelz (Heidelberg – Alemanha)
H. Kreis (Paris-França)
J. M. Dibernard (Lyon-França)
J. Kupiec-Weglinski (Los Angeles-USA)
J. P. Soullou (Nantes-France)
N. L. Tilney (Boston-USA)
P.N.A Martins (Boston-USA)

*Representantes da Société
Francophone de Transplantation*
D. Glotz (Paris-França)
Y. Lebranchu (Tours-França)

*Representandes da Organización
Catalana de Trasplantes*
J. Lloveras (Barcelona-Espanha)
M. Manyalich (Barcelona- Espanha)

Diretorias Anteriores

1987/1988 – Diretor Executivo – Jorge Kalil
1987/1990 – Presidente do Conselho Deliberativo – Emil Sabbaga
1989/1990 – Diretor Executivo – Ivo Nesralla
1991/1992 – Diretor Executivo – Mário Abbud Filho
1991/1992 – Presidente do Conselho Deliberativo – Silvano Raia
1993/1994 – Diretor Executivo – Luiz Estevan Ianhez
1995/1996 – Presidente – Elias David-Neto
1997/1998 – Presidente – Valter Duro Garcia

1999/2001 – Presidente – Henry de Holanda Campos
2002/2003 – Presidente – José Osmar Medina Pestana
2004/2005 – Presidente – Walter Antonio Pereira
2006/2007 – Presidente – Maria Cristina Ribeiro de Castro
2008/2009 – Presidente – Valter Duro Garcia
2010/2011 - Presidente - Ben-Hur Ferraz Neto
2012/2013 - Presidente - Jose O. Medina Pestana

JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes

Jornal Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos – ABTO

Diretoria (Biênio 2014 - 2015)

Presidente	Lucio Pacheco
Vice-Presidente	Roberto C. Manfro
Secretário	Tainá V. de Sandes Freitas
2º Secretário	Agnaldo Soares Lima
Tesoureiro	Paulo M. Pêgo Fernandes
2º Tesoureiro	Eliana Regia B. de Almeida

Conselho Consultivo:	Ben-Hur Ferraz Neto (Presidente)
	José O. Medina Pestana (Secretário)
	Valter Duro Garcia
	Elias David-Neto
	Jorge Milton Neumann
	Maria Cristina Ribeiro de Castro

Redação e Administração

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/1707 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Secretária Executiva

Sueli F. Benko

Sede

Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

Avenida Paulista, 2001 - 17º andar - cj. 1704/1707 - CEP 01311-300 - São Paulo - SP

Fone/Fax: (11) 3283-1753 / 3262-3353 / 3289-3169 – E-mail: abto@abto.org.br – www.abto.org.br

Produção • Diagramação • Acabamento

Sueli Benko

Publicação Eletrônica constante do site oficial da ABTO - www.abto.org.br
Periódicidade: trimestral

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387, é um jornal oficial, de periodicidade trimestral, da
ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

Copyright 2004 by Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

Todos os direitos em língua portuguesa são reservados à ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.
É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, ou de partes do mesmo, sob quaisquer meios, sem autorização
expressa desta associação.

SUMÁRIO GERAL

EDITORIAL	5
------------------------	---

ARTIGOS ORIGINAIS

FATORES DE RISCO RELACIONADOS À PNEUMONIA NO PÓS-OPERATÓRIO PRECOCE DE TRANSPLANTE DE FÍGADO	6
---	---

Risk factors associated pneumonia in post operative early liver transplant

Lorena Guedes Bravo, Gustavo Rêgo Coelho, Maria Flávia Amâncio Campos, Evelyne Santana Girão, José Huygens Parente Garcia

PREDICTORS OF PERSISTENT POST TRANSPLANT HYPERPARATHYROIDISM (HPTx)	12
--	----

Fatores Preditores de Hiperparatireoidismo Persistente pós Transplante Renal

Luiz Roberto Sousa Ulisses, Leonardo Figueiredo Camargo, Marcos Vinícius de Sousa, Carla Feitosa do Vale, Gabriel Giollo Rivelli¹, Marilda Mazzali

ARTIGOS DE REVISÃO

INFECÇÃO CITOMEGÁLICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL	16
--	----

Cytomegalovirus infection after kidney transplantation

Thamiris Becker Scheffel, Regina Barbosa Schroeder Elizete Keitel, Jorge Milton Neumann, Liliana Portal Weber

INFECÇÃO FÚNGICA NO TRANSPLANTE DE ORGAOS ABDOMINAIS, COM FOCO EM INTESTINAL E MULTIVISCERAL – REVISÃO DA LITERATURA	26
---	----

Fungal infection in Small Bowel and Multivisceral Transplantation – Literature Review

Adriana Weinfeld Massaia, Catiana Mitica Gritti, André Ibrahim David, Ivan Leonardo Avelino França e Silva, Edson Abdala

NORMAS DE PUBLICAÇÃO	32
-----------------------------------	----

EDITORIAL

Neste volume, foram apresentados trabalhos que procuraram mostrar a importância das infecções bacterianas, fúngicas e virais na transplantação e, também, os problemas do hiperparatireoidismo persistente após o transplante renal.

A pneumonia é uma complicação pulmonar frequente e com alta taxa de mortalidade no pós-operatório precoce do transplante hepático. Os autores mostraram que essa complicação pode estar associada a vários fatores pré, trans e pós-operatórios. Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de PNM podem ser: tempo em UTI, necessidade do procedimento de reintubação e o uso de antibiótico profilático relacionado à internação prévia no pré-transplante. Outros fatores de risco importantes que podem estar associados ao desenvolvimento de pneumonia precoce no pós-transplante de fígado incluem idade, MELD pré-operatório, internamento prévio à cirurgia, tempo de isquemia fria e tempo de ventilação mecânica, fatores estes que devem ser monitorados, minimizados ou evitados na transplantação hepática.

Sabemos que o uso contínuo de imunossupressores pode ter impacto negativo sobre o paciente transplantado renal, deixando-o suscetível a complicações infecciosas. Apesar dos protocolos terapêuticos estabelecidos, a resistência viral e a recidiva da doença citomegálica têm colocado esses pacientes novamente em discussão. Nessa revisão narrativa, os autores abordaram as características virais no desenvolvimento da infecção e da doença citomegálica, bem como

os fatores de risco e o impacto no paciente, a preferência pelo método de antigenemia pp65 ou o uso de testes de ácidos nucleicos (NAT) no diagnóstico e as atuais estratégias de tratamento.

O transplante intestinal e o multivisceral vêm tomando seu lugar no arsenal terapêutico. Ainda lidamos com a rejeição aguda e consequente necessidade de dose alta de imunossupressão, uso de dispositivos invasivos, cirurgias extensas e reoperação, enxerto contaminado, infecção prévia e um paciente hospitalizado no período pré-transplante. Um dos grandes impactos na transplantação tem sido a incidência de infecções fúngicas e os agentes mais prevalentes foram: *Candida* spp. e *Aspergillus* spp em focos, como: sítio cirúrgico, corrente sanguínea, necessidade de cateter venoso central, urinário e respiratório para melhor controle desses pacientes

Os autores analisaram a incidência de 13% de hiperparatireoidismo persistente após transplante renal em pacientes com função renal preservada. Mostraram que, apesar de muitos deles apresentarem essa disfunção antes da transplantação, ela pode ser revertida posteriormente. Quando o quadro de hiperparatireoidismo se manteve, foi associado a um maior período dialítico pré-transplante, com altos níveis de cálcio e persistente hipofosfatemia. Isso nos chama a atenção para a constante vigilância desses pacientes, nos períodos pré e pós-operatório.

O que observamos neste número é a constante vigilância que se há de ter no controle infeccioso ou metabólico do paciente transplantado.

Prof^o. Dra. Ilka de Fátima Ferreira Boin

Editora do JBT

Professora Titular e Diretora da Unidade de Transplante Hepático da FCM - UNICAMP

Membro do Departamento de Transplante de Fígado da ABTO

FATORES DE RISCO RELACIONADOS À PNEUMONIA NO PÓS-OPERATÓRIO PRECOCE DE TRANSPLANTE DE FÍGADO

Risk factors associated pneumonia in post operative early liver transplant

Lorena Guedes Bravo¹, Gustavo Rêgo Coelho¹, Maria Flávia Amâncio Campos¹, Evelyne Santana Girão¹,
José Huygens Parente Garcia¹

RESUMO

Objetivo: Identificar os principais fatores de risco relacionados à pneumonia no pós-operatório precoce de transplante de fígado. **Métodos:** Foi realizado um estudo de caso controle no período de junho a dezembro de 2014, com pacientes submetidos a transplante hepático nesse período, em um hospital universitário de Fortaleza/CE. Foram incluídos no estudo, pacientes de ambos os gêneros que foram submetidos a transplante hepático, e excluídos aqueles que apresentavam dados insuficientes no prontuário, prejudicando a análise dos dados, os que evoluíram para óbito até o 5º dia pós-operatório e os que foram submetidos a retransplante por disfunção primária do enxerto. A coleta de dados ocorreu de junho a dezembro de 2014, através da análise prospectiva dos prontuários de todos os pacientes submetidos a transplante hepático nesse período. Os prontuários foram analisados no período pré, trans e pós-operatório até a alta hospitalar. **Resultados:** A amostra foi composta por 52 pacientes, sendo 69,2% do gênero masculino, com idade média de 55 ($\pm 12,5$) anos. Foram encontradas diferentes etiologias, das quais as de maior prevalência foram as hepatites virais (51,9%) e a cirrose alcoólica (21,1%). Os participantes da amostra apresentaram escore MELD médio 22 ($\pm 4,8$). Os potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia precoce no pós-transplante de fígado através da análise bivariada incluem idade ($p= 0,09$), MELD pré-operatório ($p= 0,22$), internamento prévio à cirurgia ($p= 0,09$), tempo de isquemia fria ($p=0,22$) e tempo de ventilação mecânica ($p= 0,08$). Na análise multivariada, os fatores de risco independentes foram: maior tempo em unidade de terapia intensiva ($p=0,002$), necessidade do procedimento de reintubação ($p= 0,002$) e uso de antibiótico profilático diferente de Ampicilina + Sulbactam (antibiótico profilático de rotina do serviço) ($p= 0,02$). **Conclusão:** A pneumonia é uma complicação pulmonar frequente, com alta taxa de mortalidade no pós-operatório precoce de transplante hepático. Essa complicação pode ser associada a vários fatores pré, trans e pós-operatório.

Descritores: Unidade de Terapia Intensiva; Transplante de Fígado; Diafragma; Respiração Artificial; Extubação.

Instituições:

Departamento de Cirurgia do Hospital Universitário Walter Cantídio
– Fortaleza/CE - Brasil

Correspondência:

Lorena Guedes Bravo
Centro de Transplante de Fígado do Ceará
Rua Capitão Francisco Pedro, 1290 – CEP 60430-370 - Fortaleza/
CE – Brasil
Tel: (85) 9626-0800
Email: lorenaguedesb@hotmail.com

Recebido em: 15/01/2015

Aceito em: 19/02/2015

INTRODUÇÃO

O transplante é considerado uma das cirurgias mais complexas da medicina moderna, devido às suas peculiaridades com relação à técnica em si e aos cuidados pré e pós-operatórios que exigem adesão a um plano terapêutico em longo prazo, o acompanhamento multiprofissional contínuo e o uso de medicações imunossupressoras.¹

De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes (RBT), no ano de 2013, o Brasil foi o segundo em número absoluto de transplante de fígado entre 30 países, com o total de 1.723 procedimentos realizados, perdendo apenas para os Estados Unidos. Segundo a mesma fonte, no ano de 2014 foram realizados no Brasil um total de 1.755 transplantes de fígado, com 1.605 de doador

falecido e 150 de doador vivo. O estado do Ceará ocupa o primeiro lugar no ranking nacional de Transplantes de fígado por milhão de população por estado.²

Entre cinco e dez anos, a taxa de sobrevivência pós-transplante é cerca de 70%, o que leva a uma maior preocupação com a qualidade de vida desses pacientes, após a cirurgia.³

Atualmente, o transplante de fígado representa o tratamento mais eficiente para pacientes portadores de doença hepática terminal, pois trata-se de um método capaz de reverter o quadro terminal onde não há outra possibilidade de tratamento.⁴⁻⁶

A significativa melhora na sobrevivência resultou em aumento progressivo do número de transplantes de fígado realizados em vários países. Porém, o tempo em lista de espera de pacientes aguardando esse procedimento aumentou mais rapidamente, principalmente devido à maior procura dos pacientes nos serviços de transplante.⁷

Apesar do aperfeiçoamento das técnicas operatórias, profilaxia antimicrobiana, imunossupressão, anestesia e cuidados intensivos, ainda é comum a presença de complicações pulmonares, como a pneumonia (PNM), atelectasia e o derrame pleural, durante a permanência do paciente na unidade de terapia intensiva (UTI).⁸

Este estudo teve como objetivo identificar os principais fatores de risco relacionados à pneumonia no pós-operatório precoce de transplante de fígado.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caso controle, realizado em um Hospital Universitário de Fortaleza – Ceará. Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os gêneros que foram submetidos a transplante hepático e excluídos aqueles que apresentavam dados insuficientes no prontuário que prejudicassem a análise dos dados, os que evoluíram para o óbito até o 5º pós-operatório e os que foram submetidos à retransplante por disfunção primária do enxerto.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio com o parecer de número 839.839 e seguiu os preceitos éticos de pesquisa em seres humanos regulamentadas pela resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde.⁹

A coleta de dados ocorreu de junho a dezembro de 2014, através da análise prospectiva dos prontuários de todos os pacientes submetidos a transplante hepático nesse período. Os dados foram transcritos para uma ficha de coleta de dados elaborada pelos pesquisadores, com os dados constantes nos registros da equipe multiprofissional referentes às variáveis

(idade, gênero, Score MELD, internamento prévio, uso de antibiótico profilático, tabagismo, comorbidades, reintubação, fisioterapia pré-operatória, transfusão de hemocomponentes, tempo de cirurgia, tempo de isquemia fria, tempo de isquemia quente, tempo de ventilação mecânica, tempo em UTI) envolvidas na pesquisa. Os prontuários foram analisados no período pré, trans e pós-operatório até a alta hospitalar.

Após a análise dos prontuários, os pacientes foram divididos em dois grupos: os que apresentaram pneumonia (Grupo Pneumonia) e os que não apresentaram pneumonia (Grupo Controle). A pneumonia foi caracterizada como: novo e persistente infiltrado no raio X sugestivo de pneumonia associado a, pelo menos, dois fatores: aumento e mudança do aspecto de secreção traqueal, aumento do número de leucócitos > 12.000 cel/ml ou < 4.000 cel/ml, hipertermia - febre (T> 38°C), hipotermia (T< 35°C) e piora ventilatória/dispneia calculada através do índice de Oxigenação (PaO₂/FiO₂).¹⁰

As informações foram agrupadas e formatadas em um banco de dados para análise no programa Stata versão 12 (Stata Corporation, College Station). As variáveis categóricas foram analisadas como frequência absoluta e relativa e as variáveis contínuas como média e desvio-padrão. Para analisar as associações entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado e para as variáveis contínuas o teste t-Student (análise bivariada). Para avaliar os fatores associados à PNM, foi utilizado um modelo de regressão logística multivariado em que a ocorrência de pneumonia foi considerada como variável dependente. Os fatores pré, trans e pós-operatório de transplante de fígado foram considerados como variáveis independentes.

A análise multivariada foi realizada considerando p<0,20 para incluir a variável no modelo logístico, e p<0,05 para manter a variável no modelo final. As variáveis que apresentaram colinearidade não foram incluídas no modelo final. A odds ratio (OR) bruta e ajustada foi usada para analisar os fatores de associação com o desfecho, e foi considerada significativamente diferente quando o intervalo de confiança de 95% não incluiu o valor 1. Fatores de confusão e interação também foram investigados, e quando identificados, foram mantidos no modelo mesmo não apresentando significância de p<0,05.¹¹

RESULTADOS

Foram avaliados sete indivíduos, tendo sido excluídos A amostra foi composta por 52 pacientes, sendo 69,2% (n=36) do gênero masculino e 30,8% (n=16) do gênero feminino, com idade média de 55 (±12,5) anos.

Foram encontradas diferentes etiologias (Tabela 1), das quais as de maior prevalência foram as hepatites virais (51,9%) e a cirrose alcoólica (21,1%).

Tabela 1 – Etiologia dos pacientes submetidos a transplante hepático de Fortaleza – Ceará. n= 52

Etiologia	N	Percentual (%)
Cirrose por Vírus C + Hepatocarcinoma	11	21,2
Cirrose por Vírus C	9	17,3
Cirrose por Vírus B + Hepatocarcinoma	2	3,8
Hepatite auto imune	5	9,6
Cirrose Alcoólica	8	15,4
Cirrose criptogênica	3	5,8
Cirrose alcoólica + Sd hepatopulmonar	1	1,9
Cirrose Biliar Primária	1	1,9
Tumor Neuroendócrino	1	1,9
Cirrose por Vírus B	1	1,9
Colangite de repetição	1	1,9
Polineuropatia Amilodótica Familiar	1	1,9
Cirrose Alcolica + hemocromatose	2	3,8
Cirrose por vírus C + Sd hepatorenal	4	7,7
Doença de Wilson	1	1,9
Cirrose Biliar Secundaria (síndrome colestática)	1	1,9

Em relação à procedência (Tabela 2), a maior prevalência foi a da região Nordeste (65,3%), seguida da região Norte, Sudeste e Sul.

Tabela 2 – Valores do RMS com e sem a utilização de pressão positiva expressos em média e desvio padrão

Origem	N	Percentual
Ceará	18	34,6
Piauí	6	11,5
Amazonas	4	7,7
Maranhão	2	3,8
São Paulo	5	9,6
Pará	5	9,6
Acre	2	3,8
Roraima	1	1,9
Paraná	1	1,9

Os participantes da amostra apresentaram escore MELD corrigido médio de 22 ($\pm 4,8$). 48% (n=25) pertenciam ao grupo sanguíneo A, 36,5% (n=19) ao grupo O, 13,5% (n=7) ao B e 1,9% (n=1) ao AB.

Após o transplante, 34,6% (n=18) dos pacientes da amostra apresentaram pneumonia.

A tabela 3 apresenta a análise bivariada entre os fatores pré, trans e pós-operatório de transplante de fígado e

o desenvolvimento de PNM. As variáveis elegíveis para o modelo final foram: idade, antibiótico profilático, reintubação, transfusão de hemocomponentes, tempo de isquemia fria, tempo de ventilação mecânica, tempo na UTI, MELD e internamento prévio.

Tabela 3 – Análise bivariada entre pneumonia e fatores pré, trans e pós-operatório de transplante de fígado

Variáveis	Grupo		Total	OR	P
	Pneumonia (n=18)	Controle (n=34)			
Idade	59,5 \pm 7,82 anos	52,97 \pm 14,04 anos	-	1,05 (0,99-1,12)	0,09 †
Sexo					
Feminino	6 (37,5%)	10 (62,5%)	16 (100,0%)	1	-
Masculino	12 (33,3%)	24 (66,7%)	36 (100,0%)	0,83 (0,24-2,84)	0,77
Antibiótico Profilático					
Ampicilina +Sulbactam	10 (25,6%)	29 (74,4%)	39 (100,0%)	1	-
Outros	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (100,0%)	4,64 (1,22-17,51)	0,02*
Tabagismo					
Não	9 (36,0%)	1 (64,0%)	25 (100,0%)	1	-
Sim	9 (33,3%)	18 (66,7%)	27 (100,0%)	0,89 (0,28-2,78)	0,84
Comorbidades					
Não	8 (32,0)	17 (68,0%)	25 (100,0%)	1	-
Sim	10 (37,0%)	17 (63,0%)	27 (100,0%)	1,25 (0,39-3,93)	0,70
Reintubação					
Não	9 (21,4%)	33 (78,6%)	42 (100,0%)	1	-
Sim	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10 (100%)	33 (3,68-295,9)	0,002*
Transfusão de hemocomponentes					
Não	3 (16,7%)	15 (83,3%)	18 (100,0%)	3,94 (0,96-16,20)	0,05*
Sim	15 (44,1%)	19 (55,9%)	34 (100,0%)	1	-
Fisioterapia no Pré-Operatório	1,50 \pm 1,88 atendimentos	1,24 \pm 1,43 atendimentos	-	1,11 (0,77-1,58)	0,56
Tempo de Cirurgia	6,06 \pm 1,21 horas	6,24 \pm 1,35 horas	-	0,89 (0,56-1,41)	0,63
Tempo de Isquemia Fria	5,72 \pm 1,90 horas	5,12 \pm 1,53 horas	-	1,24 (0,88-1,75)	0,22 †
Tempo de Isquemia Quente	32,67 \pm 5,38 minutos	33,09 \pm 6,49 minutos	-	0,98 (0,89-1,08)	0,81
Tempo de Ventilação Mecânica	55,17 \pm 82,32 horas	20,97 \pm 43,86 horas	-	1,01 (0,99-1,02)	0,08 †
Tempo na Unidade de Terapia Intensiva	8,89 \pm 4,77 dias	3,15 \pm 1,58 dias	-	2,26 (1,34-3,82)	0,002*
MELD	23,28 \pm 3,08	21,56 \pm 5,50	-	1,08 (0,95-1,22)	0,22 †
Internamento Prévio	7,83 \pm 14,67	1,97 \pm 5,25	-	1,08 (0,98-1,18)	0,09 †

A tabela 4 apresenta o modelo final de regressão logística multivariada dos fatores associados à pneumonia após transplante de fígado. Com relação ao antibiótico profilático, qualquer outra substância ou combinação de drogas diferente da Ampicilina + Sulbactam, apresenta 7,68 vezes mais chance de desenvolver pneumonia. Pacientes que precisam

realizar o procedimento de reintubação possuem 26,06 vezes mais chance de adquirir pneumonia. Os pacientes com pneumonia permaneciam em média 8,89±4,77 dias na UTI, enquanto que os pacientes controles ficaram apenas 3,15±1,58 dias ($p < 0,001$).

Tabela 4 – Regressão logística multivariada dos fatores associados a pneumonia após transplante de fígado

Variáveis		OR Bruta	OR Ajustada
Antibiótico Profilático ($p=0,002$)	Ampicilina + Sulbactam	1	1
	Outros	4,64 (1,22-17,51)	7,68 (1,01-58,33)
Reintubação ($p=0,002$)	Não	1	1
	Sim	33 (3,68-295,9)	26,06 (1,30-522,13)
Dias na UTI ($p=0,02$)		2,26 (1,34-3,82)	2,02 (1,14-3,58)

Os pacientes que desenvolveram pneumonia no pós-operatório imediato de transplante hepático apresentaram uma sobrevida hospitalar de 72,2 %, enquanto os pacientes do grupo controle a sobrevida hospitalar foi de 97,7%.

DISCUSSÃO

O transplante de fígado é uma cirurgia abdominal superior, que envolve um extenso campo de operação e um longo tempo de cirurgia. A incisão cirúrgica secciona os músculos reto e oblíquos do abdômen, sendo estes associados à respiração.¹²

Os indivíduos submetidos à cirurgia no abdome superior são mais propensos à disfunção diafragmática, o que resulta em uma redução na capacidade vital e na capacidade residual funcional. Além disso, a utilização de anestésicos e o efeito inibitório da dor da ferida operatória sobre a tosse e a remoção de muco, normalmente contribui para o desenvolvimento de complicações pulmonares pós-operatórias.¹³

Os pacientes submetidos a transplante hepático têm um maior risco para o desenvolvimento de infecção hospitalar, devido ao procedimento cirúrgico complexo, necessidade de múltiplos dispositivos invasivos, de cuidados intensivos, imunossupressão entre outros fatores.¹⁴

A prevalência média de 34% dos pacientes que apresentaram PNM no pós-transplante hepático desta pesquisa foi semelhante à de outros estudos.¹⁵⁻¹⁸

Neste estudo, 44,1% dos pacientes que apresentaram pneumonia receberam transfusão de hemocomponentes até o 7º dia pós-transplante, sendo considerado um dos potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de infecção pulmonar ($p = 0,05$).

Benson et al¹⁹ em um estudo com o objetivo de descrever a incidência de infecção e lesão pulmonar aguda no pós-operatório de transplante de fígado, relacionada à transfusão e a associação entre hemoderivados, relataram que a pneumonia nosocomial foi um dos tipos de infecção mais comum no pós-transplante hepático nos indivíduos que foram hemotransfundidos.

Em outro estudo realizado por Pirat et al²⁰, a PNM foi uma das complicações pulmonares mais frequentes no pós-operatório imediato de fígado (<30 dias). Esses autores relataram que os pacientes que desenvolveram complicações pulmonares eram significativamente mais velhos e os que mais realizaram transfusões no intra-operatório. Nos pacientes que desenvolveram pneumonia, houve mortalidade significativamente maior, sendo associada a um mau prognóstico.

Um estudo retrospectivo realizado por Huang et al¹³ mostrou que os pacientes internados que necessitavam de suporte ventilatório no pré-transplante, que apresentavam comorbidades, e os que receberam o órgão de um doador falecido apresentavam fatores de risco para o desenvolvimento de complicações pulmonares pós-operatórias.

Glanemann et al¹² realizaram um estudo através da análise de prontuários de 546 pacientes que foram submetidos a transplante hepático, com o objetivo de analisar a incidência e as indicações de reintubação nesse período. Esses autores relataram que a reintubação foi realizada principalmente devido a complicações pulmonares, entre elas a pneumonia, e que esse procedimento teve influência considerável sobre a recuperação pós-operatória do paciente, tendo sido associado a uma taxa significativamente maior de mortalidade em relação àqueles que não foram reintubados.

Sangramento intraoperatório volumoso, encefalopatia grave e exsudato pleural difuso são frequentemente associados ao retardo do desmame da ventilação mecânica, contribuindo para o desenvolvimento da infecção.²¹ Fatores relacionadas à prótese endotraqueal, à quantidade de transfusão de sangue intraoperatório, tempo de isquemia mais longo e não função do enxerto são outros fatores de risco importantes que predispõem a infecções do trato respiratório.²²

Neste estudo, os pacientes que desenvolveram pneumonia apresentaram um escore MELD corrigido de 23, diferente do encontrado por Lin et al²³ em um estudo que teve como objetivo identificar os fatores preditores para complicações pulmonares. O escore MELD pré-operatório ≥ 25 , a administração de fluidos e transfusão de sangue no intra-operatório podem ser preditores de complicações pulmonares, dentre elas, a pneumonia, no pós-operatório de transplante de fígado.

Lin et al²³ também demonstraram que maior tempo em unidade de terapia intensiva (UTI) foi um potencial fator de risco para o desenvolvimento de infecção, assim como demonstrado também por Golfieri et al.¹⁸

Neste estudo, o tempo em UTI foi considerado como fator independente para o desenvolvimento de pneumonia ($p=0,002$).

A prevenção de infecções é questão importante nos pacientes submetidos a transplante hepático. Elas podem estar relacionadas ao doador e/ou receptor, podem ser adquiridas na comunidade ou no ambiente hospitalar.²⁴

O estudo de Classen et al²⁵ mostrou que houve menores taxas de infecção quando o antibiótico foi dado até duas horas antes da incisão cirúrgica, em 1218 cirurgias acompanhadas.

No presente estudo, os pacientes que não utilizaram o esquema de profilaxia com Ampicilina+Sulbactam, devido à necessidade de antibioticoterapia no internamento prévio à cirurgia, apresentaram significativo fator de risco ($p=0,02$) para o desenvolvimento de pneumonia após o transplante (OR= 7,68).

As complicações pulmonares possuem um significativo efeito na morbimortalidade no pós-operatório de transplante hepático.²⁶ Bozbas et al²⁷ avaliaram os fatores de risco para complicações pulmonares e a

taxa de mortalidade relacionada a essas complicações. Apesar dos avanços da Medicina, as complicações infecciosas ainda são frequentes e uma das principais causas de morte. A PNM grave em pacientes submetidos a esse tipo de procedimento é uma condição perigosa com significativa mortalidade.

No estudo realizado por Lin et al²³, a mortalidade foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram pneumonia do que em indivíduos que apresentaram outras complicações pulmonares.

CONCLUSÃO

A pneumonia é uma complicação pulmonar frequente e com alta taxa de mortalidade no pós-operatório precoce de transplante hepático. Essa complicação pode ser associada a vários fatores pré, trans e pós-operatório. Os fatores de risco independentes para o desenvolvimento de PNM podem ser: tempo em UTI, necessidade do procedimento de reintubação e ao uso de antibiótico profilático relacionado à internação prévia no pré-transplante. Outros fatores de risco importantes que podem estar associados ao desenvolvimento de pneumonia precoce no pós-transplante de fígado incluem idade, MELD pré-, internamento prévio à cirurgia, tempo de isquemia fria e tempo de ventilação mecânica.

ABSTRACT

Purpose: To identify the main risk factors related to pneumonia in early pre-liver transplant surgery. **Methods:** A control case study performed from June to December of 2014 with patients submitted to liver transplant in a medical teaching hospital in Fortaleza, state of Ceará. It was included in the study patients of both genders submitted to liver transplant, and those presenting insufficient data in their medical records which would damage the analysis of data, those who died until the 5th post-surgery day, and those who were submitted to re-transplant due to primary dysfunction of the graft were excluded. The data collection was performed from June to December of 2014 by prospective analysis of the records from every patient submitted to liver transplant during that period. The records were analyzed in the pre, trans-, and post-surgery periods up to their hospital discharge. **Results:** The sampling was composed by 52 patients being 69.2% male with average age of 55 years (± 12.5). Different etiologies were found from which the most predominant were viral hepatitis (51.9%) and alcoholic cirrhosis (21.1%). Participants in the sampling presented an average MELD score of 22 (± 4.8). The potential risk factors to develop early pneumonia in the liver post-transplantation by bivariate analysis include age ($p=0.09$), pre-surgery MELD ($p=0.22$), pre-hospitalization to the surgery ($p=0.09$), time of cold ischemia ($p=0.22$), and time of mechanical ventilation ($p=0.08$). In the multivariate analysis, the independent risk factors were higher time in intensive care unit ($p=0.002$), need for reintubation ($p=0.002$), and use of a prophylactic antibiotic other than Ampicillin + Sulbactam (routine prophylactic antibiotic in the service) ($p=0.02$). **Conclusion:** Pneumonia is a frequent pulmonary complication with a high mortality rate in the early liver post-transplant period. Such complication can be associated with several pre-, trans- and post-surgery factors.

Keywords: Risk Factors; Liver Transplantation; Pneumonia.

REFERÊNCIAS

11. Galant LH, Forgiarini LA Jr, Dias AS, Marroni CA. Condição funcional, força muscular respiratória e qualidade de vida em pacientes cirróticos. *Rev. bras. fisioter.* 2012;16(1):30-4.
2. Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XX, nº 4. Janeiro/Dezembro, 2014, p. 3-10.
3. Baccaro LF, Boin Ide F, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. Quality of life and menopausal symptoms in women with liver transplants. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2013;35(3): 103-10.
4. Salvalaggio P, Afonso RC, Ferraz BHN. Uma proposta para graduar a gravidade de disfunção precoce do enxerto após o transplante de fígado. *Einstein (São Paulo)*. 2013;11(1):23-31.
5. Batista TP, Sabat BD, Melo PSV, et. al. Emprego do escore MELD para a predição da sobrevivência pós-transplante hepático. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2012;39(2):105-11.
6. Mendes KDS, Rossin FM, Ziviani LC, et. al. Necessidades de informação de candidatos ao transplante de fígado: o primeiro passo do processo ensino-aprendizagem. *Rev Gaúcha Enferm.* 2012;33(4):94-102.
7. Coelho JCU, Trubian PS, Freitas ACT, et. al. Comparação entre o custo do transplante hepático cadavérico e o intervivos. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2005;51(3):158-63.
8. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, et. al. Early respiratory complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9271-81.
9. Conselho Nacional de Saúde (Brasil), Resolução nº 466, de 12 de Dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* 13 jun 2013; seção 1.
10. Ministério da Saúde (Brasil), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Série segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 79p.
11. Rothman K, Greenland S, Lash T. *Modern Epidemiology*. 3rd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
12. Glanemann M, Kaisers U, Langrehr JM, et. al. Incidence and indications for reintubation during postoperative care following orthotopic liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2001;13(5):377-82.
13. Huang CT, Lin HC, Chang SC, Lee WC. Pre-operative risk factors predict post-operative respiratory failure after liver transplantation. *PloS one.* 2011;6(8):22689.
14. Freire MP. Infecções hospitalares em pacientes submetidos a transplante de fígado: fatores de risco relacionados ao doador. Dissertação [Mestrado em ciências médicas]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5134/tde-03052007-110317/pt-br.php>.
15. Qin J, Xu J, Dong Y, et. al. High-resolution CT findings of pulmonary infections after orthotopic liver transplantation in 453 patients. *Br J Radiol.* 2012;85(1019):959-65.
16. Concejero AM, Yong CC, Chen CL, et. al. Solitary pulmonary nodule in the liver transplant candidate: importance of diagnosis and treatment. *Liver Transpl* 2010;16(6):760-6.
17. Saner FH, Akkiz H, Canbay A. Infectious complications in the early postoperative period in liver transplant patients. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56(3):355-66.
18. Golfieri R, Giampalma E, Labatti AM, et. al. Pulmonary complications of liver transplantation: radiological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. *Eur Radiol* 2000;10(7):1169-83.
19. Benson AB, Burton JR, Austin GL, et. al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2011;17(2):149-58.
20. Pirat A, Ozgur S, Torgay A, et. al. Risk factors for postoperative respiratory complications in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2004;36(1):218-220.
21. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol.* 2011;3(4):83-92.
22. Zolfaghari PS, Wyncoll DL. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2011;15(5):310-17.
23. Lin YH, Cai ZS, Jiang Y, et al. Perioperative risk factors for pulmonary complications after liver transplantation. *Journal of International Medical Research.* 2010;38(5):1845-55.
24. Vandecasteele E, De Waele J, Vandijck D, et. al. Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients—a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transplant International.* 2010;23(2):182-90.
25. Classen DC, Evans RS, Pestotnik, SL, et. al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *New England Journal of Medicine.* 1992;326(5):281-86.
26. Chihara Y, Egawa H, Oga T, et. al. Predictive Factors for Reintubation following Noninvasive Ventilation in Patients with Respiratory Complications after Living Donor Liver Transplantation. *PLoS One.* 2013;8(12):e81417.
27. Bozbas SS, Eyuboglu FO, Ozturk EF, et. al. Pulmonary complications and mortality after liver transplant. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation.* 2008;6(4):264-70.

PREDICTORS OF PERSISTENT POST TRANSPLANT HYPERPARATHYROIDISM (HPTx)

Fatores Preditores de Hiperparatireoidismo Persistente pós-Transplante Renal

Luiz Roberto Sousa Ulisses¹, Leonardo Figueiredo Camargo¹, Marcos Vinícius de Sousa¹, Carla Feitosa do Vale¹, Gabriel Giollo Rivelliⁱ, Marilda Mazzaliⁱ.

ABSTRACT

Post transplant persistent Hyperparathyroidism (HPTx) increases the risk for transplant complications. **Purpose:** to identify risk factors for HPTx in the first post transplant year. **Methods:** Retrospective analysis of medical records from renal transplant recipients from July/2008 to December/2010. Inclusion criteria: serum PTH ≥ 500 pg/ml at transplant and normal 1-year graft function (serum creatinine ≤ 2 mg/dL). From a group of 224 renal transplants, 69 (30%) fulfilled the inclusion criteria, and they were divided in 2 groups, according to the serum PTH after 1 year of transplant: control, 1-year PTH < 150 pg/ml (n=32) and Persistent Hyperparathyroidism, HPTx, 1-year PTH ≥ 150 pg/ml (n= 37). Data analyzed: serum calcium (Ca), phosphate (Pi), alkaline phosphatase (AP), PTH and glomerular filtration rate (GFR) at transplant, and 3, 6 and 12 months post transplant. **Results:** At transplant, the groups were comparable as to age, Pi and PTH. However, the length of the dialysis (78 \pm 40 vs. 50 \pm 34 months, p<0.05) and Ca (8,9 \pm 0.9 vs. 8,5 \pm 0,6mg/dL, p<0.05) were higher in the HPTx group. After 3 months post transplant, HPTx group maintained higher PTH levels (365.4 \pm 176.2 vs. 166.9 \pm 92.2pg/mL, p<0.05), and AP (175 \pm 145 vs. 109 \pm 52UI, p<0.05), than controls, despite of the comparable Ca, Pi, and GFR. From the 6th post transplant month, the HPTx group persisted with hypercalcemia (10.2 \pm 0.7 vs. 9.9 \pm 0.5mg/dL, p<0.05) and low phosphate (2.6 \pm 0.5 vs. 2.9 \pm 0.7, p<0.05) with higher AP and PTH levels than in controls (p<0.05). At the end of the 1 post transplant year, HPTx group persisted with hypercalcemia, despite the recovery of the graft function while in the control group, the GFR recovery was associated with normalization of the bone mineral metabolism parameters. **Conclusion:** HPTx was associated with longer pre transplant dialysis therapy and higher Ca at transplant. Higher PTH and AP post transplant levels at the 3rd month were associated with persistent hyperparathyroidism, as well as persistent hypercalcemia and low phosphate, despite of the GFR recovery.

Keywords: Transplantation; Hyperparathyroidism; Hypercalcemia.

Institution

¹ Renal Transplant Unit, Division of Nephrology, Department of Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas- UNICAMP- Campinas, São Paulo, Brazil

¹ Programa de Transplante Renal, Disciplina de Nefrologia- DCM/ FCM Unicamp- Campinas- São Paulo- Brasil.

Correspondence

Marilda Mazzali, MD

Division of Nephrology, Department of Medicine School of Medical Sciences, State University of Campinas - DCM/FCM/UNICAMP - Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 - Cidade Universitária

Zeferino Vaz - 13083-970 - Campinas/SP - Brazil

Phone: 55-19-35218204 - fax: 55-19-3521-8208

E-mail: marildamazali@gmail.com

INTRODUCTION

Chronic renal disease promotes major changes in the bone mineral metabolism. The reduction in the rate of glomerular filtration is associated with a lower synthesis of the active vitamin D that reduces the intestinal calcium absorption, leading to hypocalcemia and stimulation of the parathyroid gland to synthesize PTH in order to restore calcium levels. PTH increases the bone reabsorption, increasing the serum calcium. However, persistent stimuli of the PTH synthesis results in nodular or diffuse parathyroid hyperplasia, leading to a down regulation of Ca and to vitamin D receptors, and hypercalcemia can be frequent. Concomitantly, it occurs an increase in the FGF-23 levels with increasing serum phosphate and calcium/phosphate product.¹⁻³

Recebido em: 19/12/2014

Aceito em: 29/01/2015

Bone mineral disorders are frequent after renal transplantation. Clinical presentation includes higher calcium, phosphorus, PTH and FGF-23 levels in contrast to low vitamin D and bone disease. The severity of hyperparathyroidism is related to the severity of morphological changes of the bone observed after renal transplantation.^{3,4}

After renal transplant, the recovery of the graft function is associated with a rapid decline in PTH levels within 3 months, while the normalization of vitamin D can take around 18 months. However, in 20 to 30% of patients, PTH levels remains high, despite of the recovery of the renal function. This condition, Persistent Hyperparathyroidism (HPTx) is characterized by hypercalcemia and low phosphate level. Hypercalcemia is a consequence of the increased intestinal calcium absorption and bone reabsorption mediated by PTH. The production of active vitamin D by normal graft also contributes to such mechanisms.^{1,4,5}

Persistent hyperparathyroidism has a negative impact on graft function, with a higher incidence of delayed graft function and risk for kidney calcification and stones. Identifying risk factors for this disorder can improve the graft and patient survival.⁶

The aim of this study was to determine predictors to the development of persistent post transplant hyperparathyroidism (HPTx).

PATIENTS and METHODS

This retrospective study was approved by the local Ethics Committee. Transplant database and medical records of renal transplant recipients from July/2008 to December/2010, were recorded. The inclusion criteria considered: (a) patients with PTH ≥ 500 pg/ml at transplant; (b) serum creatinine ≤ 2.0 mg/dL at the end of 1 post transplant year; (c) age at transplant >18

years old. The exclusion criteria were: (a) pre transplant parathyroidectomy; (b) post transplant follow up < 6 months; or (c) PTH levels unavailable to the analysis.

From a total of 224 renal transplant patients with PTH levels available at transplant, 69 (30%) fulfilled the inclusion criteria. In order to analyze the risk for HPTx, patients were divided in 2 groups, according to the PTH levels 1 post transplant year: control-CTRL (n = 32), with PTH < 150 pg/ ml, and persistent hyperparathyroidism group-HPTx (n= 33), with PTH ≥ 150 pg/ ml.

Data collected from medical records included: serum calcium (Ca), phosphate (Pi), alkaline phosphatase (AP), PTH and estimated glomerular filtration rate, calculated by the MDRD formula. Data were collected at baseline (transplant time) and 3, 6 and 12 months after transplant. Statistical analysis was performed by the Statview Graphpad software, using the Student t or chi-square tests. Significance was considered if $p < 0.05$.

RESULTS

At baseline (transplant), the groups were comparable as to the age (46 ± 9 vs. 47.5 ± 12 years old, CTRL vs. HPTx, $p = ns$), serum phosphate (5.3 ± 1.8 vs. 6.0 ± 1.8 mg/dL, CTRL vs. HPTx, $p = ns$) and PTH levels (929 ± 644 vs. 1137.6 ± 578.3 pg/ml, CTRL vs. HPTx, $p = ns$). However, the HPTx group had longer dialysis treatment time (78 ± 40.3 vs. 49.9 ± 34.5 months, HPTx vs. CTRL, $p < 0.05$) and higher calcium levels (8.9 ± 0.9 vs. 8.5 ± 0.6 mg/dL, HPTx vs. CTRL, $p < 0.05$). After the transplant, we observed a trend to hypercalcemia in the HPTx group (9.9 ± 1.1 vs. 9.5 ± 0.6 mg/dL, $p = 0.06$), which was marked after six (10.2 ± 0.7 mg/dL, $p < 0.05$) and 12 post transplant months (10.5 ± 0.8 vs. 10 ± 0.7 mg/dL, $p < 0.05$). Low phosphate levels were observed at 6 months (2.6 ± 0.5 vs. 2.9 ± 0.7 mg/dL, $p < 0.05$) and persisted over 1 year in the HPTx group. (Table 1)

Table 1 – Mineral metabolism markers during the first year post transplant, comparing patients with or without persistent hyperparathyroidism.

	Calcium		Phosphate		Alkaline Phosphatase		PTH	
	CTRL	HPTx	CTRL	HPTx	CTRL	HPTx	CTRL	HPTx
Transplant	8.5 ± 0.6	$8.9 \pm 0.9^*$	5.3 ± 1.8	6.0 ± 1.8	n.a	n.a	929 ± 644	$\pm 1136.7 \pm 578.3$
M3	9.9 ± 0.6	9.9 ± 1.5	2.8 ± 1.2	$2.5 \pm 1.5^*$	109.0 ± 52.0	$175.0 \pm 145.0^*$	166.9 ± 92.2	$365.4 \pm 176.2^*$
M6	9.9 ± 0.5	$10.2 \pm 0.7^*$	2.9 ± 0.7	$2.6 \pm 0.5^*$	100.5 ± 46.0	$138.0 \pm 81.0^*$	118.8 ± 62.6	$317.0 \pm 356.0^*$
M12	10.0 ± 0.7	$10.5 \pm 0.8^*$	3.0 ± 0.5	$2.9 \pm 0.6^*$	100.0 ± 43.0	$135.0 \pm 88.0^*$	96.5 ± 36.6	$317.6 \pm 225.9^*$

* $p < 0.05$ versus control. N.A. not available

Serum PTH and alkaline phosphatase differences between groups were observed in the first post transplant month, which persisted over time. While AP levels became normal at 3rd month, high PTH levels persisted in the 1st post TX year, despite of a comparable renal graft function.

DISCUSSION

Persistent post transplant hyperparathyroidism can be multifactorial. When there is recovery of the graft function, the severity of pre transplant bone mineral metabolism disturbance can alter the effects of the active vitamin D synthesized by the graft on bone and intestinal calcium transport, maintaining the hypercalcemia. Furthermore, the lower vitamin D levels observed during the first post transplant year can act as a persistent stimulus for the PTH synthesis. Isolated levels of PTH at the transplant, however, could not predict the incidence of HPTx.^{1,2,4}

Despite the guidelines for bone mineral metabolism control in dialysis patients, higher PTH levels at transplant are often found. In the present series, 30% of patients had ≥ 500 pg/ml PTH levels at transplant, and they should be considered at high risk for HPTx.

In order to investigate the risks for HPTx, we excluded renal transplant recipients with graft dysfunction (serum creatinine >2 mg/dL) and we analyzed changes in the bone mineral metabolism markers in the first post transplant year. The earlier evidence for HPTx was hypercalcemia, which was observed in the first 2 weeks after transplant, and progressed during the 1-year follow up. Hypercalcemia could be a consequence of the increased intestinal calcium absorption or bone calcium reabsorption mediated by high PTH levels, as well as by the calcitriol synthesized by the functioning allograft. Higher levels of serum calcium at transplant can also be considered a marker or a risk factor for HPTx, since hypercalcemia in dialysis patients are usually associated with marked histological abnormalities in the parathyroid gland. Nodular parathyroid hyperplasia is associated with reduced expression of the calcium and vitamin D receptors, leading to levels the autonomous production of PTH independent of the serum calcium levels.⁷ The early maintenance of hypercalcemia after transplant was considered a risk factor for persistent hyperparathyroidism in previous reports.⁸⁻¹⁰

Another early finding in the HPTx group was hypophosphatemia observed in the 1st month and persisted over time. At transplant, severe hyperparathyroidism is associated with higher FGF-23 (fibroblast growth factor receptor 23) levels, a bone tissue derived fosfatonin that induces phosphate secretion by renal tubular cells, as well as inhibits vitamin D hydroxylation by blocking its active form in the kidney. Higher FGF-23 levels early after transplant are associated with an increased renal phosphate excretion and hypophosphatemia. In transplanted patients, the use of calcineurin inhibitors can aggravate proximal tubular dysfunction, which can aggravate the hypophosphatemia by a direct effect on tubular cells.¹¹⁻¹³

Persistent hyperparathyroidism is associated with high bone remodeling rate, which can be aggravated by immunosuppressive drugs such as steroids and calcineurin inhibitors. Serum alkaline phosphatase and PTH can be used as markers for bone remodeling rate. In this series, increased alkaline phosphatase levels persisted in HPTx group during the first year, suggesting that bone mineral disorder was not controlled, despite of normal renal graft function.

This study has some limitations: it is a single center retrospective analysis and we do not have a clear protocol to treat post transplant hyperparathyroidism. Furthermore, cinacalcet was not available for this population. The retrospective design of this study could not address the role of the vitamin D deficiency as a trigger for persistent hyperparathyroidism.

CONCLUSION

In this series, incidence of persistent hyperparathyroidism after 1 post transplant year in patients with normal graft function was 13%. From the baseline point (transplant), we noticed that 50% of patients with severe hyperparathyroidism achieved normal parathyroid function associated with recovery of the renal function. Risk factors for persistent hyperparathyroidism were longer pre transplant dialysis treatment; higher calcium levels at transplant and persistent post transplant hypophosphatemia.

Funding: no funding

Authors have no conflict of interest to declare.

RESUMO

Hiperparatireoidismo persistente (HPTx) aumenta o risco de complicações após transplante renal. **Objetivo:** Identificar fatores de risco para HPTx no primeiro ano pós-transplante. **Métodos:** Análise retrospectiva de prontuários médicos de transplantados renais entre julho/2008 e dezembro/2010. Critérios de Inclusão: PTH sérico ≥ 500 pg/ml no transplante; função renal normal ao final de um ano (creatinina ≤ 2 mg/dL). Dados analisados: cálcio sérico (Ca), fosfatemia (Pi), fosfatase alcalina sérica (AP), PTH e taxa de filtração glomerular (GFR) no transplante e nos meses 3, 6 e 12 pós-transplante. **Resultados:** De 224 transplantes renais realizados no período, 69 (30%) preencheram os critérios de inclusão e foram divididos em dois grupos, de acordo com os níveis de PTH após um ano de transplante: controle, PTH < 150 pg/ml (n=32) e Hiperparatireoidismo persistente HPTx, PTH ≥ 150 pg/ml (n= 37). No transplante, os grupos eram comparáveis em relação à idade, fosfatemia e níveis de PTH. Entretanto, a duração de diálise pré-transplante (78 \pm 40 vs. 50 \pm 34 meses, p<0,05) e calcemia (8,9 \pm 0,9 vs. 8,5 \pm 0,6mg/dL, p<0,05) foram maiores no grupo HPTx. Após três meses, os níveis de PTH, (365.4 \pm 176.2 vs. 166.9 \pm 92.2pg/mL, p<0.05) e de AP (175 \pm 145 vs. 109 \pm 52UI, p<0.05) foram significativamente maiores no grupo HPTx, apesar de filtração glomerular, calcemia e fosfatemia semelhantes aos controles. A partir do sexto mês pós-transplante, o grupo HPTx manteve hipercalcemia (10,2 \pm 0,7 vs. 9,9 \pm 0,5mg/dL, p<0.05), hipofosfatemia (p<0.05), e níveis mais elevados de PTH e fosfatase alcalina (p<0.05). Ao final de um ano, apesar da recuperação da função renal, o grupo HPTx manteve hipercalcemia, enquanto no grupo controle, a normalização da função renal foi associada à normalização dos parâmetros do metabolismo mineral e ósseo. **Conclusão:** HPTx foi associado ao maior tempo de tratamento dialítico pré-transplante e maiores níveis de calcemia no transplante. Após o transplante, níveis mais elevados de PTH e fosfatase alcalina no terceiro mês também foram associados à maior incidência de HPTx, com persistência de hipercalcemia e hipofosfatemia, apesar da recuperação da função renal do enxerto. f the disease remains an obstacle to be overcome with new therapeutic strategies.

Keywords: Transplante; Hiperparatireoidismo; Hipercalcemia.

REFERENCES

- Bacchetta J, Lafage-Proust MH, Chapurlat R. Mineral and bone disorders in renal transplantation. *Nephrol Ther.* 2013;13:500.
- Zhang R, Chouhan KK. Metabolic bone disease in kidney transplant recipients. *World J Nephrol.* 2012;5:127
- Zhang R, Alper B, Simon E et al. Management of metabolic bone disease in kidney transplant recipients. *Am J Med Sci.* 2008;2:120
- Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest.* 2006;S 2:63.
- Jeon HJ, Han M, Jeong JC et al. Impact of vitamin D, bisphosphonate, combination therapy on bone mineral density in kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2013;8:2963
- Saxena S, Sadideen H, Goldsmith D. Treating stone in transplant kidneys. *Minerva Med.* 2013;1:31.
- Nakamura M, Tanaka K, Marui Y et al. Clinicopathological analysis of persistent hypercalcemia and hyperparathyroidism after kidney transplantation in long-term dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2013;5 :551.
- Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant* 2014;28(2):161-5.
- Torregrosa JV, Barros X. Management of hypercalcemia after renal transplantation. *Nefrologia.* 2013;33(6):751-7.
- Isaksson E, Sterner G. Early development of secondary hyperparathyroidism following renal transplantation. *Nephrol Clin Practice.* 2012;121(1-2):c68-72.
- Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A et al. Renal Phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;2:323.
- Sánchez Fructuoso AI, Maestro ML, Pérez-Flores I et al. Serum level of fibroblast growth factor 23 in maintenance renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;11:4227.
- Wesswling-Perry K, Pereira RC, Tsai E et al. FGF 23 and mineral metabolism in the early post-renal transplantation period. *Pediatr Nephrol.* 2013;11:2207.

INFECÇÃO CITOMEGÁLICA PÓS-TRANSPLANTE RENAL

Cytomegalovirus infection after kidney transplantation

Thamiris Becker Scheffel¹, Regina Barbosa Schroeder², Elizete Keitel², Jorge Milton Neumann², Liliana Portal Weber¹

RESUMO

Introdução: O transplante renal é o mais realizado mundialmente. No entanto, apesar de os transplantes renais terem, na maioria das vezes, resultados satisfatórios, o uso contínuo de imunossupressores pode ter impacto negativo sobre o paciente, deixando-o suscetível a complicações infecciosas. Uma das principais complicações é a infecção pelo citomegalovírus, que ocorre principalmente nos primeiros três meses após o transplante, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade para esses pacientes. Atualmente, para a redução do risco de doença citomegálica, existem duas estratégias terapêuticas: terapia preemptiva e profilaxia. Porém, apesar de os protocolos terapêuticos estarem estabelecidos, a resistência viral e a recidiva da doença citomegálica têm colocado esses pacientes novamente em discussão. Nesse contexto, o objetivo do estudo é realizar uma revisão narrativa acerca da infecção citomegálica em transplantados renais, abordando as características virais no desenvolvimento da infecção e da doença citomegálica, bem como os fatores de risco e o impacto no paciente, a preferência pelo método de antigenemia pp65 ou o uso de testes de ácidos nucleicos (NAT) no diagnóstico e as atuais estratégias de tratamento. Para tal revisão, bases de dados foram consultadas, sendo selecionados artigos atuais com tema relevante sobre o assunto.

Descritores: Citomegalovírus, Infecções por Citomegalovírus, Transplante de Rim.

INTRODUÇÃO

O transplante renal é o mais realizado mundialmente dentre os transplantes de órgãos sólidos.¹ De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes publicado anualmente pela Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, em 2013 foram realizados aproximadamente 7.500 transplantes de órgãos sólidos no Brasil, sendo 73% correspondentes a transplantes renais.² Apesar de os transplantes renais terem, na maioria das vezes, resultados satisfatórios, inúmeros fatores de risco estão associados ao período pós-transplante, entre eles a rejeição ao enxerto, o que aponta a necessidade de utilização permanente de terapia imunossupressora.³

O uso contínuo de imunossupressores pode ter impacto negativo sobre o paciente, uma vez que reduz deliberadamente a atividade e a eficiência do sistema imunológico, deixando-o suscetível a diversas complicações, principalmente infecciosas.⁴⁻⁶

Instituição:

¹ Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul/RS - Brasil.

² Laboratório de Imunologia de Transplantes, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre/RS - Brasil

Correspondência:

Thamiris Becker Scheffel

Rua Chile, 895 - Ap. 202 - CEP 90670-140 - Porto Alegre/RS

Tel: (54) 9983.4287.

E-mail: mih.scheffel@yahoo.com.br

Recebido em: 19/12/2014

Aceito em: 19/01/2015

A incidência e a severidade dos eventos infecciosos são maiores nos primeiros meses após o transplante, período em que a terapia imunossupressora também é mais intensa. Em média, 80% dos receptores renais apresentam alguma complicação infecciosa durante o primeiro ano de acompanhamento.⁷

Uma das principais complicações em transplantes de órgãos sólidos é a infecção pelo citomegalovírus (CMV), que ocorre principalmente nos primeiros três meses após o transplante, sendo uma importante causa de morbidade nesses pacientes. Estima-se que 50 a 80% desenvolvem infecção ativa e 20 a 60%, doença citomegálica.⁸⁻¹⁰ O status sorológico do doador e do receptor, bem como o protocolo imunossupressor adotado, são extremamente importantes na determinação do risco de infecção e de doença citomegálica.^{8,10}

As formas clínicas dependem da intensidade da imunossupressão e do tipo de infecção, primária ou secundária. A infecção está associada a um aumento da imunogenicidade do órgão transplantado, com consequente aumento do risco de rejeição, além de doença linfoproliferativa pós-transplante, nefropatia crônica do enxerto e outras infecções oportunistas.¹¹ Outro sério problema é a mimetização de sintomas de rejeição ao enxerto causada pela infecção citomegálica, devido ao efeito imunomodulador do vírus, sendo essencial o diagnóstico diferencial de forma específica e precoce.¹⁰

Para tanto, a pesquisa da antigenemia pp65 tem sido utilizada para o diagnóstico de infecção citomegálica ativa, desde o final da década de 80, tendo hoje um papel considerável no estabelecimento da terapia preemptiva. O diagnóstico baseia-se na utilização de anticorpo monoclonal contra a proteína viral pp65, informando diretamente, ao final do ensaio, o número de células infectadas no sangue periférico. Em contrapartida, os métodos baseados em amplificação de ácidos nucleicos, apesar de terem revolucionado a aplicabilidade clínica do laboratório de virologia na última década, têm sido bastante discutidos uma vez que podem não distinguir o diagnóstico de infecção latente e ativa.¹²

O diagnóstico precoce de infecção citomegálica ativa e a compreensão do quadro clínico do paciente são fundamentais para o estabelecimento terapêutico, evitando com isso o desenvolvimento de doença no órgão transplantado, bem como complicações ainda mais graves.¹⁰

Em vista disso, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão narrativa acerca da infecção por citomegalovírus em transplantados renais, abordando as características virais no desenvolvimento da infecção e da doença citomegálica, bem como os fatores de risco e o impacto no paciente, a preferência pelo método de antigenemia

pp65 ou o uso de testes de ácidos nucleicos (NAT) no diagnóstico de infecção ativa e as atuais estratégias de tratamento.

Para tal revisão, as bases de dados PubMed, Science Direct, portal de periódicos Capes, LILACS e SciELO foram consultadas, sendo selecionados artigos relevantes publicados a partir de 2007.

Transplante renal

A doença renal crônica em fase terminal é uma condição extremamente debilitante, associada a significativa morbidade, mortalidade e elevado custo terapêutico. Para pacientes nessa condição, o transplante renal tornou-se a melhor escolha terapêutica, proporcionando benefícios na sobrevida, qualidade de vida e no custo-efetividade.^{13,14}

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o transplante de rim é o mais realizado mundialmente, dentre os transplantes de órgãos sólidos.¹ Somente no período de janeiro a setembro de 2014, foram realizados 4.221 transplantes renais no país, sendo esse o número mais significativo dentre os transplantes de órgãos sólidos. Contudo, esse número ainda está muito aquém do número de pacientes urêmicos em lista de espera, o que representa 18.290 indivíduos.¹⁵

O transplante renal pode ser realizado a partir de doador vivo ou falecido.⁷ Hoje, no Brasil, o número de doadores renais falecidos é maior (3.166 indivíduos) em relação ao número de doadores vivos (1.055 indivíduos).¹⁵ Sabe-se que o transplante a partir de doador falecido está relacionado ao maior risco de episódios de rejeição e, ainda, de complicações infecciosas.⁷

Para a seleção de um doador adequado (no caso de doadores vivos) alguns critérios devem ser levados em consideração para aumentar a probabilidade de sucesso do transplante. De modo geral, o doador deve ser saudável, adulto, com idade superior a 21 anos (máximo 70 anos), ter função renal normal e não apresentar evidências de risco de doença renal ou comprometimento de outros órgãos vitais após a doação. Doadores vivos com grau de parentesco próximo ao receptor apresentam resultados de transplante superiores àqueles realizados com rim de doadores falecidos ou doadores vivos sem grau de parentesco.¹⁶

No transplante, o primeiro aspecto a ser considerado é a compatibilidade ABO entre doador e receptor. A importância dessa compatibilidade está baseada no fato de os antígenos do sistema ABO serem expressos na superfície das células endoteliais, podendo servir de alvo para as isohemaglutininas naturais presentes no sangue do receptor. Tais anticorpos são eficientes fixadores de complemento e poderiam mediar a rejeição hiperaguda ao enxerto.¹⁷

Além disso, o processo de seleção de doadores compatíveis requer a tipagem HLA (Human Leucocyte Antigens). As moléculas HLA são codificadas por genes localizados no braço curto do cromossomo 6, na região do MHC (major histocompatibility complex). Os genes de classe I na região do MHC (HLA-A, B e C) codificam glicoproteínas que são expressas na superfície de todas as células nucleadas e são responsáveis por apresentar os peptídeos endógenos ou virais às células T CD8+. Na região de classe II, os loci HLA DR, DQ e DP codificam glicoproteínas expressas na superfície das células apresentadoras de antígenos (APCs) que estão envolvidas na apresentação de peptídeos exógenos aos receptores das células T CD4+. As moléculas do MHC estão fortemente associadas ao alorrechecimento de antígenos em transplantes de órgãos, podendo uma incompatibilidade estar relacionada a um processo imediato de rejeição.¹⁸

Outro teste laboratorial necessário é a prova cruzada ou “cross-match”, empregada para avaliar se o receptor é sensibilizado contra antígenos de histocompatibilidade do doador. Essa prova é geralmente realizada no momento em que se encontra um doador compatível e imediatamente antes da realização do transplante. A principal função da prova cruzada é avaliar o risco de rejeição humoral (hiperaguda). Para tanto, basicamente, uma amostra de soro do receptor é combinada *in vitro* com linfócitos do doador e, ao final, no caso de reação positiva, ou seja, quando existem anticorpos específicos antidoador em circulação, se for realizado o transplante, este poderá ser rapidamente rejeitado. Comumente, observa-se reação positiva em pacientes que foram submetidos a transfusões múltiplas, mulheres com mais de uma gestação ou indivíduos que já foram previamente transplantados.¹⁷

Esses e outros exames, incluindo sorologia para doença de Chagas, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla em inglês), hepatite B e C, toxoplasmose, sífilis, vírus BK e vírus Epstein Barr, são realizados a fim de se garantir o sucesso do transplante e evitar episódio de rejeição.^{3,19}

A rejeição caracteriza-se por uma reação de hipersensibilidade que envolve principalmente a ação de linfócitos T e monócitos, podendo ser classificada em hiperaguda, aguda, aguda tardia ou crônica. Outras classificações também são adotadas e levam em consideração alterações fisiopatológicas, gravidade, resposta ao tratamento (presença ou ausência de resistência), presença ou ausência de disfunção renal e mecanismos imunológicos.³

A forma mais comum de rejeição aguda ao enxerto é iniciada quando aloantígenos do doador são apresentados aos linfócitos T do receptor por APCs.

As células dendríticas e os macrófagos apresentam antígenos para as células T de forma eficiente, porém as células B também podem desempenhar essa função capturando e apresentando antígenos com utilização de imunoglobulinas de superfície e moléculas de MHC de classe II. O ataque ao enxerto pode ocorrer na periferia ou nos órgãos linfoides terciários que se desenvolvem dentro do rim transplantado.³

As células T são capazes de mediar a lesão ao enxerto diretamente através do contato com células epiteliais tubulares e através dos efeitos das citocinas liberadas localmente. Elas também podem prejudicar o enxerto indiretamente, através da ativação de células endoteliais vasculares ou inflamatórias.³

A prevenção e tratamento da rejeição estão centrados na imunossupressão, cuja principal função é inibir a ativação e as funções efetoras dos linfócitos T. Em transplantados renais, utilizam-se terapias de indução e de manutenção com imunossupressores geralmente em esquema tríplice. As principais classes de imunossupressores utilizados são: inibidores de calcineurina, antiproliferativos de linfócitos T e antimetabólicos, corticosteroides e anticorpos monoclonais. Atualmente, a terapia de escolha para transplantado renal inclui: ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio, tacrolimo, sirolimo, everolimo, muromonabe CD3, basiliximabe, daclizumabe, imunoglobulina humana, imunoglobulina antitimócito, prednisona, prednisolona e metilprednisolona.²⁰

Apesar de o risco global de rejeição aguda ter sido reduzido significativamente nos últimos anos em função da maior eficácia dos imunossupressores atuais, os episódios de rejeição aguda que ocorrem são mais graves do que eram antes e, infelizmente, as taxas de sobrevivência do enxerto têm permanecido praticamente inalteradas.³

O equilíbrio entre as vantagens e desvantagens dos imunossupressores é usado para determinar a terapia de escolha. Porém, uma desvantagem comum entre os medicamentos dessa classe é o comprometimento do sistema imunológico do paciente, o que favorece o aumento da incidência de neoplasias e a incidência de eventos infecciosos.⁷

Aproximadamente, 80% dos receptores renais apresentam alguma complicação infecciosa durante o primeiro ano de acompanhamento após o transplante.⁷

De acordo com um estudo realizado por Souza et al (2010), em que avaliou-se a incidência e os fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal, 49% dos pacientes desenvolveram algum evento infeccioso, sendo que 12% corresponderam à infecção por citomegalovírus.⁷

Infecção e doença citomegálica

O citomegalovírus, ou herpes vírus humano tipo 5 (HHV-5), é constituído de uma fita dupla de ácido desoxirribonucleico (em inglês, deoxyribonucleic acid, DNA) contido no interior de um capsídeo icosaédrico. Esse capsídeo é revestido por uma camada amorfa de proteínas, chamada de tegumento, que por sua vez está coberta por um envelope composto por glicoproteínas virais.^{21,22}

O vírus infecta leucócitos, sendo disseminado para todo o organismo através dessas células. A entrada do vírion na célula humana envolve a fusão da membrana celular externa do hospedeiro e as glicoproteínas presentes no envelope viral. Uma vez ocorrida essa fusão, o capsídeo contendo o genoma viral e as proteínas do tegumento são lançadas para o interior da célula.²³

A infecção citomegálica provoca um impacto severo na célula. O CMV tem por característica a replicação lenta, que ocorre entre 14 e 24 horas após a entrada na célula e leva a uma séria desregulação no ciclo genético celular, causando mudanças na forma, no metabolismo e na transcrição genética da célula.²⁴ O ciclo replicativo pode ser dividido em três fases, baseado no aparecimento sequencial de classes de proteínas virais específicas: precoce imediata, precoce e tardia.²²

A fase precoce imediata ocorre nas primeiras quatro horas após a infecção, com transcrição restrita de fragmentos específicos do DNA e a produção de proteínas regulatórias, que permitem ao vírus controlar a síntese de macromoléculas da célula hospedeira. Nessa fase são observadas as proteínas precoces imediatas, como a pp65, que constituiu uma das mais imunogênicas do vírus.²²

O período seguinte persiste por mais de 24 horas e é caracterizado pela replicação contínua de grande parte do DNA viral. Nessa fase são sintetizadas proteínas como a DNA polimerase.²²

O período tardio ocorre de 36 a 48 horas após a infecção. Proteínas estruturais do vírus são produzidas, ocorrendo a formação e liberação de víriões.²²

O CMV é muito prevalente na população mundial, estimando-se que entre 40 e 100% dos adultos apresentam sorologia positiva (IgG) para esse patógeno.²⁵

A infecção primária ocorre geralmente na infância e pode ser assintomática ou apresentar-se com um quadro de febre alta e prolongada, astenia, sudorese, cefaleia e hepatoesplenomegalia em cerca de 50% dos casos. As enzimas hepáticas encontram-se elevadas em aproximadamente 80% dos casos de doença grave. Em transplantados renais, a infecção ativa ocorre geralmente entre o primeiro e o terceiro mês pós-

transplante e as manifestações clínicas atribuíveis são: febre, leucopenia, trombocitopenia e presença de linfócitos atípicos. Alguns dias após a febre, verificam-se aumento nos níveis séricos da aspartato aminotransferase (AST), o aparecimento de sintomas respiratórios, epigastralgia, náusea e diarreia.²⁵

Uma característica peculiar do CMV é a capacidade de permanecer latente após a infecção primária. Em diferentes circunstâncias de baixa vigilância imunológica, o vírus pode ser reativado, como, por exemplo, em pacientes que fazem uso de terapia imunossupressora. Sabe-se ainda que o CMV existe sob diferentes subtipos geneticamente distintos, para os quais a proteção imunológica cruzada é, no máximo, parcial.²⁴ Assim, esse é um vírus capaz de causar infecção primária, reativação de infecção latente e reinfeção por um subtipo viral diferente, podendo evoluir para um quadro de doença citomegálica, marcado por pneumonite, hepatite, retinite ou doença gastrointestinal.²⁵

Um estudo recente realizado por Helantera e colaboradores (2014), em que 19% dos transplantados renais apresentaram doença citomegálica, aponta sintomas gastrointestinais e febre como as mais comuns, ao passo que supressão da medula óssea e hepatopatia foram vistas com menos frequência entre os casos estudados.²⁶

Além das complicações clínicas já citadas, a relação entre infecção ativa por CMV e rejeição ao enxerto tem sido objeto de vários estudos, porém os efeitos da infecção sobre a função do órgão transplantado e o risco de rejeição aguda são conflitantes. Alguns estudos mostram uma associação entre a infecção e o aumento no índice de perda do enxerto,^{9,10,27} enquanto outros não encontram associação entre esses eventos.²⁸⁻³⁰

Na fase aguda da infecção, o vírus pode ser encontrado em macrófagos, linfócitos T e B e neutrófilos circulantes. Células mononucleares fagocíticas do sangue periférico e polimorfonucleares são as primeiras a atuarem na resposta imunológica, mas também contribuem para a disseminação viral no hospedeiro. O envolvimento dos leucócitos circulantes com as células endoteliais dos órgãos desencadeia uma resposta inflamatória, o que resulta no aumento da expressão de moléculas, facilitando a aderência dos leucócitos e a passagem transendotelial até os órgãos. Assim, ocorre a disseminação viral para o baço, glândulas adrenais, fígado, pulmões e glândulas salivares. Os polimorfonucleares são as primeiras células a expressar o antígeno estrutural pp65, que é utilizado para monitorar pacientes com risco de doença.²²

A pp65 é a maior e mais abundante proteína no tegumento viral responsável pela modulação da resposta imune do hospedeiro durante a infecção; e também é o principal

constituente do vírion, embora não seja essencial para a produção de novas partículas virais infecciosas. Essa proteína está implicada na neutralização de ambas as respostas inata e adaptativa durante o processo infeccioso. Nesse processo, a proteína é capaz de impedir o reconhecimento das proteínas antigênicas imediatas precoces pelo hospedeiro, além de inibir a síntese de vários componentes envolvidos na resposta imune.²²

Um dos mecanismos adotados pela pp65 como forma de modular a imunidade adaptativa é exercer a atividade quinase, mediando a fosforilação de proteínas imediatas do ciclo viral, com consequente bloqueio da sua apresentação às moléculas do MHC de classe I. A atividade quinase da pp65 também tem sido implicada na degradação da cadeia alfa da molécula HLA-DR.²²

Outra ação da pp65 contra o sistema imune é a inibição da citotoxicidade das células exterminadoras naturais. Especificamente, foi demonstrado que a pp65 pode atuar como um ligante antagonista ao NKp30, ativando receptores que inibem a deleção de células infectadas, bem como interferir na comunicação entre as células exterminadoras naturais e as células dendríticas.²²

Além disso, há evidências de que a pp65 está envolvida na mediação de uma diminuição na expressão de moléculas do MHC e na atenuação da resposta do interferon beta.²²

Resumidamente, a proteína pp65 utiliza-se de diversos mecanismos com um objetivo principal: evitar a destruição das células infectadas pelo sistema imune hospedeiro e, para tanto, desempenha importante papel na modulação da resposta imune.²²

Torna-se evidente o potencial de morbidade e de mortalidade que o vírus assume em pacientes transplantados, uma vez que há alta prevalência do vírus na população em geral e a potente terapia imunossupressora é essencial para o sucesso do transplante. Dessa forma, o risco para infecção ativa e doença citomegálica após o transplante é determinado por dois fatores: a epidemiologia viral e a imunidade do hospedeiro.³¹

Fatores de risco para o desenvolvimento de doença citomegálica pós-transplante renal

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de doença citomegálica após o transplante estão bem definidos. Um dos mais significativos é o status sorológico do doador e do receptor. São considerados casos de alto risco aqueles em que o doador é soropositivo para CMV e o receptor não apresenta evidência sorológica de infecção prévia pelo vírus (nesse caso designado por D+/R). Isso porque receptores soronegativos carecem

de anticorpos preexistentes específicos ao CMV, o que resulta em um quadro de infecção primária, com intensa dinâmica de replicação do vírus e incapacidade do hospedeiro para suprimir a ação viral.³¹ Esse tipo de infecção ocorre em 20% dos pacientes e é o quadro mais preocupante, uma vez que pode assumir maior gravidade, dependendo do estado de imunossupressão do indivíduo, da precocidade do diagnóstico e da resposta a terapia empregada.^{24,32}

Receptores renais com marcadores sorológicos positivos para o vírus podem sofrer reativação viral ou reinfeção com evolução para formas mais leves da doença, a não ser que recebam imunossupressão muito intensa como, por exemplo, no tratamento da rejeição aguda.^{24,32} Outros fatores de risco são: idade avançada, co-morbidades associadas, neutropenia, episódios de rejeição e incompatibilidade HLA.^{10,27}

O protocolo imunossupressor é um importante fator de risco a ser considerado. Sabe-se que os imunossupressores utilizados na terapia pós-transplante renal têm níveis de influência distintos sob o desenvolvimento de doença por CMV.²⁷

Estudos mostram que o uso de anticorpos depletors de linfócitos T, como a imunoglobulina antitimócito, o muromonabe CD3 e o alentuzumabe, principalmente no tratamento de rejeição aguda, estão significativamente associados à ocorrência de doença citomegálica.^{27,33-37} Mais recentemente, a ciclosporina também tem apresentado uma forte associação.^{29,35}

Em um estudo realizado por Souza et al (2010), a análise de regressão logística confirmou que a utilização dos imunossupressores micofenolato de mofetila (OR 2,33, IC 1,87 - 2,90), muromonabe CD3 (OR 2,38, IC 1,40 - 4,04) e imunoglobulina antitimócito (OR 2,91, IC 1,51 - 5,58) é fator de risco significativo para a ocorrência de episódios infecciosos, sendo a imunoglobulina antitimócito a que apresentou risco mais significativo entre as terapias.⁷ Isso se deve, provavelmente, ao fato da potência dessa terapia, que tem sido utilizada no tratamento de rejeição aguda grave e como terapia de indução em transplante com risco imunológico maior.

Nesse mesmo estudo, a variável que apresentou associação mais significativa com a ocorrência de complicações infecciosas foi o transplante a partir de doador falecido (OR 3,299, IC 2,373-4,585). A justificativa para essa associação pode ser em detrimento do uso de doses maiores de imunossupressores na indução e na manutenção do transplantado que recebe órgão de doador falecido e, também, pela intensa terapia imunossupressora utilizada no tratamento de rejeições decorrentes do tempo prolongado de isquemia tecidual.⁷

Outro fator de risco que pode ser preocupante no desenvolvimento de doença citomegálica é o uso de hemoderivados obtidos de doadores soropositivos para CMV em receptores com ou sem exposição prévia ao vírus.²⁷

Torna-se, dessa forma, evidente a importância de definir quem são os pacientes de alto risco para o desenvolvimento de infecção ativa, através da triagem pré-transplante e, assim, estabelecer a melhor estratégia terapêutica para evitar a evolução do quadro para doença citomegálica.³²

Comparação entre as duas principais técnicas de diagnóstico de infecção citomegálica ativa

O diagnóstico de replicação viral ou infecção ativa tem sido realizado pela técnica de antigenemia pp65, em leucócitos do sangue periférico, ou por testes de ácidos nucleicos (NAT) através da técnica de PCR, e vem sendo utilizado para identificar com maior precocidade indivíduos que vão evoluir para a doença citomegálica e, dessa forma, diminuir a sua gravidade. Os métodos sorológicos para detecção de imunoglobulinas das classes IgM e IgG e as culturas virais têm sido pouco utilizados na prática clínica em função do tempo excessivo para a obtenção do resultado e da baixa sensibilidade.³¹

A antigenemia pp65 é um método semi-quantitativo em que se detecta, através de imunohistoquímica ou imunofluorescência, a presença do antígeno precoce de matriz do CMV, a fosfoproteína 65 (codificada por UL83), expressa em leucócitos do sangue periférico. Os resultados do ensaio são expressos no número de células positivas pelo total analisado.^{12,31}

A quantificação da carga viral com base no número de células infectadas pode indicar a gravidade da infecção: quanto maior o número de células pp65 positivas, maior é a gravidade da doença ou risco de progressão da doença citomegálica.³¹

A limitação eventual desse teste está na definição do limite de positividade, uma vez que os critérios para diferenciar infecção e doença citomegálica são distintos, podendo variar entre os centros de diagnóstico. Gómez-Marqués et al consideram que para o diagnóstico de infecção ativa, uma antigenemia pp65 > 1 célula/100.000 leucócitos é significativa. Já para a doença citomegálica o ponto de corte varia de acordo com a sorologia do paciente; se o paciente for soronegativo, o diagnóstico de risco de doença é evidenciado por antigenemia pp65 > 1 célula/100.000 leucócitos. No caso do paciente soropositivo, o risco para a doença é evidenciado por antigenemia > 10 células/100.000 leucócitos.³⁸

Em média, a antigenemia pode ser detectada de cinco

a 14 dias antes do início dos sinais e sintomas da doença e, por isso, tem sido usada para guiar uma das estratégias terapêuticas atuais na prevenção da doença citomegálica - a terapia preemptiva. Nessa estratégia, os pacientes são monitorados regularmente (normalmente uma vez por semana) durante três meses após o transplante, para a presença de células pp65 positivas. Uma vez que as células positivas são detectadas em um limiar pré-definido e antes do início da sintomatologia clínica, os pacientes são tratados com antivirais, a fim de impedir a progressão da infecção assintomática para doença clínica.³¹

Inúmeros pontos de corte têm sido considerados para o início da terapia antiviral com base na sensibilidade e especificidade de cada método; no entanto, de um modo geral para transplantados renais, tem-se 10 células positivas/200.000 leucócitos como valor preditivo para o início do tratamento, com base na antigenemia por imunofluorescência.^{12,31,39}

As principais vantagens da antigenemia são: a alta sensibilidade e especificidade. Entretanto, exige pessoal treinado para esse fim, além do processamento do sangue dentro de seis a oito horas após a coleta. Somado a isso, a antigenemia pode apresentar decréscimo de sensibilidade na presença de neutropenia.^{10,27,40}

Por outro lado, as técnicas moleculares têm sido cada vez mais frequentemente incorporadas ao diagnóstico laboratorial de CMV. Para esse fim, dois tipos de testes estão atualmente disponíveis: o PCR convencional de natureza qualitativa e o PCR em tempo real, de natureza quantitativa.^{27,40}

Pela baixa especificidade e pela incapacidade de distinção entre infecção ativa e latente, o PCR qualitativo é uma opção para diagnóstico apenas se esse for o único método disponível.^{31,40}

Em contrapartida, o PCR quantitativo tem correlacionado doença e gravidade da infecção com o grau de replicação viral. A infecção ativa por CMV é indicada por altos valores de carga viral ou uma tendência crescente da carga viral detectados no PCR, enquanto que as cargas virais de baixo nível podem indicar presença do vírus latente.³¹

Da mesma forma que na antigenemia, alguns pontos de corte têm sido considerados para o início da terapia antiviral com base nos testes realizados com PCR.³⁸ Em um estudo realizado por Martín-Gandul e colaboradores (2013) estabeleceu-se uma carga viral de 3.983 UI/mL (2.600 cópias/mL) para iniciar o tratamento, através do acompanhamento de aproximadamente 200 pacientes por PCR em tempo real.⁴¹

Existe boa correlação entre os níveis de PCR quantitativo e os resultados de antigenemia, com maior sensibilidade

do PCR, mas com redução da especificidade. Na comparação com a antigenemia, a realização de PCR tem a vantagem de poder ser realizado em pacientes leucopênicos, ter a possibilidade de automatização com processamento de várias amostras ao mesmo tempo e de usar material com tempo de coleta superior a oito horas. Entretanto, essas técnicas exigem equipamentos e reagentes de alto custo, em especial na modalidade de PCR em tempo real.³¹

Fatores como neutropenia, baixa carga viral e tratamento antiviral têm sido implicados como potenciais contribuintes para resultados discordantes entre a antigenemia e as técnicas com PCR.⁴²

Em relação ao monitoramento da resposta ao tratamento, o PCR quantitativo tem se mostrado mais preciso. Geralmente, o número de leucócitos pp65 positivos diminui durante o tratamento antiviral eficaz. No entanto, pode haver aumento intermitente no nível de antigenemia durante as primeiras duas semanas de tratamento antiviral. O mecanismo para esse aumento não é completamente compreendido, mas não sugere necessariamente falha do tratamento enquanto o paciente apresenta melhora clínica. De modo geral, o tratamento antiviral é continuado até que células pp65 positivas não sejam mais detectadas no sangue; porém a persistência ou aumento do número dessas células pode indicar vírus resistentes à terapia antiviral ou a necessidade de reduzir a imunossupressão.³¹

Atualmente, considera-se que tanto a antigenemia, quanto o PCR quantitativo podem ser utilizados para a monitorização na terapia preemptiva, diagnóstico de doença ou para monitorização da resposta à terapia antiviral. A escolha entre um dos métodos depende basicamente da disponibilidade de recursos humanos e econômicos nas diferentes instituições e do bom senso clínico para estabelecer as melhores medidas a serem tomadas frente a cada paciente.^{10,27,40,43}

Atuais estratégias de tratamento

Em relação às estratégias de tratamento, o primeiro ponto a ser considerado é a prevenção da infecção e da doença citomegálica. Atualmente, a existência de estratégias para a prevenção de infecção citomegálica ativa reduziu significativamente a ocorrência de doença por CMV e também os efeitos indiretos da infecção após o transplante renal, aumentando as chances de sucesso do procedimento. As duas principais estratégias comumente empregadas são: profilaxia universal e terapia preemptiva. Há uma variação significativa na aplicação clínica dessas estratégias entre os centros de diagnóstico e transplantes, e cabe ressaltar que, enquanto a profilaxia é uma estratégia que visa prevenir

a infecção citomegálica, a terapia preemptiva tem como papel principal a prevenção da doença pelo CMV.⁴⁴

A profilaxia universal envolve a administração de antivirais para todos os pacientes considerados de alto risco logo no início do período pós-transplante. Incluem-se nesse grupo o quadro D+/R- e os pacientes sob terapia de indução com globulina antitimocitária ou sob o uso de anticorpo monoclonal murino anti-CD3 há um ano.⁴⁵ De acordo com o *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* publicado em 2009, é recomendada a quimioprofilaxia com valganciclovir ou ganciclovir oral, por pelo menos três meses após o transplante, e durante seis semanas após o tratamento com um anticorpo depletor de células T.⁴⁶

No caso da terapia preemptiva, o monitoramento laboratorial pós-transplante é realizado em intervalos regulares para detectar a replicação viral precoce; uma vez que a replicação viral atinge um determinado limiar no ensaio, antes do desenvolvimento de sintomas, o tratamento antiviral é iniciado para evitar a progressão para doença clínica. Essa abordagem terapêutica tem sido considerada mais racional em relação à profilaxia.²⁷

Enquanto a terapia preemptiva tem a vantagem de reduzir o número de pacientes expostos a medicamentos antivirais, custos, o tempo de tratamento e a toxicidade relatada pelo uso de antivirais, a profilaxia previne a reativação de outros herpes vírus e reduz a incidência de efeitos indiretos da infecção citomegálica.^{27,31}

Nos casos em que o tempo de replicação viral é muito rápido (especialmente com D+/R-) pode haver tempo insuficiente para constituir um tratamento inicial para a infecção por CMV, antes do desenvolvimento dos sintomas ou da doença. Coordenar a logística de triagem de rotina, revisando resultados, iniciar a terapia rapidamente após ensaios positivos, e fazer o acompanhamento e posterior gestão pode ser difícil para alguns centros de diagnóstico.²⁷

Até o presente momento, não está estabelecido qual das duas estratégias tem melhor relação custo-efetividade. Há vantagens e desvantagens entre as duas, entretanto após o estabelecimento da profilaxia universal, houve um aumento considerável de doença por CMV de início tardio, bem como do risco de desenvolvimento de resistência ao ganciclovir.^{47,48} Arthurs e colaboradores (2008) ao estudarem a doença citomegálica tardia em casos de D+/R-, em que todos os pacientes receberam profilaxia ganciclovir, notaram que nenhum dos receptores desenvolveu infecção sob o uso da profilaxia, no entanto 29% dos pacientes desenvolveram a doença, em média, 61 dias após a interrupção do tratamento antiviral.⁴⁷ Sob a mesma perspectiva, Browne e colaboradores (2010) obtiveram um resultado de 20%

de pacientes que desenvolveram doença tardia, após um ano do transplante renal, sendo que em 34% dos casos ocorreu infecção recorrente.⁴⁸

Os fatores de risco para a recidiva da infecção por CMV incluem: infecção primária por CMV, transplante a partir de doador falecido, presença de alta carga viral inicial, lenta redução da carga viral no tratamento, viremia persistente quando em profilaxia secundária e tratamento para rejeição ao enxerto concomitante com o tratamento antiviral.^{47,48}

No caso de doença citomegálica estabelecida entre leve e moderada, o tratamento pode ser realizado com valganciclovir ou ganciclovir intravenoso. O valganciclovir mostrou-se uma alternativa com base na equivalência das concentrações plasmáticas obtidas quando comparado ao ganciclovir.²⁷ Nos casos de doença grave é recomendado o tratamento com ganciclovir intravenoso; além disso, sugere-se a redução da potência imunossupressora em pacientes com doença citomegálica com risco de vida ou doença persistente em face do tratamento, até que a doença por CMV tenha sido resolvida. É importante que as doses sejam administradas corretamente e ajustadas de acordo com a função renal de cada paciente, visto que uma terapia inadequada pode resultar em falha de eficácia clínica e no desenvolvimento de resistência, ou ainda, em casos de superdosagem, no aumento da toxicidade.⁴⁶

A duração do tratamento é determinada pelo monitoramento semanal da carga viral do CMV e o tratamento deve ser continuado até que uma ou duas amostras consecutivas sejam negativas. Dessa forma, o risco de desenvolvimento de resistência e a ocorrência de recidiva são minimizados. Monitoramento mais frequente da carga viral não demonstrou qualquer valor terapêutico adicional.⁴⁶

A partir da segunda recidiva ou em casos de resistência ao tratamento com ganciclovir, a substituição dos imunossupressores tacrolimo ou micofenolato por um dos inibidores da mTOR (mammalian target of rapamycin), como o sirolimo ou o everolimo, deve ser considerada. Estudos mostram que tal combinação de imunossupressores com o antiviral pode ter impacto positivo sobre a incidência de doença citomegálica.^{49,50}

Em suma, cabe à equipe médica, junto ao centro de diagnóstico, definir qual a melhor estratégia terapêutica a ser adotada. Pelo fato da profilaxia universal estar sendo relacionada a um aumento considerável da doença citomegálica de início tardio e com um risco maior de desenvolvimento de resistência ao ganciclovir, torna-se racional adotar a estratégia de tratamento preemptivo, ficando a profilaxia reservada para casos específicos, de acordo com a definição da equipe médica, após o transplante renal.³

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção citomegálica ainda é um problema preocupante nos centros de transplante do mundo. Avanços tecnológicos no diagnóstico e no arsenal terapêutico não foram suficientes para reduzir a taxa de prevalência da infecção em transplantados renais; e ainda, casos de reativação viral após um ano de terapia profilática e de resistência aos antivirais têm se tornado mais comuns. Dessa forma, o desafio atual é definir dentre os recursos diagnósticos e os protocolos antivirais qual o mais adequado para cada situação clínica, priorizando a racionalização terapêutica, através da avaliação do custo do tratamento e dos efeitos adversos e tardios advindos de seu emprego.

ABSTRACT

Kidney transplantation is the most frequently transplantation globally. carried out. However, although kidney transplants have in most cases positive results, the continuing use of immunosuppressive drugs could pose a negative impact on the patient, leaving him susceptible to infectious complications. A major complication is the cytomegalovirus infection that occurs mainly in the first three months after transplantation, an important morbidity and mortality cause in those patients. Currently, to reduce the risk of cytomegalovirus disease there are two therapeutic strategies: preemptive therapy and prophylaxis. However, despite the therapeutic protocols are established, viral resistance and relapse of the cytomegalovirus disease have put them again in debate. In this context, the aim of the study is to perform a narrative review on the cytomegalovirus infection in kidney transplant, addressing the viral characteristics in the development of the cytomegalovirus infection and disease, as well as the risk factors and impact on the patient, the preference for the antigenemia pp65 method or the use of nucleic acid testing (NAT) for the diagnosis and current treatment strategies. For this review, the databases were consulted, being selected current articles with relevant matter to the subject.

Keywords: Cytomegalovirus, Cytomegalovirus Infections, Kidney Transplantation

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Transplantation: Human organ transplantation. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/transplantation/organ/en/>> Acesso em: 15 out. 2014.
2. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado (2006 – 2013). Veículo oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2013.
3. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 2010;363:1451-62.
4. Rezende JM. Imunodepressão, imunossupressão. *Rev Pat Trop.* 2011;40(2):199-201.
5. Noronha IL, Manfro RC, Pacheco-Silva A, Casadei D. Manual de Transplante Renal. 1st ed. São Paulo: Manole; 2007.
6. Heilman RL, Mazur MJ, Reddy KS. Immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation: progress to date. *Drugs.* 2010;70(7):793-804.
7. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JOM. Incidência e fatores de risco para complicações infecciosas no primeiro ano após o transplante renal. *J Bras Nefrol.* 2010;32(1):77-84.
8. Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Godara SM, et al. Post-renal transplant cytomegalovirus infection: study of risk factors. *Transplant Proc.* 2012;44:706-709.
9. Cordero E, Casasola C, Ecarma R, Danguilan R. Cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients: incidence, clinical profile, and risk factors. *Transplant Proc.* 2012;44:694-700.
10. De Keyzer k, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. Human cytomegalovirus and kidney transplantation: a clinician's update. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:118-26.
11. Fischer RA. Cytomegalovirus infection and disease in the new era of immunosuppression following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2009;11(3):195-202.
12. Schroeder RB, Michelon T, Wurdig J, Keitel E, Neumann J. Comparação entre técnicas de imunoistoquímica e de imunofluorescência para antigenemia pp65 do citomegalovírus (CMV) em receptores de transplante. *J Bras Transpl.* 2009;12:1101-4.
13. White SL, Chadban SJ, Jan S, Chapman JR, Cass A. How can we achieve global equity in provision renal replacement therapy? *Bull World Health Organ* 2008;86:229-37.
14. Mathur AK, Ashby VB, Sands RL, Wolfe RA. Geographic variation in end-stage renal disease incidence and access to deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10:1069-80.
15. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Dados Numéricos da doação de órgãos e transplantes realizados por estado e instituição no período: janeiro/setembro – 2014. Veículo oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, 2014.
16. Castro MCR. Manual de transplante renal. Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/default.aspx?mn=478&c=919&s=0&friendly=manuais-de-transplantes>> Acesso em: 15 out. 2014.
17. Kalble T, Alcaraz A, Budde K, Humke U, Karam G, Lucan M, et al. Guidelines on renal transplantation. European Association of Urology. 2010.
18. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. Londres: Elsevier; 2008.
19. Avery RK. Infectious Disease Following Kidney Transplant: Core Curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):755-71.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 712, de 13 de agosto de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Imunossupressão no Transplante Renal. Diário Oficial da União. Brasília, DF, 14 de ago. 2014.
21. Mocarski ES, Shenk T, Passa RF. Cytomegaloviruses. In Fields virology. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams; 2007.
22. Tomtishen JP. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Viro J.* 2012; 9:22.
23. Shenk T, Stinski FM. Human cytomegalovirus. Current topics in microbiology and immunology. 1st ed. Berlin: Springer; 2008.
24. Junqueira JMM, Sancho TM, Santos VA. Citomegalovirus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. 86th ed. 86. NewsLab; 2008.
25. Boeckh M, Gaballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm and puzzle. *J Clin Invest.* 2011;121:1673-80.
26. Helanterä I, Schachtner T, Hinrichs C, Salmela K, Kyllönen L, Koskinen P, et al. Current characteristics and outcome of cytomegalovirus infections after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(4):568-77.
27. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation.* 2013;96:333-60.
28. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral Infection in Renal Transplant Recipients. *ScientificWorldJournal* 2012.
29. Einollahi B. Cytomegalovirus Infection following Kidney Transplantation: a Multicenter Study of 3065 Cases. *Int J Org Transplant Med.* 2012;3(2):74-8
30. Van Ree RM, Vries APJ, Zelle DM, Vries LV, Oterdoom LH, Gans RO, et al. Latent cytomegalovirus infection is an independent risk factor for late graft failure in renal transplant recipients. *Med Sci Monit.* 2011;17(11):609–17.
31. Razonable RR, Hayden RT. Clinical Utility of Viral Load in Management of Cytomegalovirus Infection after Solid Organ Transplantation. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013;26(4):703.
32. Albert Einstein Hospital Israelita. Diretrizes Assistenciais. Protocolo de Tratamento de Infecção pelo Citomegalovírus (CMV). 2011.
33. Bhadauria D, Sharma RK, Kaul A, Prasad N, Gupta A, Gupta A, et al. Cytomegalovirus Disease in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Indian J Microbiol.* 2012;52(3):510–5.

34. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Athmakuri SM, Reddy VS, Sahariah S. Anti-thymocyte Globulin versus Basiliximab Induction in Renal Transplant Recipients: Long-term Outcome. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(1):9-15.
35. Almeida CC, Silveira MR, Araújo VE, Lemos LLP, Costa JO, Reis CAL, et al. Safety of Immunosuppressive Drugs Used as Maintenance Therapy in Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals.* 2013;6:1170-94.
36. Chen G, Gu J, Qiu J, Wang C, Fei J, Deng S, et al. Efficacy and safety of thymoglobulin and basiliximab in kidney transplant patients at high risk for acute rejection and delayed graft function. *Exp Clin Transplant.* 2013;11(4):310-4.
37. LaMattina JC, Mezrich JD, Hofmann RM, Foley DP, D'Alessandro AM, Sollinger HW, et al. Alemtuzumab as compared to alternative contemporary induction regimens. *Transpl Int.* 2012;518-26.
38. Gómez-Marqués G, Alonso A, Bayés B, Bernal G, Fernández AM, Franco A, et al. Diagnóstico de la infección por citomegalovirus. *Nefrol Supl Ext.* 2012;3(1):14-20.
39. Soares JLMF, Rosa DD, Leite VRS, Pasqualotto AC. Métodos diagnósticos: consulta rápida. 2nd ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
40. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:711-21.
41. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Sánchez M, Bernal G, Suárez G, Sobrino M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. *J Clin Virol.* 2013;56(1):13-8.
42. Rha B, Redden D, Benfield M, Lakeman F, Whitley RJ, Shimamura M. Correlation and Clinical Utility of pp65 Antigenemia and Quantitative Polymerase Chain Reaction Assays for Detection of Cytomegalovirus in Pediatric Renal Transplant Patients. *Pediatr Transplant.* 2012;16(6):627-37.
43. Farfán MJU, Torres JPT, Vergara AA, Donoso GW, Alba AG, Paris CD, et al. Comparación de las técnicas de reacción de polimerasa en cadena en tiempo real y antigenemia para la detección de citomegalovirus en sangre de niños sometidos a transplantes. *Rev Chil Infect.* 2011;28(2):113-7.
44. Millera GG, Kaplan B. Prophylaxis versus Preemptive Protocols for CMV: Do They Impact Graft Survival? *Am J Transplant.* 2008; 8:913-4.
45. Ono G. Guia de condutas em infecção e doença por citomegalovírus em transplante de rim e rim/pâncreas. Grupo de Infecção em Transplante de Órgãos Sólidos – Escola Paulista de Medicina. 2010.
46. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney International advance online publication* 2009.
47. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, Kremers WK, Cosio FG, Patel R, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:840.
48. Browne BJ, Young J, Dunn TB, Matas AJ. The impact of cytomegalovirus infection ≥ 1 year after primary renal transplantation. *Clin Transplant.* 2010;24(4):572-7.
49. Silva HT, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CsA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CsA in Renal-Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1401-3.
50. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, Westeel PF, Etienne I, Thervet E, et al. Efficacy on Renal Function of Early Conversion from Cyclosporine to Sirolimus 3 Months After Renal Transplantation: Concept Study. *Am J Transplant.* 2009;9:1115-23.

INFECÇÃO FÚNGICA NO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS ABDOMINAIS, COM FOCO EM INTESTINAL E MULTIVISCERAL – REVISÃO DA LITERATURA

Fungal infection aiming Small Bowel and Multivisceral Transplantation – Literature Review

Adriana Weinfeld Massaia¹, André Ibrahim David², Catiana Mitica Gritti³, Ivan Leonardo Avelino França e Silva⁴, Edson Abdala⁵

RESUMO

A natureza das infecções após os transplantes de órgãos sólidos mudou, significativamente, com o advento de potentes esquemas imunossupressores, o uso rotineiro de profilaxia antimicrobiana e os avanços das técnicas de diagnóstico microbiológico. Novos patógenos estão sendo identificados nessa população, incluindo vários com significativo perfil de resistência a antimicrobianos. Cada tipo de enxerto apresenta riscos de infecções particulares, sendo os transplantes de intestino e multivisceral importantes exemplos disso. Entretanto, os padrões gerais de infecção são similares a todos os transplantes de órgãos sólidos. As infecções nessas situações podem ser divididas em categorias: relacionadas ao doador, relacionadas ao receptor, infecções adquiridas na comunidade e infecções relacionadas à assistência à saúde. A cronologia das infecções após transplante é determinada pela natureza e intensidade das exposições epidemiológicas individuais e do estado de equilíbrio da imunossupressão. A escassez de estudos epidemiológicos das infecções pós-transplantes de intestino e multivisceral ainda mantém sua compreensão, mais no estado da arte do que como ciência. O objetivo deste estudo é descrever os dados epidemiológicos das infecções fúngicas pós-transplantes de intestino e multivisceral. Os agentes mais prevalentes nos transplantes de intestino e multivisceral foram: *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* Os principais sítios de infecção foram: sítio cirúrgico, intra-abdominal, corrente sanguínea, cateter venoso central, urinário e respiratório. Os fatores de risco identificados foram: rejeição aguda, dose alta de imunossupressão, uso de dispositivos invasivos, cirurgias extensas e reoperação, enxerto contaminado, infecção prévia e paciente hospitalizado no período pré-transplante.

Descritores: Infecção; Micose; Transplante; Intestino Delgado.

INTRODUÇÃO

Pacientes submetidos a Transplante de Intestino (TI) são mais suscetíveis a infecções do que qualquer outro receptor de Transplante de Órgãos Sólidos (TOS).¹ O estado de equilíbrio da imunossupressão é um conceito utilizado para descrever os fatores que podem contribuir para o risco de infecção individual. Esse risco é amplamente determinado pela dose, duração e sequência da terapia imunossupressora. No entanto, coleções pós-operatórias, uso de dispositivos invasivos, uso de drenos, isquemia tecidual, neutropenia, doenças crônicas associadas, disfunção orgânica, distúrbios metabólicos, exposição antimicrobiana, entre outros, também contribuem para o risco de adquirir infecção.^{2,3} Os fatores de risco individuais devem ser considerados para escolha de estratégia profilática e terapia empírica, e para determinação dos diagnósticos diferenciais de cada infecção.²⁻⁴

Instituições:

- ¹ Departamento de Infectologia da Santa Casa de São Paulo, São Paulo/SP
- ² Unidade de Transplante de Fígado da Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo/SP
- ³ Gestão de Transplante de Fígado da Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo/SP
- ⁴ Departamento de Infectologia e SCIH do Hospital A.C. Camargo, São Paulo/SP
- ⁵ Departamento de Infectologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, São Paulo/SP

Correspondência:

Nome: Adriana Weinfeld Massaia
Endereço: Rua Itapirapuã, 278 - São Paulo/SP
Tel: (11) 98199-7378
E-mail: dri.weinfeld@gmail.com

Recebido em: 20/03/2015

Aceito em: 10/04/2015

A incidência de infecção fúngica invasiva (IFI) nos TOS depende do órgão transplantado, da terapia imunossupressora e de complicações cirúrgicas, variando de 2 a 60%. A maioria dessas infecções é causada por espécies de *Candida*, provenientes de sítio endógeno, e de *Aspergillus*.

Porém, são também descritas infecções por espécies de *Cryptococcus* e por *Pneumocystis jirovecii*.^{4,5}

OBJETIVO

Descrever os dados epidemiológicos das infecções fúngicas pós-transplantes de intestino e multivisceral quanto a incidência, distribuição, fatores de risco e evolução, segundo revisão da literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura através de busca no Medline/PubMed, Latin-American and Caribbean Centre on Health Sciences Information (Lilacs), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Embase Biomedica Answers, Thomson Reuters (ISI) Web of Knowledge e SciVerseScopus. Os termos utilizados foram: “intestine transplantation”, “intestine transplant”, “intestinal transplantation”, “intestinal transplant”, “multivisceral transplantation”, “small bowel transplantation”, “infectious transplantation”, “intest* transplant”, “small bowel transplant” “multivisceral transplant”, “infection transplantation”, “bacterial infection transplant”, “viral infection transplant”, “fungal infection transplant”. Não se utilizou filtro. O período de revisão foi a partir do ano de 2000 até julho de 2013.

Os seguintes artigos foram selecionados para compor os dados de revisão:

- Artigos originais que tratavam de TI ou TMV, e uma das seguintes situações: descrições de casuísticas com resultados e complicações, incluindo infecciosas; relatos ou estudos de infecções.
- Artigos de revisão sobre TI ou TMV que incluíam informação sobre infecção.
- Artigos originais ou de revisão em TOS que contivessem dados de infecção em TI ou TMV.

ANÁLISE DE RESULTADOS

Nos TI e Transplantes Multiviscerais (TMV) os agentes predominantes são espécies de *Candida* e *Aspergillus* (Tabela 1).⁴⁻⁹

Tabela 1 – Infecções fúngicas nos transplantes de intestino e multivisceral

Autor / Origem / Ano	Número total de pacientes / Número total de episódios de infecção	Agentes †
Akhter K et al/ Washington/ 2012 ¹⁰	56 / 85 *	2/85 (2,3%) <i>C.albicans</i> : 1 <i>C.parapsilosis</i> : 1
Florescu DF et al/ Nebraska/ 2012 ¹¹	98 / 146*	14/146 (9,5%) <i>C.albicans</i> : 4 <i>C. glabrata</i> : 4 <i>C.parapsilosis</i> : 4 <i>C.humicola</i> : 1 <i>Candida spp</i> : 1
Florescu DF et al/ Nebraska/ 2010 ¹²	98 / 63**	63/63 (100%) <i>C.albicans</i> : 22 <i>C. glabrata</i> : 15 <i>C.parapsilosis</i> : 8 <i>C.krusei</i> : 4 <i>C.tropicalis</i> : 3 <i>C.lambliia</i> : 1 <i>Aspegillus spp.:</i> 3
Rosado-Odom VM et al/ Indiana/ 2011 ¹³	121 / 533***	71/533 (13,3%) <i>C.glabrata</i> : 39 <i>C.krusei</i> : 11 <i>C.albicans</i> : 10 <i>C.parapsilosis</i> : 5 <i>C.lusitaniae</i> : 3 <i>R.mucilaginoso</i> : 1 <i>A.fumigatus</i> 1 <i>Ductylaria spp.:</i> 1
Trentadue J et al/ Argentina/ 2011 ¹⁴	15/ ND***	ND <i>Candida spp.:</i> 1 <i>Cryptococcus spp.:</i> 1
John M et al. / Nova Iorque/ 2006 ¹⁵	31 / 42***	5/42 (12%) <i>C.albicans</i> : 1 <i>C.parapsilosis</i> : 1 <i>C.tropicalis</i> : 1 <i>C.glabrata</i> : 1 <i>A.fumigatus</i> : 1
Guaraldi G et al/ Itália/ 2005 ¹⁶	19 / 100***	6/100 (6%) <i>C.albicans</i> : 3 <i>A.fumigatus</i> : 2 <i>C.krusei</i> : 1

† Um paciente pode ter apresentado mais de um episódio de infecção

* Infecção de corrente sanguínea

** Infecção exclusivamente fúngica

*** Infecções por agentes e em locais variados

As espécies de *Candida* são responsáveis por mais de 50% das IFI em pacientes submetidos a TOS. Ela ocorre precocemente quando comparada a outros fungos, geralmente nos primeiros três meses após o transplante, como infecção nosocomial. Os principais sítios são a corrente sanguínea e o trato gastro-intestinal (TGI). Os fatores de risco relacionados são: idade, terapia antimicrobiana de amplo espectro, dispositivos invasivos,

terapia parenteral, neutropenia prolongada, permanência em unidade de terapia intensiva, imunossupressão e terapia de substituição renal.^{1,4,8,9}

Um estudo prospectivo analisou a epidemiologia e o desfecho de IFI em 429 TOS. Candidíase invasiva foi diagnosticada em 59% dos casos, e a *C.albicans* foi o agente isolado mais comum (46,4%). Os pacientes que receberam profilaxia antifúngica tiveram mais infecção por *C.glabrata* e *Candida krusei* (*C.krusei*). Os sítios de infecção encontrados foram corrente sanguínea (53%), intra-abdominal (36,8%), pulmão (10,2%) e pele (4,1%). *Aspergillus* foi o segundo patógeno mais frequente (24,8%). Desses pacientes estudados, 12 foram submetidos a TI e todos receberam profilaxia antifúngica.^{9,12,17}

Nos TI e TMV, IFI foi identificada em 40 a 59%, ocasionada principalmente pela ruptura da integridade do TGI, alta imunossupressão e elevada incidência de infecção por CMV. O período de maior risco foi igual aos demais TOS, no entanto, um número considerável de infecção por *Candida* ocorreu além desse período de risco.^{1,4,8,18}

Florescu D. e colaboradores realizaram estudo retrospectivo tipo caso-controle com 46 pacientes pediátricos, avaliando os fatores de risco para infecção por *Candida* nos TI e TMV. Foram encontrados 40 episódios de infecção por *Candida* spp., 20 na corrente sanguínea, 15 intra-abdominais, três envolvendo múltiplos sítios e um empiema. Os fatores de risco associados foram uso de nutrição parenteral total (NPT) uma semana antes e uso de antibióticos sete dias antes da infecção.¹⁷

Esses mesmos autores publicaram outro estudo com 98 pacientes também pediátricos que receberam 110 TI ou TMV. Destes, 25 desenvolveram 59 episódios de infecção por *Candida* e quatro por *Aspergillus*. Das infecções por *Candida*, 39 apresentaram fungemia, 17 infecções intra-abdominais, duas infecções do trato urinário e uma empiema. *C.albicans* foi o agente isolado mais frequente, responsável por 37,3% dos casos, e *C.glabrata* por 25,4%, *C.parapsilosis* 13,3%, *C.krusei* 6,8%, *Candida tropicalis* (*C.tropicalis*) 5,1% e *Candida lambia* (*C.lambia*) 1,7%. Em relação ao tempo de diagnóstico da infecção após o transplante, 11 casos ocorreram até o primeiro mês e 12 entre o primeiro e o sexto mês, sendo o restante após seis meses. Descrição das espécies de *Candida* por sítio de infecção e tempo pós-transplante deste estudo encontra-se na Tabela 2.

Os quatro episódios de infecção por *Aspergillus* foram de doença invasiva em TMV. Trinta pacientes evoluíram a óbito, e aspergilose invasiva foi fator de risco para mortalidade na análise multivariada.^{6,12}

Tabela 2 – Linha do tempo das infecções após transplante de intestino e multivisceral segundo espécie de *Candida* e sítio de infecção.¹²

Tempo após transplante	Sítio de infecção (número de infecção)	Espécie de <i>Candida</i> (número)
0-1 mês	Infecção Abdominal (IA) (7)	<i>C.albicans</i> (2) <i>C.glabrata</i> (2) <i>C.krusei</i> (2) Miscelânea (1)
	Infecção de corrente sanguínea (ICS) (3)	<i>C.glabrata</i> (2) <i>C.parapsilosis</i> (1)
	Pleura (1)	<i>C.glabrata</i> (1)
1-6 meses	IA (6)	<i>C.albicans</i> (3) <i>C.glabrata</i> (1) <i>C.krusei</i> (1) Miscelânea (1)
	ICS (5)	<i>C.albicans</i> (1) <i>C.parapsilosis</i> (2) <i>C.tropicalis</i> (2)
	Infecção do trato-urinário (ITU) (1)	<i>C.albicans</i> (1)
>6 meses	IA (4)	<i>C.albicans</i> (2) <i>C.glabrata</i> (2)
	ICS (31)	<i>C.albicans</i> (12) <i>C.glabrata</i> (7) <i>C.krusei</i> (1) <i>C.parapsilosis</i> (5) <i>C.tropicalis</i> (1) <i>C.lambica</i> (1) Miscelânea (4)
	ITU (1)	<i>C.krusei</i> (1)

Aspergilose invasiva é a segunda causa mais importante de IFI nos TOS, com taxa entre 1 e 15%. Dados iniciais reportaram mortalidade de mais de 65%, sendo quase 100% se não tratados, no entanto atualmente esta se aproxima de 22%. Os fatores de risco descritos são retransplante, falência renal com necessidade de terapia de substituição, outras cirurgias e infecção por CMV. Nos TI e TMV, essa doença representa 1 a 3% das IFI, com mortalidade associada de 60 a 90%, porém esses dados foram obtidos de publicações com pequeno número de casos. Não há trabalhos que descrevam fatores de riscos específicos em TI e TMV.^{1,4,6,8,18,19}

Criptococose acomete 0,3 a 5,3% dos receptores de TOS, com mortalidade de 20%. Aproximadamente 25 a 54% desses receptores apresentam doença pulmonar, e a infecção disseminada, incluindo sistema nervoso central e fungemia, ocorrem em 52 a 61% e 20 a 25% dos receptores de TOS, respectivamente. Na maioria dos casos, a doença é considerada reativação de infecção quiescente, entretanto há relatos de infecção primária, especialmente transmitida pelo doador. O tempo entre o transplante e a infecção varia de 16 a 21 meses, e

quando ocorre precocemente, nos primeiros 30 dias após o transplante, deve-se aventar a possibilidade de transmissão pelo enxerto. O uso de inibidores de calcineurina como agentes imunossupressores parece estar associado a menor incidência de doença disseminada e, conseqüentemente, relacionar-se a doença limitada ao pulmão. De um modo geral, os fatores de risco envolvidos são: uso de corticosteróide, pacientes cirróticos e uso de alemtuzumab, principalmente como tratamento contra rejeição celular.²⁰⁻²²

O estudo TRANSNET, realizado com 15 centros dos EUA, corrobora esses dados sobre IFI. Durante o período estudado, 1208 IFI ocorreram em 1063 receptores de órgão sólido, sendo 17 TI e TMV. As IFI identificadas foram: candidíase 53%, aspergilose 19%, criptococose 8%, fungos filamentosos não-*Aspergillus* 8% e fungos endêmicos 5%. Entre os pacientes submetidos a TI ou TMV, foram observados 22 episódios de IFI, e os agentes responsáveis foram *Candida spp.* em 19 (85%), *Cryptococcus spp.* em um (5%), outras leveduras e não identificados em dois (10%).²³ O mesmo foi observado em uma análise na Argentina, que evidenciou um caso de criptococose entre os 15 pacientes submetidos a TI.¹⁴

A histoplasmose pode causar infecção em receptores de TOS através da reativação de foco latente, como infecção primária ou por transmissão do doador. Não há dados na literatura que permitam definir sobre a incidência desta infecção nos TI e TMV. Um estudo

retrospectivo analisou os TOS (não inclui TI ou TMV) de 1997 a 2007 em área endêmica. Observou 29 casos de histoplasmose em 3436 TOS, sendo que 14 eram ativos confirmados, 10 tiveram confirmação no órgão explantado, quatro apresentaram evidência no tecido do doador e um teve histoplasmose antes do transplante.²⁴ No Brasil, observou-se ocorrência de histoplasmose em três de 82 (0,2%) casos de infecção endêmica oportunista, entre pacientes submetidos a transplante de rim ou fígado.²⁵

Com o advento da profilaxia e esquemas imunossupressores com doses reduzidas, as infecções por *Pneumocystis jirovecii* diminuíram. Dados reportam incidência de 5 a 15% em TOS, previamente à introdução da profilaxia, e não há relato recente dessa complicação nos TI e TMV.^{6,26}

CONCLUSÃO

Os agentes mais prevalentes nos transplantes de intestino e multivisceral foram: *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* Os principais sítios de infecção foram: sítio cirúrgico, intra-abdominal, corrente sanguínea, cateter venoso central, urinário e respiratório. Os fatores de risco identificados foram: rejeição aguda, dose alta de imunossupressão, uso de dispositivos invasivos, cirurgias extensas e reoperação, enxerto contaminado, infecção prévia e paciente hospitalizado no período pré-transplante.

ABSTRACT

The nature of infections after solid organ transplantation has changed significantly with the advent of potent immunosuppressive regimens, the routine use of antibiotic prophylaxis and the advancement of microbiological diagnostic techniques. New pathogens are being identified among this population, including several with significant antimicrobial resistance profile. Each type of graft has specific risks for infections, and both intestine and multivisceral transplants are important examples. However, the general infection patterns are similar to all solid organ transplants. Infections in these situations can be divided into categories: related to the donor, related to the receiver, infections acquired in the community and infections related to health care. The post-transplant chronology of infections is determined by the nature and intensity of individual epidemiological exposure and balance in the immunosuppression state. The scarcity of epidemiological studies on bowel and multivisceral post-transplant infections still maintain their understanding more as a state of the art than as a science. The purpose of this study is to describe the epidemiological data of the intestine and multivisceral post-transplant fungal infections. The most prevalent agents in the intestine transplants and multivisceral were: *Candida spp.* and *Aspergillus spp.* The main spots of infection were the surgical site, intra-abdominal, blood, central venous catheter, urinary and respiratory systems. The identified risk factors were: acute rejection, high dose of immunosuppression, use of invasive devices, extensive surgery and reoperation, contaminated graft, previous infection and hospitalized patients in the pre-transplant period.

Keywords: Infection; Mycoses; Transplantation; Intestine, Small.

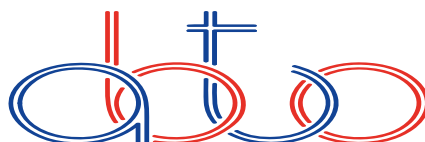
REFERÊNCIAS

- Palocaren MS. An overview of intestine and multivisceral transplantation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23:457-69.
- Fishman JA, Issa NC. Infection in organ transplantation: risk factors and evolving patterns of infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24:273-83.
- Fishman JA and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transpl.* 2009;9(Suppl 4):S3-S6
- Muñoz P, Fernández NS, Fariñas MC. Epidemiology and risk factors of infections after solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(Supl 2):10-8.
- Palocaren MS. An overview of intestine and multivisceral transplantation. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23:457-69.
- Timpone Jr JG, Girlanda R, Rudolph L, Fishbein TM. Infections in intestinal and multivisceral transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27:359-77.
- Fishman JA. Infection in solid organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357:2601-14.
- Grim SA, Clark Nm. Management of infectious complications in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:333-42
- Silveira FP, Kusne S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation. *Am J Transpl.* 2013;13:220-7
- Akhter K, Timpone J, Matsumoto C, Fishbein T, Kaufman S, Kumar P. Six-month incidence of bloodstream infections in intestinal transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:242-7
- Florescu DF, Qiu F, Langnas AN, Mercer DF, Chambers H, Hill LA, Qaragholi N, Kalil AC. Bloodstream infections during the first year after pediatric small bowel transplantation. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:700-4.
- Florescu DF, Islam KM, Grant W, Mercer DF, Langnas A, Botha J, et al. Incidence and outcome of fungal infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:497-504
- Rosado-Odom VM, Johnson R, Mangus RS. Bacterial, fungal, and parasitic infections one year after isolated intestinal and multivisceral transplantation in a single centersession: Poster Abstract Session: Infections after solid organ transplants. Annual Meeting IDSA; Boston; 2011.
- Trentadue J, Rumbo C, Hervás MDG, Saá G, Martínez MI, Orce G, et al. Transplante intestinal en pediatría. Análisis de la primera serie de receptores en la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):135-141
- John M, Gondolesi G, Herold BC, Kaufman S, Fishbein T, Posada R. Impact of surveillance stool culture guided selection of antibiotics in the management of pediatric small bowel transplant recipients. *Pediatr Transpl.* 2006;10:198-204
- Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, Di Benedetto F, De Ruvo N, Masetti M, et al. Outcome, incidence and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplantation patients. *Transplantation.* 2005;80:1742-8
- Florescu DF, Qiu F, Mercer DF, Langnas AN, Shafer LR, Kalil AC. Risk factors for systemic candida infections in pediatric small bowel transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:120-3.
- Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:220-9
- Vianna R, Misra V, Fridell JA, Goldman M, Mangus RS, Tector J. Survival after disseminated invasive aspergillosis in a multivisceral transplant recipient. *Transpl Proc.* 2007;39:305-7
- Sun HS, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al.; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Unrecognized pretransplant and donor-derived cryptococcal disease in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2010;51:1062-9
- Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clin Infect Dis.* 2008;46:e12-8.
- Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation. *Am J Transpl.* 2013;13:242-9.
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11.
- Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, Budev M, Gordon SM, Shrestha NK, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis.* 2009;49:710-6
- Batista MV, Pierrotti LC, Abdala E, Clemente WT, Girão ES, Rosa DR, et al. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Trop Med Int Health.* 2011;16:1134-42
- Martin SI, Fishman JA. AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transpl.* 2013;13(Suppl 4):272-9

JBT

Jornal Brasileiro de Transplantes

2015 jan/mar;18(1):1-33



Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JBT

O JBT - Jornal Brasileiro de Transplantes, ISSN 1678-3387, órgão oficial da ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, destina-se à publicação de artigos da área de transplante e especialidades afins, escritos em português, inglês ou espanhol.

Os manuscritos submetidos à Revista, que atenderem às “Instruções aos Autores” e estiverem de acordo com a política Editorial da Revista, após aprovação pelo Conselho Editorial, serão encaminhados para análise e avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para as modificações no texto ou justificativas de sua conservação. Somente após aprovação final dos editores e revisores, os trabalhos serão encaminhados para publicação. Serão aceitos Artigos Originais, Artigos de Revisão, Apresentação de Casos Clínicos, Cartas ao Editor, Ciências Básicas Aplicadas aos Transplantes, Opinião Técnica, Prós e Contras, Imagem em Transplante e Literatura Médica e Transplantes.

ARTIGOS ORIGINAIS

São trabalhos destinados à divulgação de resultados da pesquisa científica. Devem ser originais e inéditos. Sua estrutura deverá conter os seguintes itens: Resumo (português e inglês), Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências. Devem ter, no máximo, 45 referências.

ARTIGOS DE REVISÃO

Constituem da avaliação crítica e sistemática da literatura sobre um assunto específico, podendo ser: Revisão Acadêmica, Revisão de Casos, Revisões Sistemáticas, etc. O texto deve esclarecer os procedimentos adotados na revisão, a delimitação e os limites do tema, apresentar conclusões e ou recomendações e ter, no máximo, 60 referências.

APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Relata casos de uma determinada doença, descrevendo seus aspectos, história, condutas, etc... incluindo breve revisão da literatura, com 20 referências, no máximo.

CARTAS AO EDITOR

Tem por objetivo discutir trabalhos publicados na revista ou relatar pesquisas originais em andamento. Devem ter, no máximo, três laudas e cinco referências.

CIÊNCIAS BÁSICAS APLICADAS AO TRANSPLANTE

Artigos de revisão sobre temas de ciência básica, cujo conhecimento tem repercussão clínica relevante para Transplantes. Devem ter, no máximo, dez laudas e 15 referências e serão feitas apenas a convite do JBT.

OPINIÃO TÉCNICA

Destina-se a publicar uma resposta a uma pergunta de cunho prático através de opinião de um especialista (Quem? Quando? Como? Onde? Por quê?). Devem ter, no máximo, seis laudas e apresentarem até quinze referências.

PRÓS E CONTRAS

Frente a uma questão, dois autores serão escolhidos pela editoria do JBT, para discutirem os aspectos positivos e os negativos de um assunto controverso. São dois autores, um escrevendo a favor e o outro contra uma determinada proposição. Cada autor deve escrever no máximo três laudas e cinco referências.

IMAGEM EM TRANSPLANTE

Uma imagem relacionada a Transplante, patognomônica, típica, de US, RX, CT, RNM, foto de cirurgia, microscopia, sinal clínico, etc., seguida de um texto curto, explicativo, com, no máximo, 15 linhas e cinco referências.

LITERATURA MÉDICA E TRANSPLANTES

Um artigo original de qualquer área médica, incluindo transplantes, que seja importante para o conhecimento do médico transplantador, poderá ser revisado, e o resumo do trabalho original será publicado, seguido de um pequeno resumo comentado ressaltando sua importância. O resumo deve ter até duas laudas e apresentar a referência completa do trabalho. Autores serão convidados para esse tipo de publicação, mas poderão ser considerados para publicação no JBT trabalhos enviados sem convites quando considerados relevantes pelos editores.

PONTO DE VISTA

Temas sobre transplantes de órgãos ou tecidos, elaborados por autores da área, convidados pela editoria da revista. Deverão conter 1.200 palavras, no máximo.

ESPECIAL

Artigo, Documento, Trabalho, Parecer, que não se enquadre em nenhuma das especificações acima, publicado apenas por convite da Revista ou após parecer da Editoria, mas que venha trazer à comunidade transplantadora, informações de grande importância, e portanto, sem necessidade de seguir as normas clássicas da revista.

As normas que se seguem, devem ser obedecidas para todos os tipos de trabalhos e foram baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med 1997;126:36-47, e atualizado em outubro de 2001. Disponível no endereço eletrônico: <http://www.icmje.org>

NORMAS PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO

Requisitos técnicos

- O trabalho deverá ser digitado em espaço duplo, fonte Arial tamanho 12, margem de 2,5 cm de cada lado, com páginas numeradas em algarismos arábicos, na seqüência: página de título, resumos e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas.
- Permissão à ABTO para reprodução do material.
- Declaração que o manuscrito não foi submetido a outro periódico,
- Aprovação de um Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o trabalho, quando referente a trabalhos de pesquisa envolvendo seres humanos.
- Termo de responsabilidade do autor pelo conteúdo do trabalho e de conflitos de interesses que possam interferir nos resultados.

Observações:

- Com exceção do item “a”, os documentos acima deverão conter a assinatura do primeiro autor, que se responsabiliza pela concordância dos outros co-autores.
- Há em nosso site, modelo de carta para acompanhar os trabalhos, onde já constam as informações referentes aos itens b, c, d, e.

Após as correções sugeridas pelos revisores, a forma definitiva do trabalho deverá ser encaminhada, preferencialmente, por e-mail ou, uma via impressa, acompanhada de CD-ROM. Os originais não serão devolvidos. Somente o JBT-Jornal Brasileiro de Transplantes poderá autorizar a reprodução em outro periódico, dos artigos nele contidos.

PREPARO DO MANUSCRITO

A página inicial deve conter:

- Título do artigo, em português (ou espanhol) e inglês, sem abreviaturas; que deverá ser conciso, porém informativo;
- Nome de cada autor - sem abreviatura, afiliação institucional e região geográfica (cidade, estado, país);
- Nome, endereço completo, telefone e e-mail do autor responsável;
- Fontes de auxílio à pesquisa, se houver.

RESUMO E ABSTRACT

Para os artigos originais, os resumos devem ser apresentados no formato estruturado, com até 350 palavras destacando: os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as demais seções, o resumo pode ser informativo, porém devendo constar o objetivo, os métodos usados para levantamento das fontes de dados, os critérios de seleção dos trabalhos incluídos, os aspectos mais importantes discutidos, as conclusões e suas aplicações.

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO JBT

Abaixo do resumo e abstract, especificar no mínimo três e no máximo dez descritores (keywords), que definam o assunto do trabalho. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

Os resumos em português (ou espanhol) e inglês deverão estar em páginas separadas. Abreviaturas devem ser evitadas.

TEXTO

Iniciando em nova página, o texto deverá obedecer à estrutura exigida para cada tipo de trabalho (vide acima). Com exceção de referências relativas a dados não publicados ou comunicações pessoais, qualquer informação em formato de “notas de rodapé” deverá ser evitada.

AGRADECIMENTOS

Após o texto, em nova página, indicar os agradecimentos às pessoas ou instituições que prestaram colaboração intelectual, auxílio técnico e ou de fomento, e que não figuraram como autor.

REFERÊNCIAS

As referências devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos, sobrescritos, após a pontuação e sem parênteses.

A apresentação deverá estar baseada no formato denominado “Vancouver Style”, conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journal Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine e disponibilizados no endereço:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/linkout/journals/jourlists.cgi?typeid=1&type=journals&operation=Show>

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Acima de seis, cite os seis primeiros, seguidos da expressão et al.

Alguns exemplos:

ARTIGOS DE PERIÓDICOS

Donckier V, Loi P, Closset J, Nagy N, Quertinmont E, Lê Moine O, et al. Preconditioning of donors with interleukin-10 reduces hepatic ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in pigs. *Transplantation*. 2003;75:902-4.

Papini H, Santana R, Ajzen, H, Ramos, OL, Pestana, JOM. Alterações metabólicas e nutricionais e orientação dietética para pacientes submetidos a transplante renal. *J Bras Nefrol*. 1996;18:356-68.

RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS

Raia S, Massarollo PCP, Baia CESB, Fernandes AONG, Lallee MP, Bittencourt P et al. Transplante de fígado “repique”: receptores que também são doadores [resumo]. *JBT J Bras Transpl*. 1998;1:222.

LIVROS

Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e das vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

CAPÍTULOS DE LIVROS

Raia S, Massarollo PCB. Doação de órgãos. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editores. *Doenças do fígado e das vias biliares*. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1113-20.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

TRABALHOS APRESENTADOS EM EVENTOS

Sokal EM, Cleghorn G, Goulet O, Da Silveira TR, McDiarmid S, Whittington P. Liver and intestinal transplantation in children: Working Group Report

[Presented at 1^o World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:S159-72.

TESES

Couto WJ. Transplante cardíaco e infecção [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2000.

Pestana JOM. Análise de ensaios terapêuticos que convergem para a individualização da imunossupressão no transplante renal [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2001.

DOCUMENTOS ELETRÔNICOS

Matsuyama M, Yoshimura R, Akioka K, Okamoto M, Ushigome H, Kadotani Y, et al. Tissue factor antisense oligonucleotides prevent renal ischemia reperfusion injury. *Transplantation* [serial online] 2003 [cited 2003 Aug 25];76:786-91. Available from: URL: <http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi>.

HOMEPAGE

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [atualizada em 2002 May 16; acesso em 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>

PARTE DE UMA HOMEPAGE

American Medical Association [homepage na Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [atualizada em 2001 Aug 23; acesso em 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [aproximadamente 2 telas]. Disponível em: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Obs: Dados não publicados, comunicações pessoais, deverão constar apenas em “notas de rodapé”. Trabalhos enviados para a revista devem ser citados como trabalhos no “prelo”, desde que tenham sido aceitos para publicação. Deverão constar na lista de Referências, com a informação: [no prelo] no final da referência, ou [in press] se a referência for internacional.

TABELAS, FIGURAS, E ABREVIATURAS

Tabelas

Devem ser confeccionadas com espaço duplo. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem que foram citadas no texto. Devem ter título, sem abreviatura, e cabeçalho para todas as colunas. No rodapé da tabela deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados. Devem ser delimitadas, no alto e embaixo por traços horizontais; não devem ser delimitadas por traços verticais externos e o cabeçalho deve ser delimitado por traço horizontal. Legendas devem ser acompanhadas de seu significado.

Figuras (gráficos, fotografias, ilustrações)

As figuras devem ser enviadas no formato JPG ou TIF, com resolução de 300dpi, no mínimo. Ilustrações extraídas de outras publicações deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando na legenda da ilustração a fonte de onde foi publicada.

Abreviaturas e Siglas

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu significado. Não devem ser usadas no título.

ENVIO DO MANUSCRITO

Os trabalhos devem ser enviados através do e-mail: abto@abto.org.br