

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA

Infecção em pacientes transplantados hepáticos  
adultos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Mônica Vinhas de Souza  
Orientador: Prof. Dr. Afonso Luís Barth  
Dissertação de Mestrado  
Dezembro de 2002

## Índice

## Página

Introdução e Revisão da literatura	6
Introdução	7
Revisão da literatura- Histórico	12
Revisão da literatura-Infecções	14
Revisão da literatura-Brasil e Rio Grande do Sul	19
Objetivos	20
Bibliografia	21
Artigo em inglês	25
Artigo em português	40

## **Agradecimentos especiais**

Ao Dr. Adão Machado, que foi um grande incentivador desde o embrião do meu primeiro projeto. Com quem divido a idéia que originou este trabalho. Que foi ainda o responsável pela participação do Dr. Afonso, viabilizando, assim, a realização deste estudo. E com quem pude trocar idéias, ouvir e aprender, além de ter sido minha fonte fornecedora de novas canetas e muitos artigos.

Ao Dr. Afonso, que me recebeu tão generosamente. Tendo se mostrado um orientador sempre interessado, presente e paciente, me auxiliando imensamente na conclusão deste projeto.

Ao Dr Mário Reis que me incentivou tanto a realizar este trabalho, com tantas palavras positivas e tanto entusiasmo.

Obrigada aos três.

*“Minha mãe achava estudo, a coisa mais fina do mundo. Não é..a coisa mais fina do mundo é o sentimento”. Adélia Prado*

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho em primeiro lugar às 4 pessoas que, desde que me entendo por gente, foram o chão, a estrada, o alimento, o ar e o espaço imenso de minha vida, enfim, “meu tudo”: Sônia, Rômulo, Marco e Lúcio.

Aos amores preciosos que tive a sorte de encontrar ao longo da trajetória “vida à dentro”. Ao Leo, mon coeur. À Dea, minha irmã. Ao João, meu mestre.

*“Aconteceu-me do alto do infinito/esta vida/Através de nevoeiros/do meu próprio ermo  
ser...” Fernando Pessoa*

## **Agradecimentos**

Agradeço em primeiríssimo lugar a aqueles que mesmo quando fisicamente distantes, foram (e continuam sempre) as presenças mais próximas em toda a minha trajetória: minha família. Sônia, o coração e a viga central; que me mostrou sempre o valor da humildade, e a força de construir. Rômulo que me ensinou a ser inquieta, a perguntar mais e sempre; que me abriu portas de tantos mundos, todos possíveis de caminhar. Marco, sempre enxergando além do que está à vista, me lembrando sempre que pode haver mais, especialmente no insuspeito, e ainda por seu amor tão solidamente presente. Lúcio, a personificação real do “poder ser”, com sua objetividade inteligente e vontade inquebrantável de chegar.

Agradeço ao Leo, meu “florzita”, por ter me feito acreditar que pode ser possível...pelos risos de sempre, pela paciência na muitas ausências (físicas e mentais), e por estar sempre acreditando em algo mais...

À Dea pela pessoa maravilhosa que ela é, pelo privilégio de tê-la como amiga, e saber que sempre haverá um novo caminho, preferencialmente longe dos já traçados, a ser trilhado (why nexo, why not s'nexo).

Ao meu grande amigo Dr. João Machado, que ao longo destes muitos anos foi meu mestre nos muitos “conflitos”, que olhou por mim em paragens tão distantes, e me ensinou muitíssimo sobre esta natureza eternamente entre o abismo e o infinito (como já me foi dito...“nenhum saber jamais afirmou a equivalência entre o que se faz e o que se desfaz...”).

Ao Dr. Adão e ao Dr. Afonso pelas sugestões, inúmeras, todas pertinentes.

Pela revisão criteriosa e minuciosa do português agradeço muito à minha querida Profa. Dra. Patrícia Ramos e ao caro Mestre Marco Vinhas de Souza.

Pela revisão experimentada do inglês e por muitas sugestões preciosas, agradeço à minha amiga Prof. Dra. Andrea Regner.

À minha querida amiga Rosaria Geremia, da biblioteca da PUC, incansável na obtenção dos mais difíceis artigos, e excelente companhia de conversas agradáveis e repletas de inteligência.

Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Medicina da UFRGS: Marina, Alaíde, Adão e Luís. Que além de estarem sempre dispostos a encontrar as minhas

referências “perdidas”, sempre me receberam com risos e boa vontade. Lembrando sempre dos tempos em que tomávamos chá juntos.

À Gladis e à Elaine, funcionárias do SAMIS, donas de uma infinita disposição de ajudar e de um bom humor imbatível.

Ao Prof.Dr. Mario Wagner que realizou o trabalho da estatística e tentou sempre elucidar as minhas muitas dúvidas (algumas até hoje ainda presentes).

À minha querida conterrânea, Dra Sandra, pelas sugestões, pela delicadeza e gentileza.

À Jaqueline pelas manhãs nas quais ocupei seu computador e pela paciência.

## Revisão da Literatura

## **Introdução**

### **Histórico e situação atual**

O desenvolvimento dos transplantes de órgãos fez-se através de uma longa história, que envolveu diversos aspectos das ciências biológicas e médicas, havendo neste caminho uma série de indivíduos cuja contribuição foi inestimável para que se chegasse ao atual estágio de desenvolvimento.

O primeiro relato de sucesso existente na literatura médica envolvendo o transplante de órgãos sólidos data do início do século XX, em Viena, onde, em 1902, Emerich Ulmann realizou um autotransplante de rim em um cão; este mesmo autor tentou também transplantar esse órgão de um animal para outro, notando, no entanto, que o funcionamento do órgão rapidamente cessava levando à morte do receptor (Apud -13).

Aléxis Carrel prosseguiu nos Estados Unidos com os estudos de Ulmann desenvolvendo uma técnica de microssutura que permitia o rápido estabelecimento do fluxo sanguíneo no órgão transplantado. Esse cientista teve destacado papel no desenvolvimento dos transplantes, pois seus muitos experimentos foram também responsáveis pelo surgimento do conceito fundamental de histocompatibilidade até hoje usado. Por esse trabalho, Carrel recebeu, em 1912, o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia (Apud -13).

Em 1923, outro aspecto central para o desenvolvimento desta área da medicina foi descoberto por Carlos Williamson, o qual descreveu, ao observar no microscópio fragmentos de tecido de órgãos transplantados que perderam sua função, a caracterização do fenômeno de rejeição tecidual (Apud -13).

Nas décadas de 30 e 40, surgiram os primeiros estudos em transplantes de fígado em animais, os quais apresenta aspectos técnicos mais complexos que os envolvidos nos transplantes de rim, o que implica em maior dificuldade para o estabelecimento de técnicas adequadas. Na segunda metade da década de 50 alguns estudos descreviam técnicas que permitiam a realização adequada de transplantes hepáticos em cães (8, 15, 45).

Paralelamente a isso, a década de 50, foi marcada pelo pioneirismo no estudo e posterior descobrimento de drogas usadas na imunossupressão, como a azatioprina. Toda essa conjunção de estudos foi favorável para que, em 1954, Peter Bent e colaboradores conseguissem realizar, com sucesso, um transplante de rim em humanos, sendo que doador e receptor eram gêmeos idênticos.



A técnica necessária ao transplante de fígado, devido à sua grande complexidade, apresentava ainda imperfeições e permaneceu sendo aprimorada no terreno experimental com diversos insucessos até o início da década de 60. No ano de 1963 Starzl e col. publicaram os resultados de uma série de 3 casos de transplantes hepáticos em humanos, tendo um dos pacientes sobrevivido 22 dias após o mesmo (38). Daquela data até a década de 70, houve a publicação de pequenas séries marcadas pela alta mortalidade, enquanto, em paralelo, experimentos em animais prosseguiram. À medida que os estudos técnicos avançavam, e a despeito das muitas dificuldades, notou-se que, além dos obstáculos técnicos e das questões de rejeição, havia ainda as infecções que atingiam os animais e humanos submetidos ao procedimento do transplante.

Havia, assim, uma série de obstáculos a vencer, e um dos mais importantes nos anos 70 eram os referentes à rejeição tecidual, que ocorria em muitos transplantados a despeito do uso de esteróides e azatioprina. No final da década de 70, surgiram os primeiros estudos pilotos com uma nova droga, a ciclosporina A (CSA), em transplantados renais (2). Esses primeiros estudos em humanos mostraram uma redução nas rejeições e a possibilidade de controlar a toxicidade da droga com medidas simples, como hidratação. O advento da ciclosporina foi o que faltava para que os transplantes vencessem a barreira da experimentação e do insucesso. Com esta droga, abriu-se espaço para o surgimento de vários estudos em humanos. Esse processo de mudança do *status* de procedimento experimental para terapêutica aprovada aconteceu em 1983 numa conferência do “National Institutes of Health” (NIH), que passou a considerar oficialmente o transplante hepático como um procedimento de valor a ser usado para tratar certas hepatopatias crônicas como as cirroses de origem virais e biliares, e ainda, em casos de insuficiência hepática aguda grave (46).

Se os Estados Unidos e a Europa têm na área de transplantes hepáticos uma história iniciada há mais de 40 anos, no Brasil foi somente em 1985 que, em São Paulo, a equipe do Dr. Silvano Raia realizou o primeiro transplante hepático com sucesso (1a). A partir disso, desde o início da década de 90, houve uma enorme expansão no número de centros que realizam transplantes hepáticos. Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), há, no momento, centros de transplante hepático em 8 estados e no Distrito Federal, num total de 37 centros cadastrados oficialmente (1a).

Por sua vez, no ano de 2000 havia, em todo o mundo, 230 centros de transplante hepático, tendo sido realizados naquele ano 8.733 cirurgias de transplantes de fígado. No Brasil, as estatísticas do Ministério da Saúde informam que, de 1997 até o final de 2001,

foram realizados 1.240 transplantes hepáticos no país, entre adultos e pediátricos (2a). No Estado do Rio Grande do Sul há três centros que fazem transplante hepático, dois deles na cidade de Porto Alegre (1a). Um desses dois é o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), cujo programa de transplante pediátrico iniciou em março de 1995. O programa de transplante em adultos (que vem a ser o objeto de nosso estudo) iniciou em 1996 (1), tendo realizado até o momento 63 transplantes hepáticos, predominantemente, de doador cadavérico.

## **Infecções**

Como já mencionado anteriormente, foi ainda nos estágios de experimentação que surgiu a percepção de que em transplantes de órgãos ocorre um aumento na ocorrência de infecções. O pioneirismo do estudo das infecções em humanos ocorreu através de pesquisas em grupos de transplantados renais iniciados na década de 60 (23, 24).

Entre o final da década de 60 e o início da década de 70, devido ao fato de as séries estudadas apresentarem baixas taxas de sobrevida (em média 28% em 1 ano), geralmente relacionadas à disfunção do enxerto e a problemas técnicos, houve uma escassez de trabalhos focados no estudo de complicações infecciosas (17). Uma das primeiras séries publicadas abordando especificamente esse tema em transplantados hepáticos humanos é de 1976 (28). Neste estudo, observaram-se preocupantes taxas de infecção: mais de 70% dos pacientes tiveram bacteremias ou fungemias, sendo a mortalidade associada maior que 80%.

A década de 80 caracterizou-se por uma imunossupressão eficaz e o aprimoramento técnico; com isso, uma maior sobrevida. Assim estudos focados em problemas de infecção (incidência, tipos, etiologia, fatores de risco e desfechos associados) surgiram em grande número nesta população. Sabemos hoje, por exemplo, que as características próprias de cada transplante influenciam no tipo e severidade das infecções apresentadas (37). A importância das infecções no transplante hepático é enorme, pois estas, juntamente com as complicações do enxerto, são as principais causas de morbi-mortalidade nessa população (10, 37).

A vasta maioria das infecções graves e com potencial risco de vida para os pacientes transplantados hepáticos ocorre nos dois primeiros meses pós-transplante e é principalmente de origem bacteriana, chegando em algumas séries a 80% dos casos. Nessa fase inicial, as complicações infecciosas podem estar associadas diretamente aos

procedimentos cirúrgicos. No caso de transplantes de fígado, as infecções intra-abdominais, incluindo as de árvore biliar, são comuns (28).

As infecções fúngicas são também freqüentes (14 a 40%), especialmente nos primeiros 60 dias pós-transplante, tendo alta mortalidade associada, e alcançando, em algumas séries, mais de 70% dos casos (10, 29, 37).

Neste período inicial pós-transplante, também se observa o desenvolvimento de infecções por vírus como o citomegalovírus (CMV) e os herpes vírus simples (HSV) (34). O papel do CMV parece ser importante em transplantados hepáticos, havendo relatos que sugerem uma possível relação do CMV com infecções por outros germes e com casos de rejeição (16, 42).

Há, no entanto, uma grande disparidade nas freqüências observadas do mesmo, havendo relatos de infecção por CMV de 9 a 70% (7, 21, 30). Uma das prováveis explicações diz respeito às dificuldades diagnósticas e ainda a aspectos conceituais como a diferenciação entre infecção e doença por CMV (21, 30).

Outros vírus como o Epstein-Barr (EBV) e o Adenovírus que têm importância na população pediátrica não têm maior relevância na população de transplantados hepáticos adultos (4,10). Há ainda relatos de germes como o *Pneumocystis carinii*, citados em algumas séries, em geral, com freqüência abaixo de 5% e *Toxoplasma gondii* relatado muito esporadicamente nas séries (10, 14). Esses agentes infecciosos originam-se do enxerto, ou então, são manifestações da reativação de infecções portadas pelo receptor como consequência direta da imunossupressão.

Ao longo dos últimos anos novas alterações vêm ocorrendo no uso de imunossupressores com a introdução do tacrolimus e do micofenolato mofetil (19). Subseqüentemente à utilização destes novos imunossupressores já surgiram estudos sugerindo uma possível relação entre o primeiro e a ocorrência de diferentes infecções nos transplantados (31, 32, 33). O assunto é de uma grande complexidade e relevância, sendo uma área de estudo literalmente inesgotável.

Infecções em pacientes submetidos a transplantes de órgãos são um assunto dinâmico, altamente complexo. Diferentes aspectos devem ser considerados, como tipo e grau de imunossupressão, tipo de órgão transplantado, técnicas cirúrgicas envolvidas e aspectos epidemiológicos locais de exposição a germes (que são características de cada centro de transplante). Isto resulta em variável incidência e impacto das complicações infecciosas nos diversos locais e programas de transplante (3, 8, 11, 12, 20). Todas essas questões tornam imperativo o estudo, em cada centro de transplante, das infecções que

atingem essa população de pacientes. As questões referentes às infecções nos transplantados hepáticos adultos do HCPA — ao contrário dos pacientes pediátricos — não foram ainda estudadas até o momento, o que reitera a importância de uma avaliação das doenças infecciosas neste grupo de pacientes.

## Revisão da Literatura

### Histórico

As técnicas de transplante hepático foram desenvolvidas a partir de experimentos em cães, iniciados na década de 40. No final da década de 50, três diferentes trabalhos — Welche et al. (45), Goodrich et al. (8) e Moore et al. (15) de 1955, 1956 e 1960 respectivamente — relatavam o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas para a realização do procedimento que se atinham predominantemente à elucidação das melhores formas de realizar o enxerto, ao desenvolvimento de formas de monitorizar a função do enxerto e à elucidação das causas dos insucessos. As descrições anatomopatológicas dos órgãos dos animais mortos no estudo de Moore et al. Indicavam fenômenos isquêmicos extensos nos fígados transplantados e, muitas vezes, em outros órgãos (15).

A primeira série de transplante hepático foi publicada por Starzl et al. em 1963, envolvendo três casos: um transplante pediátrico e 2 em adultos (38). Houve uma mortalidade de 100%, tendo o primeiro paciente morrido na sala de cirurgia, e os outros dois sobrevivido 7 e 22 dias. Esse estudo pioneiro foi realizado com órgãos retirados de indivíduos internados que haviam morrido alguns minutos antes (no caso de transplante pediátrico, o órgão utilizado veio de um doador anencefálo), e utilizou-se uma rudimentar técnica de circulação extracorpórea; os 2 adultos que receberam o órgão doado tinham hepatocarcinomas. Esse trabalho mantém-se focado nas questões técnicas da cirurgia e apresenta ainda uma detalhada descrição dos eventos pós-operatórios; as causas das mortes foram diretamente relacionadas ao procedimento cirúrgico, no caso pediátrico, e fenômenos embólicos, nos 2 adultos. O papel desse autor para o desenvolvimento dos transplantes hepáticos não pode deixar de ser magnificado, pois o mesmo esteve não somente relacionado aos transplantes pioneiros de fígado, mas também ao desenvolvimento de técnicas para transplante renal e uso de drogas imunossupressoras.

Vencida a barreira do primeiro transplante, os anos subseqüentes foram marcados pela realização de transplantes ainda em nível experimental em animais e em pequenas séries em humanos com altíssima mortalidade. Um estudo de Murray-Lyon, de 1970, discorre sobre 9 pacientes transplantados que sobreviveram ao pós-operatório imediato. Nesse trabalho, há uma menção à importância da infecção nesse tipo de população: 6 dos 9 pacientes que sobreviveram à cirurgia foram a óbito em consequência de infecções, a despeito do uso de medidas preventivas como isolamento, embora não tenha sido

realizada antibioticoprofilaxia. Esse importante trabalho mostra a ocorrência de infecções pulmonares em 88,9% dos casos e bacteremias em 66,6%, sendo que os germes isolados no sangue foram concomitantemente obtidos na bile dos pacientes (17).

Um estudo experimental em cães, de 1973, de Schalm et al. comparou 3 grupos de animais que diferiam primeiramente quanto à técnica de anastomose e, em segundo lugar, quanto ao uso de antibióticos, em um grupo foi usado um regime contínuo de um agente bacteriostático e, em outro, foi usado um regime oral de descontaminação de tubo digestivo associada ao uso de antibiótico bactericida intravenoso por 2 dias; houve uma redução nas infecções no grupo que usou o segundo regime de antibióticos e que utilizou uma nova anastomose bílio-digestiva (27).

A despeito de todos os esforços empregados, havia ainda uma pequena sobrevida dos enxertos, causada, muitas vezes, por episódios não controlados de rejeição. Em 1978 Calne et al. publicaram um estudo piloto com 7 pacientes transplantados renais que usaram uma nova droga imunossupressora, a ciclosporina A (CSA). Esse estudo teve excelentes resultados, não havendo nenhum episódio de rejeição severa não controlada; em contrapartida a nefrotoxicidade esperada para a droga pôde ser controlada através de hidratação (2). Já no ano seguinte Rolles et al. publicaram um estudo usando a CSA em 34 pacientes transplantados: 32 de rim, 2 de fígado e 2 de pâncreas (houve concomitância de transplante em 2 indivíduos). A sobrevida dos pacientes variou de 55 dias a 1 ano, sendo que os 2 transplantados hepáticos estavam vivos há 2 e 3 meses quando o artigo foi escrito (25). O sucesso da CSA como imunossupressor abriu em definitivo o caminho que permitiu o avanço dos transplantes, que passaram a ser um recurso precioso de uso cotidiano no tratamento de hepatopatias crônicas de curso quase inexoravelmente fatal sem terapias curativas quaisquer disponíveis até então, como a cirrose por vírus C, a cirrose biliar primária ou secundária e, ainda, em casos de falência hepática fulminante (46).

## Infecções

### Considerações gerais e fatores de risco

A partir do início da década de 70, a preocupação com as infecções nos transplantados hepáticos começou a surgir lentamente nas publicações. Mas já na década de 60 do mesmo século havia inúmeros trabalhos enfocando essas questões relacionadas à população dos transplantados renais. Em 1964, foram publicados trabalhos que investigavam uma relação entre imunossupressão, transplante renal e infecção, através dos quais foi possível estabelecer uma relação entre as drogas imunossupressoras, a manipulação cirúrgica e o aumento da percentagem de infecção nos indivíduos transplantados (23, 24).

Em 1976, Starzl et al. publicaram uma série de 92 pacientes de transplante hepático dos quais 37 eram adultos; nessa série, as infecções sistêmicas foram a segunda causa de morte (em 7 dos 33 pacientes que morreram) (39). No mesmo ano, Schroeter et al. (28) apresentaram a primeira grande série cujo foco principal foram as infecções; seu estudo envolveu 93 pacientes transplantados entre 1968 e 1974. As bacteremias e fungemias atingiram mais de 70% dos pacientes com altas taxas de mortalidade (cerca de 80%). Os germes mais freqüentes foram: *E coli*, *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp e *Streptococcus* grupo D (hoje classificados com enterococos). Candidemia foi encontrada em 16,3% dos pacientes. Nesse artigo, os autores referem como fontes da infecção o próprio enxerto, procedimentos inerentes à cirurgia e a própria flora bacteriana dos indivíduos receptores (28).

Em 1977, o mesmo grupo de pacientes utilizados no trabalho citado acima, foi avaliado num artigo de autoria de Schroeter et al. sobre a ocorrência de infecções fúngicas (29). Os resultados mostraram 18% de infecções por leveduras, especialmente a *Candida albicans*, encontrada em 44,4% das infecções disseminadas. Esse trabalho indicou que a provável origem das candidemias observadas seria a via biliar e o peritônio. Essa série encontrou 10% de infecções por *Aspergillus* sp, sendo o sítio pulmonar o mais freqüente. Os fatores de susceptibilidade aventados foram: imunossupressão, má-nutrição, diabetes e uso de esteróides. Em 1980, em outra série, o mesmo grupo notou uma diminuição global na sobrevida dos pacientes pós-transplante, diretamente relacionada à ocorrência de infecção. Dos 17 óbitos relatados na série 12 (70,5%) foram causados por complicações infecciosas (40).

Na década de 80, subseqüentemente à incorporação da CSA na terapêutica imunossupressora, houve um aumento no número de procedimentos; em consequência, ocorreu um crescimento no número de trabalhos publicados. Na série de 101 casos publicada por Kusne et al., houve uma avaliação das infecções bacterianas, fúngicas e virais; em uma percentagem de 83% dos pacientes constatou-se infecções, sendo 67% dessas infecções graves (12). A mortalidade total na amostra decorrente das infecções foi de 26%. A quase totalidade das infecções bacterianas e fúngicas foi severa, o que só ocorreu com menos de 50% das virais. As infecções graves mais freqüentes foram: infecções por CMV, abscessos abdominais, pneumonias e candidíase invasiva, sendo esta última a infecção com maior mortalidade associada (77%). Por outro lado, as infecções graves observadas até o 6 mês pós-transplante, em mais de 90% dos casos, foram de origem bacteriana. As infecções foram mais freqüentes nos 2 primeiros meses pós-transplante. A infecção pelo CMV foi descrita em 22% dos casos. Este estudo avaliou estatisticamente os fatores de risco prováveis para a ocorrência de infecções, sendo significativos: novo procedimento cirúrgico, tempo de uso de antibióticos e número de hemoderivados usados.

Collona et al. publicaram uma série de 35 pacientes (42 transplantes, 7 casos de retransplante), na qual observaram uma freqüência de 66,6% de infecções, com 2,5 episódios por paciente (3). A precocidade das infecções foi a regra, as quais ocorreram em média em 29 dias após o transplante. As infecções mais comuns foram as de origem bacteriana, sendo dois terços dos casos bacteremias ou infecções abdominais. Os germes mais frequentes foram: *E. coli*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*. As infecções fúngicas invasivas foram predominantemente causadas por espécies de *Candida* sp. Infecção por CMV ocorreu em 6 pacientes os quais apresentaram viremia em 83% dos casos. Foram ainda relatadas 4 infecções por herpes vírus simples e uma por adenovírus. Não houve infecções parasitárias. A mortalidade geral foi 34,3% (12 pacientes), sendo que 41,6% das mortes foram primariamente causadas por infecções. O declínio da mortalidade por infecção, quando comparada a séries anteriores, foi justificado pelo autor pelo uso de antibioticoprofilaxia por 5 dias e pelo uso de descontaminação do trato digestivo.

A série de Paya et al. analisou 53 pacientes que sofreram transplante hepático; observou-se 53% de infecções classificadas como “maiores” (bacteremias, CMV, peritonite, abscesso, pneumonia e fungemias) com uma média de 1,8 infecções por paciente (20). As infecções foram mais freqüentemente causadas por bactérias, vírus e



protozoários, sendo menos comuns as de origem fúngicas. Um dado interessante desse estudo, que destoa dos demais estudos foi a grande desproporção entre germes Gram positivos e Gram negativos encontrados nas infecções (65% e 15% dos casos de infecções, respectivamente). As infecções foram polimicrobianas em cerca de 22% dos casos. O CMV foi invasivo em 18 casos, mas 7 pacientes tiveram apenas viremia positiva associada a sintomas gripais; foram relatados ainda, 9 casos de hepatite (5 com viremia positiva).

A pequena série de Itoh et al. com 13 pacientes estudados teve 54% de taxa de infecção com 38% de mortalidade, sendo que 4 das 5 mortes da série foram precoces e atribuídas a infecções associadas a disfunção hepática (11).

Um interessante estudo focado somente em bacteremias foi publicado em 1992 por Wagener e Yu (44). Esse trabalho avaliou diferenças entre as bacteremias surgidas em 3 grupos de transplantados: 26 de rim, 16 cardíacos e 76 hepáticos. Diferentes taxas de bacteremia foram encontradas nos grupos, sendo que a mais alta foi encontrada nos transplantados hepáticos com 24% contra 11% e 6%, respectivamente, dos cardíacos e renais. As bacteremias foram também mais graves entre os pacientes hepáticos, sendo graves em 50% destes contra 44% e 15% dos de coração e rim. Nos transplantados hepáticos, as infecções ocorreram em 75% das vezes nos 2 primeiros meses, e, em 94% dos casos, foram de origem nosocomial contra apenas 78% nos cardíacos e 66% nos renais. Em todos os 3 grupos analisados as bactérias Gram positivas estiveram presentes em cerca de 50% das bacteremias, enquanto os Gram negativos foram isolados em 49% dos hepáticos, 48% dos renais e 39% dos cardíacos. No transplante hepático, a frequência de infecções polimicrobianas foi maior (11%). A fungemia ocorreu em 11% dos transplantados hepáticos contra 6 e 7% respectivamente em coração e rim. Os organismos mais frequentes nas infecções precoces (em todos os pacientes) foram: *Enterobacter* sp, *P. aeruginosa* e *S. aureus*; já nas infecções tardias (mais de 14 dias pós-transplante) *S. aureus*, *S. epidermidis* e *E coli* foram os mais encontrados. A mortalidade precoce foi de 47%. Nesse estudo, há uma percepção do aumento da presença de Gram positivos aeróbicos, havendo praticamente uma mesma percentagem de Gram positivos e Gram negativos isolados, o que é diverso daquilo que ocorria nos primeiros estudos com pacientes hepáticos e renais.

A recente série de Wade et al. realizada com 284 pacientes foi o primeiro grande estudo de seguimento de origem européia (até então, a maioria dos estudos originava-se nos Estados Unidos). Essa série mostrou um índice de 62% de infecções, sendo

bacterianas em 55% dos casos e fúngicas em 13% (43). A sobrevida média da série européia foi de 76% e 65% em 1 e 5 anos respectivamente para pacientes entre 15 e 45 anos (foram excluídos os mais idosos). Os tipos de infecção mais encontrados foram bacteremias (22%), infecções de ferida operatória (21,5%), infecções urinárias (16%) e pulmonares (13%). Cerca de 63% das infecções fúngicas tiveram como agente etiológico a *Candida* sp. Os fatores de risco identificados na série para infecções precoces foram encefalopatia pré-transplante e longo tempo em UTI. Os fatores significativos para as infecções tardias foram estenoses de anastomose de via biliar, episódios de rejeição e traqueostomia. A mortalidade geral foi de 17,3% e, em 22% dos casos, a infecção foi o único fator causal; em outros 22% dos casos, a infecção associou-se a outros eventos (como disfunção de enxerto).

Saliba et al. analisaram 304 pacientes submetidos a 341 transplantes hepáticos, tendo 58,9% dos pacientes apresentado infecções, a taxa de mortalidade em decorrência de infecções foi de 15%, as quais, em 80% dos casos, foram de origem bacteriana (26). Os riscos significativos para infecções foram no pré-transplante: encefalopatia pré-transplante, tempo de protrombina (TP) elevado, trombocitopenia, estadia prévia em unidade de tratamento intensivo (UTI), uso de antimicrobianos e diabetes. No pós-transplante, os fatores que foram significativos foram o número de hemoderivados usados, o tempo de permanência na UTI, o tratamento para rejeição aguda, a reoperação e complicações em via biliar (como estenoses). Na análise multivariada empreendida, foram significantes a trombocitopenia pré-transplante, a insuficiência renal e a diabetes prévias.

Houve ainda um estudo publicado em 1996 por Patel et al, que avaliou apenas infecções fúngicas, encontrando 11% de infecções invasivas que ocorreram em média até 60 dias após o transplante (18). Essas infecções foram principalmente causadas por *Candida* sp em 53% das vezes. *Aspergillus* e *Cryptococcus* foram diagnosticados em 22% e 13% dos casos respectivamente. Cerca de 40% dos pacientes com infecções fúngicas foram a óbito, sendo que a infecção fúngica foi causa direta da morte em 72% dos casos. Uma importante discussão abordada pelos autores diz respeito às dificuldades de diagnóstico precoce das infecções fúngicas; algumas vezes o diagnóstico só é estabelecido no *post mortem*, porque esses pacientes já estão na maioria das vezes, em tratamento para complicações graves como disfunção de enxerto, episódios de rejeição e/ou infecções bacterianas prévias. A análise univariada dos fatores de risco foi significativa para elevação de TP, etiologia alcoólica da cirrose, infecção sintomática por

CMV, infecção bacteriana, uso em grande quantidade de hemoderivados e reoperação. Na análise multivariada, permaneceram como significantes as infecções bacterianas e o uso de crioprecipitado. Esse estudo teve ainda como particularidade revelar como fator de risco para infecções fúngicas tardias o uso profilático de ganciclovir.

As séries mais recentemente publicadas em 2000 e 2002, por Rabkin et al. e Singh et al., também se concentraram em aspectos de infecções fúngicas (22,35). Rabkin et al. estudaram 90 pacientes com 96 transplantes, que usaram clotrimazole via oral para profilaxia para candidíase (22). Foram observadas 38% de infecções fúngicas diversas com a presença de *Candida albicans* em 71% dos casos. A mortalidade em pacientes portadores de infecções fúngicas invasivas foi de 32% contra 13% daqueles pacientes sem este tipo de infecção.

O estudo de Singh et al inicia ressaltando que as disparidades das taxas de infecções fúngicas observadas na literatura apresentavam estatísticas de 5 a 42%, com mortalidade associada de 25 a 67% (35); no entanto, o estudo afirma também que o que há de uniforme é o fato de serem as espécies de *Candida* sp os fungos mais encontrados (62 a 91%). Em sua série de 190 pacientes — os quais não usaram CSA e sim tacrolimus — Singh realizou uma interessante comparação entre os anos de 1990-1992, 1993-1995 e 1996-2000, tendo observado uma significativa redução das infecções invasivas por *Candida* sp (9 para 1,7%) sem que, no entanto, houvesse redução das infecções fúngicas em geral no período de seguimento. Esse estudo também analisou as infecções por CMV tendo sido vista uma taxa estável ao longo do tempo de infecção por esse vírus (34,3% para 37%), em contraste com a significativa redução de “doença por CMV” (19,9% para 0%). As infecções por CMV são cada vez mais um assunto de estudos específicos, que tentam avaliar a sua possível relação com infecções graves e a ocorrência de episódios de rejeição.

## **Brasil e Rio Grande do Sul**

O Brasil iniciou seus transplantes de fígado em 1995 no Estado de São Paulo, havendo no momento 37 centros que realizam este procedimento, distribuídos em 8 estados e o distrito federal (1a).

No estado do Rio Grande do Sul existem 3 centros: 2 em Porto Alegre e 1 em Passo Fundo. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) realiza transplantes desde

1995. O programa pediátrico é pioneiro no hospital, e o adulto iniciou cerca de 18 meses depois. Até o momento, foram realizados 63 transplantes em adultos.

As informações sobre infecções em programas de transplante hepático no Brasil referendam sua importância na população de transplantados por questões de morbimortalidade.

Teixeira et al. analisaram 42 pacientes adultos, tendo se observado uma taxa global de infecção de 60%, e, em 90% dos casos, estas foram de origem bacteriana (41). O sítio de infecção mais freqüente foi o pulmão, e o germe mais freqüentemente isolado foi o *S. aureus* em 45% dos casos. Em 84% das infecções fúngicas, foi encontrada a *Candida* sp. A mortalidade geral foi de 31%.

Souza Dias et al. examinaram 46 pacientes, observando nesta série uma taxa de 43,2% de infecções nosocomiais, com uma média de 1,7 episódios por paciente (40). O tempo médio de surgimento de infecção foi de 12 dias (2 a 41 dias), os sítios mais freqüentes foram: ferida operatória (15,9%), abdômen (13%), pneumonias (9%), colangites e infecções em trato intestinal (6,8% cada). Os microorganismos mais encontrados foram: *Staphylococcus* coagulase negativo, CMV, *E. coli*, *P aeruginosa*, *Aspergillus* sp, *S. aureus* e *Candida* sp.

No estado do Rio Grande do Sul, existem informações do grupo de transplante pediátrico do HCPA (4, 5); segundo Ferreira et al., 70% dos pacientes tiveram infecções no primeiro mês, sendo a maioria dos casos de origem bacteriana. Os sítios mais freqüentes de infecção foram: infecções de cateteres vasculares, pulmonares e de trato gastrointestinal. Os germes mais freqüentes foram: *S. aureus*, *S. epidermidis* e *Stenotrophomonas maltophilia*; nas infecções fúngicas, a *Candida* sp foi a mais encontrada.

## **Objetivos**

Este estudo teve como objetivo geral a caracterização das infecções ocorridas nos pacientes adultos submetidos a transplantes hepáticos no HCPA.

Os objetivos específicos foram:

- Determinar as taxas de infecções nos pacientes transplantados hepáticos adultos.
- Caracterizar a morbi-mortalidade associada às infecções nesta população.
- Avaliar as taxas e características das infecções precoces e tardias.
- Avaliar os sítios de ocorrência das infecções em transplantados hepáticos adultos.
- Determinar os patógenos associados às infecções.
- Avaliar possíveis fatores de risco associados à ocorrência de infecções no pós-transplante.

## **Bibliografia**

### **Periódicos e Livros:**

- 1-** Alvares-da-Silva,MR. A influência do dano isquemia/reperfusão na função do enxerto e na evolução imediata em pacientes submetidos a transplante hepático-o papel da biópsia de reperfusão. Tese de doutorado, apresentada em 2000 pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- 2-** Calne,YR, Thiru,S, Macmaster,P et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet. 1978.1023-27
- 3-** Collona,JO, Winston,JD, Brill,EJ. Infections complications in liver transplantation. Arch Surg. 1988.(123):360- 64
- 4-** Ferreira,CT, Kieling,CO, Vieira,S.et al. Infecções em pacientes pediátricos submetidos a transplante hepático. Revista HCPA.1998.18(3):276-84
- 5-** Ferreira,CT, Gonçalves,MS, Silveira,T. Transplante Hepático. Jornal de Pediatria. 2000.76(2);S198-S208
- 6-** Fulginiti,VA, Scribner,R, Groth,CG et al. Infection in recipients of liver homografts. NEJM. 1968.279:619-26.
- 7-** Goetzinger,P, Sautner,T, Waniser et al. Early postoperative infections after liver transplantation– pathogen spectrum and risk factors. Wien K. Wochensch. 1996.108:795-801.
- 8-** Goodrich,EO, Welch,HF, Nelson,JA et al. Homotransplantation of the canine liver. Surgery. 1956.39:244.
- 9-** Granham,O, Lohman,R, Lemmens,P et al. Fungal infections in liver transplant recipients. Langenbeck Arch. Chir. 1994.379(6):372-75.
- 10-** Ho,M, Dummer,JS. Infections in transplant recipients.*In* Mandel,Bennett and Dolin. Principles and practice of infectious disease.4th ed.Churchill Livinstone. New York. 1995.
- 11-** Itoh,K, Hashimoto,T, Shimizu,Y. Bacterial and fungal infection after living related donor liver transplantation. Transplantation Proceed. 1996.28(4):2404-405
- 12-** Kusne,S, Dummer,JS, Singh,N. et al. Infections after liver transplantations: an analysis of 101 cases. Medicine. 1988.67(2):132-43
- 13-** Lyons, AS, Petrucelli,RJ. Medicine- an illustrated history. Abradale and Adams. New York. 1987.

- 14-** Mayes, JT, O'Connor, BJ, Avary, R. Transmission of *T.gondii* by liver transplantation. Clin Infect Dis. 1995.21:511-15.
- 15-** Moore, DF, Wheeler, BH, Demissianos, VH et al. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. Annals of Surgery. 1960.152(3):374-385
- 16-** Mutimer, D, Mirza, D, Shaw, J et al. Enhanced (cytomegalovirus) viral replications associated with septic bacterial complications in liver transplant recipients. Transplantation. 1997.63(10):1411-15.
- 17-** Murray Lyon, MI, Evans, BD, Holden, RJF, Rake, MO. Liver transplantation in man: the significance, patterns, and control of infections. Br J Surg. 1970.57(4) 280-284
- 18-** Patel, R, Portela, D, Badley, DA. Risk factors of invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation. Transplantation. 1996.62(7):926-934
- 19-** Paterson, DL, Singh, N, Pamebianco, A et al. Infectious complications occurring in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. Transplantation. 1998.66(5):593-98.
- 20-** Paya, C, Hermans, PE, Washington, AJ. et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation. Mayo Clin Proc. 1989.64: 555-564
- 21-** Pollard, BR. Cytomegalovirus infections in renal, heart, heart-lung and liver transplantations. Pediatr Infect Dis J. 1988.7(5):S97-102.
- 22-** Rabkin, MJ, Oroloff, LS, Corless, LC et al. Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients. The American J of Surgery. 2000.179 :426-430
- 23-** Rifkind, D, Marchioro, TL, Waddel, W et al. Infectious diseases associated with renal transplantation I- incidence, type and predisposing factors. JAMA. 1964.189:397-401.
- 24-** Rifkind, D, Marchioro, TL, Waddel, W et al. Infectious diseases associated with renal transplantation II- diagnosis and management. JAMA. 1964.189:401-07.
- 25-** Rolles, K, Thiru, S, Macmaster, P et al. Cyclosporin A a initially study as the only immunosuppressant in the 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. Lancet. 1979.8151:1033-1036
- 26-** Saliba, F, Eprahim, R, Mathieu, D et al. Risk factors for bacterial infection after liver transplantation. Transplantation Proceed. 1994.26(1):266
- 27-** Schalm, WS, Popescu, TD, van der Waay, D et al. Orthotopic liver transplantation: an experimental study on the prevention of infections with gram-negative organisms. Br J Surg. 1975.62:513-517

- 28-** Schroeter,PJG, Hoelscher,M, Putnam,WC et al. Infections complicating orthotopic liver transplantation: a study emphasizing graft-related septicemia. Arch Surg. 1976.111: 1337-1347
- 29-** Schroeter,PJG, Hoelscher,M, Putnam,WC et al. Fungus infections after liver transplantation. Ann Surg. 1977.186(1):115-122
- 30-** Sido,B, Hofman,W, Otto,G et al. Citomegalovirus infection of the liver graft early after transplantation: incidence and clinical relevance. Transplantations Proceed.1993. 25(4):2671-72
- 31-** Singh,N, Gayowski,T, Wagener,M, Yu,VL. Infections complications in liver transplant recipients on tacrolimus: prospective analysis of 88 consecutive liver transplants Transplantation. 1994.58(7):774-78.
- 32-** Singh,N, Gayowski,T, Wagener,M et al. Pulmonary infections in liver transplant receiving tacrolimus: changing pattern of microbial etiologies. Transplantation. 1996.61(3):396-401.
- 33-** Singh,N, Gayowski,T, Wagener,M, Marino,JR. Predictors and outcome of early-versus late-onset major bacterial infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as primary immunosuppression. Eu.J.of Clin.Infect.Dis. 1997.16(11):8210-26.
- 34-** Singh,N, Carrigan,DR, Gayowski,T, Marino,JR. Human herpesvirus-6 infection in liver transplant recipients:documentation of pathogenicity. Transplantation. 1997.64(5):674-78.
- 35-** Singh,N, Wagener,MM, Marino,IR,Gayowski,T. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlations with evolutions in transplantation practices. Transplantation. 2002.73(1):63-67
- 36-** Souza,MBD, Borrasca,VL, Molina,E et al. Infecção hospitalar em transplante hepático. GED. 1997.16(5):182
- 37-** Snydman,DL. Infection in solid organ transplantation. Transpl Infect.Dis. 1999.1:21-28.
- 38-** Starzl,TE, Marchioro,TL, von Kaulla,KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. Surgery ginecol & obstetrics.1963.117(6):659-676
- 39-** Starzl,TE, Porter,KA, Putnam,CW et al. Orthotopic liver transplantation in ninety-three patients. Surgery ginecol & obstetrics. 1976.142:487-505
- 40-** Starzl,TE, Koep,L Porter,KA et al. Decline in survival after liver transplantation. Arch Surg. 1980.115:815-19.
- 41-** Teixeira,ACS, D'Albuquerque,LAC, Silva,A. Infecção em transplante ortotópico de fígado, análise de 42 casos. GED. 1997.16(5):169



**42-** van der Berg,AP, Klompmaker,J, Haagsma,EB et al. Evidence for a increased rate of bacterial infections in liver transplant patients with cytomegalovirus. Clin.Transplat. 1996.10(2):224-31.

**43-** Wade,JJ, Rolando,N, Hayllar,K et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: and analysis of 284 patients. Hepatology. 1995.21(5):1328-1336

**44-** Wagener,MM, Yu,LV. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. AJIC. 1992.20(5):239-247.

**45-** Welch,CSA. Note on transplantation of the whole liver in dogs. Transplant Bul. 1955.2:54.

**46-** Williams,JW. History of liver transplantation. *In* Hepatic Transplantation. WB Saunders. Philadelphia. 1990.

**Banco de dados em sites de internet:**

**1a-** Banco de dados disponível em: [www.abto.com.br/centros/frm\\_cent.htm](http://www.abto.com.br/centros/frm_cent.htm). Último acesso em dezembro de 2002.

**2a-** Banco de dados disponível em: [www.saude.gov.sp.br/fr](http://www.saude.gov.sp.br/fr) Último acesso em dezembro de 2002.

**Artigo em inglês**

## **Title- Infections following liver transplantation in humans: data from a University Hospital in Southern Brazil**

**Authors-**de Souza, Mônica Vinhas,MD,MsC ; Barth, Afonso Luis, Prof, PhD ; Reis- da-Silva, Mário,MD, PhD and Machado, Adão Rogerio, MD,MsC.

From: Hospital de Clínicas de Porto Alegre(HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul(UFRGS)

Correspondence: Mônica Vinhas de Souza.  
R.Felipe Camarão,175/204.  
Porto Alegre,RS,Brazil. CEP 90035-141.  
email:monicavs@terra.com.br

### **Abstract**

Fifty-five patients who received liver homografts between 1996 and 1999 in HCPA hospital were studied in an attempt to study the number and characteristics of infections in this population.

In 47 patients (85.5% of the population), one or more infections developed, especially during the first month after transplantation. An average of 2.1 infections per patient occurred. The most common infections were: bacteremia/fungemia, intra-abdominal infections and pneumonia. Bacterial etiology predominated, and there were only a few fungal infections. The number of gram positive and gram-negative organisms was almost equal and the most important organisms were *Staphylococcus sp* (specially *S.aureus*) and *E. coli*. The overall mortality rate associated only with infections was high (62.9%).

The significant risk factors for infections in the liver transplantation patients in our series included: reoperation, diabetes, biliary stenosis and higher Chid-Pough scores according to the univariate analysis; and only reoperation and diabetes according to the multivariate analysis. There were no risk factors in association with mortality in our series.

In the present study, we demonstrated that infections remain a severe threat in the liver transplanted population.

**Key words:** Immunosuppression, infection, liver transplant, risk factors.

## **Introduction and literature**

Despite all the advances in surgical techniques on liver transplantation and the more effective immunosuppressive regimens, infection remains as one of the most important complications following these procedures. In the transplanted population, infections are one of major causes of morbidity and mortality frequently being responsible for the long-term hospitalization of these patients. In the past, studies reported an incidence of infections of approximately 80%, with an associated overall mortality of up to 85%. Currently, in most medical centers, substantially lower rates of serious infections are reported (around 10-50% range), but still represent a major concern following liver transplantation (6, 8, 19).

The aim of this study is to evaluate the population of adults submitted to liver transplantation in the "Hospital de Clinicas de Porto Alegre" (HCPA), the hospital of the University of Rio Grande do Sul/Brazil. We evaluated the occurrence of infections according to incidence, types, etiology, risk factors and outcomes.

## **Material and Methods**

In an attempt to study the infections that follow a liver transplantation, fifty-five adult patients who underwent orthotopic liver transplantation at the HCPA between September 1996 and December 1999 were analysed.

The study was conducted retrospectively. All patients records were reviewed twice during a period of six months. The review included the entire medical and nurse staff records, the medical prescriptions, laboratory and radiological tests results. As a routine at the HCPA, cultures of the organ preservation solution (where the donated liver was kept) were routinely performed. Serological tests for virus (CMV, HCV, HBV, EBV, HSV, HIV), Chagas disease and toxoplasmosis were performed before the surgery and a week after the transplant. Other cultures, microbiologic and serological tests were required in cases of suspected infection.

Definition of infections: In order to identify all the infections that occurred after the liver transplants, we used the criteria provided by the CDC for nosocomial infections, published in 1988 (3). Infections not considered in the CDC criteria, such as cholangitis, were defined according to criteria used by Kusne et al. (9).

Immunosuppression regimen: All the patients were prescribed steroids, which were initiated on the day of the surgery. Cyclosporine was also used for almost all patients. For acute and chronic immunosuppression cases, azathioprine was used initially in more than 90% of the cases, while tacrolimus and mycophenolate mofetil were used in some patients in chronic immunosuppression. For acute rejection, antithymocyte globulin and OKT3 were used.

Statistics: The statistical analysis of potential risk factors was performed by chi-square test for proportions, and for multiple analysis we used Cox regression. Risk factors were considered significant if  $p < 0.05$ .

## **Results**

The mean age of individuals in our sample was 45.6 years old (range 18-66) and the female/male ratio was 22/33. Cirrhosis secondary to hepatitis C virus (HCV) infection or/and alcohol accounted for the majority of the indications for liver transplantation (58.1%); 30 patients had a Child-Pough score of C (Table 1). Post-operative antibiotic prophylaxis consisted in cefoxitin and vancomycin, during 48 hours, starting during surgery. Only 2 patients used a different prophylactic regimen, because of allergic reasons. There were no retransplantation cases in our series. One patient also was submitted to kidney transplantation a few months after his liver transplantation.

The follow-up period varied between 1-1708 days (mean 614.7 days — survival curve in figure 1). Minor infection complications, such as muco-cutaneous *Candida*, herpetic lesions or parasitosis were considered apart from other infections. In our series, 85.5% of the transplanted patients presented infections, with an average of 2.1 infections (non muco-cutaneous) per patient was observed.

The overall mortality in the population studied was of 49% (27/55). Deaths due exclusively to infection occurred in 17 patients (62.9% of all deaths). In contrast, other 6 patients died of non-infectious causes (e.g.: acute hepatic necrosis). In four patients the cause of death was not determined since they had infections as well as other post-transplant complications. Seventy-four percent of the deaths occurred during the first 30 days after transplantation. In our series, of the 47 patients that had infections, only 17 died

as a direct consequence of them (36.2%). The latest death registered by our series occurred 458 days after transplantation.

Thirty patients had their first episode of infection in the first month after transplantation. This was the critical period for severe bacterial and fungal infections, and the mortality rate associated with infections during this period was of 72.2%. The most common “first infection” was pneumonia (14 cases), followed by sepsis (10 cases) and abdominal infections (e.g.: cholangitis, abscesses- 10 cases) (Table 2). After the first month post-transplantation, the mortality due to infections decreased to 27.7 %.

The most frequent infections observed in the present study were: bacteremia (in 47 cases, of these cases, 19 were secondary to infections in other sites), abdominal infections (in 39 cases) and pneumonia (in 24 cases) (Table 3). Most of the infections in our series had a bacterial etiologic agent. Bacteremia, the most common infection observed in this study was mostly frequently caused by: *E. coli*, *Enterococcus* sp, *S. aureus*, coagulase negative *Staphylococcus* and *K. pneumoniae* (Table 4). There were only 3 episodes of fungemia, all caused by *Candida* species, but the overall mortality was high (66.6%) among these 3 patients.

The cases of abdominal infections were mostly caused by gram-negative organisms (27 of the 56 organisms isolated), but *S. aureus* was the most frequent pathogen (11 cases), followed by *K. pneumoniae*, *Enterococcus* sp, *E. coli* and *Candida* sp. Pneumonia was caused mostly by nosocomial bacteria: *S. aureus* (MRSA) and *P. aeruginosa* were the two most frequent (7 and 6 cases respectively). In our series, a high number of urinary tract infections were registered, in a total of 24 episodes. This was due to the fact that one patient, with a kidney transplant and subsequent urethral stenosis had 9 episodes of urinary infections. The organism found in almost 70% of the episodes of all urinary infections in the liver transplanted patients was *E. coli*.

Only 10 episodes of soft-tissue infections and 5 episodes of vascular catheter-associated infections were identified in our patients. The preservation fluid was contaminated in 9 cases, and 3 of these patients had subsequently the same organisms isolated in blood cultures, two of them developed sepsis, probably, as consequence of this contamination.

Five patients presented CMV disease, detected by clinic and serologic manifestations; all of these patients had abnormal liver function and pathological alterations in the hepatic biopsy.

Invasive fungal infections in our series were, in all cases, caused by *Candida* sp. Cases of fungal and viral muco-cutaneous lesions were diagnosed 10 and 11 patients, respectively. Most of the muco-cutaneous fungal infections in the patients studied were caused by *Candida* species. There were a few cases of dermatophytosis, and one case of *Trichoderma* sp infection. Herpes virus caused most of the viral cutaneous infections, but there were also 2 cases of Zoster infections.

Parasitic infections were rare, 3 cases of scabies and one case of pediculosis occurred, but all these cases occurred more than a year after the transplantation. Additionally, toxoplasmosis was reported in 2 cases. One of the cases of toxoplasmosis was caused by reactivation of the disease and the other case due to contamination of the liver donor.

Five potential risk factors for infections and mortality were analyzed: new surgical procedure, biliary stenosis, diabetes, Child Pugh classification and the amount of red packed blood cells transfusions.

A univariate survival analysis showed that four factors were significant, and were related to an increase in the rate of infections: new surgical procedure (RR 4.96;  $p < 0.001$ ); biliary stenosis (RR 2.69;  $p < 0.05$ ); diabetes (RR 18.7;  $p < 0.001$ ) and a Child-Pugh score of C (RR 2.05;  $p < 0.05$ ). Only the amount of red blood packed cells transfusions was not significant, with a  $p = 0.552$  (Table 5). The Cox regression for a multivariate analysis, allowed us to identify only 2 factors as significant: new surgical procedure and diabetes were related to higher rates of infections (Table 6).

None of the factors analyzed were statistically significant for mortality (either using chi-square test or Cox regression).

## **Discussion**

Infections have been recognized as a major source of morbidity and death in liver transplant recipients since the early days of organ transplantation. Some of the first series (2) reported 70.6% of deaths by serious infections. In despite of the advances in immunosuppression and surgical techniques for liver transplantation the incidence of infections remain high, with great variation between the different centers (range 10-80%) (1, 7, 9, 20). The mortality rate related to infections nowadays is far from the rate reported in previous studies (ranges from 6 to 30%). However, infections are still the one of the two most important causes of death in the transplanted population (1, 7, 9, 12).

In our series, 85.5% of the patients had non-mucocutaneous infections, and 62.9% of deaths were clearly related to these infections. In accordance with the literature, we

observed that the most dangerous period for infections was the first month after transplantation (4,6,19), when 63.3% of our patients presented their “first infection”.

The types of infection mostly frequently registered in our series included bacteremia, abdominal infections (specially cholangitis) and pneumonias. These 3 sites of infections are mentioned in literally all previous studies as important sites of infections in the transplanted population (1, 9, 19, 20). This may be related to the fact that these patients were submitted to extensive surgical procedures involving abdomen, specially the biliary tract, mechanical ventilation, and many other invasive procedures such as central vascular lines. Furthermore, these patients also had previous and postransplantation metabolic derangements were exposed to the nosocomial micro biota of the ICUs and used high doses of immunosuppressors

We did not determine the origin of most cases of the bacteremias (59.6%) that occurred in our series. In a previous study by Wagener and Yu (21) it was found that liver transplant patients presented significantly more bacteremias than cardiac or kidney transplant patients. In their study liver transplanted patients had a rate of 24% of bacteremias that occurred specially in the first 2 months after transplantation had a nosocomial origin in 75% of the cases and carried a mortality of 25%; the majority of the bacteremias had as origin the abdomen and the biliary tract. Noteworthy, the biliary tract as a source of bacteremia was an exclusive feature of the liver transplant patients.

The expressive number of cases of abdominal infections is probably related to: 1) the manipulation of the abdomen and the biliary tract in the cases that occur early after the transplant; and, 2) with stenosis and new surgical procedures in the cases of late abdominal infections (12,15).

The fact that pneumonias were the most common “first infection” probably correlates with the fact that these patients were submitted to mechanical ventilation, had an extensive abdominal surgery, which can cause limitations in ventilation related to pain and were in intensive care units (ICUs) during the first days post transplantation.

In our microbiological findings, aerobic gram-negative bacilli were observed in 50% of all infections in the liver transplanted patients and gram-positive cocci were seen at similar rates. In the past, there was a predominance of gram-negative bacterial infections in the liver transplanted patients. The change in the microbiological patterns of the infections in this population, with an increase in the number of gram-positive cocci, was first noticed a decade ago (21). This may be related to the rise of gram-positive cocci in nosocomial infections observed in the hospitals around the world in the last 10 years.



We had only 3 cases of fungemia (all caused by *Candida* sp), which presented a mortality rate of 66.6%. There were no cases of *Aspergillus* infections in our series. The rates of severe fungal infections varies in previous studies (5, 14, 16, 18, 20), but all series agree that the associated mortality rate is high, ranging from 30 to 70% in infections caused by *Candida*, and nearly 100% for *Aspergillus* infections. The literature reports that most of the cases of fungemia occurred after serious bacterial infections and in patients that used wide spectrum antibiotics (11, 14, 18); the study of Patel et al. also points to the difficulties in the diagnosis of fungal infections (11).

CMV disease was diagnosed in 5 patients. Most of the series with liver transplanted patients reported in the literature have higher rates of CMV infection, although there is considerable variation in the rates reported (range 9-70%) (4, 13, 24). This variation may be explained by difficulties in the diagnosis of CMV infection and also by the fact that there are differences between the definitions of "CMV infection" and "disease related to CMV" (13, 17).

Toxoplasmosis occurred in 2 of our patients (3.6%). In the literature the rate of toxoplasmosis in the liver transplanted patients series is around 1%. The greater occurrence of toxoplasmosis in our series may be due to the fact that in our region there are high rates of positive serology to *T. gondii*.

The risk factors that we analyzed included: diabetes, biliary stenosis, new surgical procedure, Child-Pough score and the perioperative use of red blood packed cells. The former 4 factors were significant risk factors for the occurrence of infection (univariate analysis), but only the former two risk factors (diabetes and biliary stenosis) remained significant using the multivariate test. All the risk factors considered to be significant in our series were mentioned in other studies as risk factors for infection in the liver transplanted patients (11, 15).

## **Conclusions**

Although there has been considerable progress in the control of infections in the liver transplantation patients, infections remain a severe threat in this population, as we demonstrated in the present study. These warrant the need for continuous research in this area.

## **References**

1- Collona,JO, Winston JD, Brill EJ. Infections complications in liver transplantations. Arch Surg. 1988.123:360- 64

- 2- Fulginiti,VA, Scribner,R ,Groth CG et al. Infection in recipients of liver homografts. NEJM. 1968.279:619-26.
- 3- Garnes,JS, Jarvis,WR, Emori,TG et al. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control. 1988.163:128-140.
- 4- Goetzing,P, Saute,T, Wanisen et al. Early postoperative infections after liver transplantation– pathogen spectrum and risk factors. Wien K Wochenschn. 1996.108:795-801.
- 5- Granham, O, Lohman,R, Lemmens,P et al. Fungal infections in liver transplant recipients. Langerbeck Arch Chir. 1994.379(6):372-75.
- 6- Ho,M, Dummer,JS. Infections in transplant recipients. *In* Mandel, Bennet and Dolin. Principles and practice of infectious disease. 4th ed.Churchill Livinstone. New York. 1995.
- 7- Itoh,K, Hashimoto,T, Shimizu Y. Bacterial and fungal infection after living related donor liver transplantation. Transplantation Proceedings. 1996.28(4):2404-405
- 8- Kibblen,CC. Infections in liver transplantation: strategies for prevention. J Hosp Infect. 1995.30:209-17.
- 9- Kusne,S, Dummer,JS, Singh,N et al. Infections after liver transplantations: an analysis of 101 cases. Medicine. 1988.67(2):132-43
- 10- Murray Lyon,MI, Evans,BD, Holden,RJF, Rake,MO. Liver transplantation in man: the significance, patterns, and control of infections. 1970.57(4):280-284
- 11- Patel,R, Portela,D, Badley, DA. Risk factors of invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation. Transplantation. 1996.62(7):926-934
- 12- Paya,C, Hermans,PE, Washington,AJ et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation. Mayo Clin Proc. 1989.64: 555-564
- 13- Pollard,BR. Cytomegalovirus infections in renal , heart, heart-lung and liver transplantations. Pediatr Infect Dis J. 1988.7(5):S97-102.
- 14- Rabkim,MJ, Oroloff,LS, Corless,LC et al. Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients. American J of Surgery. 2000.179:426-430
- 15- Saliba,F, Ebrahim,R, Mathieu,D et al. Risk Factors for bacterial infection after liver transplantation. Transplantation proceedings. 1994.26(1):266
- 16- Schroeter,PJG, Hoelsche,M, Putnam,WC et al. Fungal infections after liver transplantation. Ann Surg. 1977.186(1):115-122

- 17-** Sido,B, Hofman,W, Otto,G et al. Citomegalovirus infection of the liver graft early after transplantation: incidence and clinical relevance. *Transplantation proceed.* 1993.25(4):2671-72
- 18-** Singh,N, Wagener,MM, Marino,IR,Gayowski,I. Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlations with evolutions in transplantation practices. *Transplantation.* 2002.73(1):63-67
- 19-** Snyderman,DL. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.*1999.1:21-28.
- 20-** Wade,JJ, Rolando,N, Hayllar,K et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: and analysis of 284 patients. *Hepatology.* 1995.21(5):1328-1336
- 21-** Wagener,MM and Yu,LV. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *AJIC.* 1992.20(5):239-247

**Table 1 - Adult patients submitted to liver transplantation**

Patients	
Male	33
Female	22
Age	
Mean	45,6
Range	18-66
Child-Pough score	
A+B	19
C	30
Unknown	6
Indication for transplant	
HCV Cirrhosis	21
HCV and alcoholic cirrhosis	11
Alcoholic cirrhosis	7
Sclerosing Cholangitis	3
Biliary cirrhosis	2
Caroli disease	2
Miscellaneous	9

**Table 2 – Sites of “first infections” in adult liver transplanted patients**

Site of infection	Number of infections, n(47)	Frequency (%)
Pneumonia	14	29,8
Bacteremia	12	25,5
Abdominal	11	23,4
Urinary tract	5	10,6
Vascular devices	3	6,3
Others(eg.celulitis)	2	4,3

**Table 3 - Infections in adult liver transplanted patients**

Infection	n	%
Bacteremia/Fungemia	47	28,8
-primary	28	-
-secondary	19	-
Abdominal infections	39	23,9
Pneumonia	24	14,7
Urinary tract infections	24	14,7
Soft tissue infections	10	6,2
Preservation fluid	9	5,5
Vascular devices	5	3,1
Others	5	3,1

**Table 4** – Microorganisms obtained from blood  
Cultures in adult liver transplanted patients

Microorganism	n	%			
Gram positive	28	47,5	<i>Enterococcus</i> sp	8	13,6
			<i>S.aureus</i>	7	11,8
<i>S.coagulase</i> neg.	7	11,8			
<i>S. viridans</i>	3	5,1			
<i>S.bovis</i>	2	3,4			
<i>Corineiform bacilii</i>	2	3,4			
Gram negative	28	47,5			
<i>E.coli</i>	13	22,0			
<i>Klebsiella</i> sp.	4	6,8			
<i>Acinetobacter</i> sp.	3	5,1			
<i>P.aeruginosa</i>	2	3,4			
<i>Enterobacter</i> .sp	2	3,4			
<i>B.cepacia</i>	1	1,7			
<i>S.maltophilia</i>	1	1,7			
<i>C.freundii</i>	1	1,7			
<i>F.oryzihabitans</i>	1	1,7			
Fungi	3	5,1			
<i>Candida</i> sp.	3	5,1			

**Table 5** - Infections (density of infections) in adult liver transplanted patients according to: reoperation, biliary stenosis, diabetes, Child-Pough scores and RBPC transfusions

Factor	Patients(n)	RR	CI 95%	p
Reoperation				
yes	20	4.96	2.77-8.99	<0.001*
no	34			
Biliary stenosis				
yes	13	2.69	1.42-5.18	0.006*
no	41			
Diabetes				
yes	4	18.76	6.73-52.26	<0.001*
no	51			
Child-Pough				
A+B	18	2.05	1.10-3.82	0.027*
C	31			
RPBC				
>5	31	0.84	0.47-1.50	0.488
</=5	24			

RR= relative risk

CI 95%= confidence interval of 95%

RBPC= red blood packed cells

\*significant

**Table 6** - Cox regression: Infections (density of infections) in adult liver transplanted patients according to: reoperation, biliary stenosis, diabetes, Child-Pough scores and RBPC transfusions

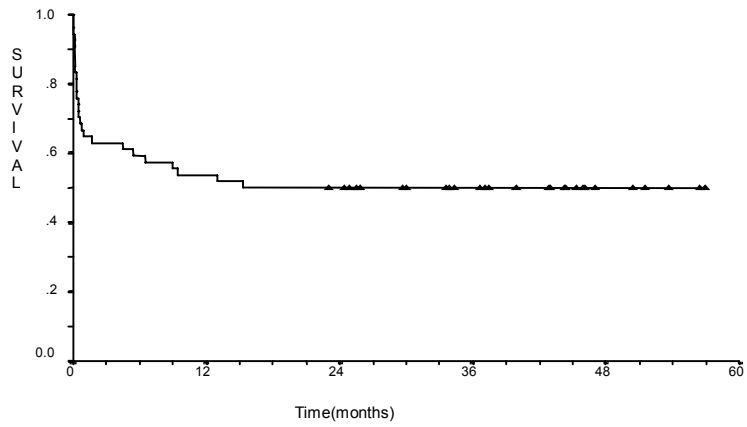
Factor	n	HR	CI95%	p
Reoperation				
yes	16	2.19	1.04-4.73	0.047*
no	29			
Biliary stenosis				
yes	10	0,76	034-1,73	0,382
no	35			
Diabetes				
yes	4	2.91	1.09-7.56	0.036*
no	41			
Child-Pough				
A+B	16	1.96	0.93-3.31	0.051
C	29			
RPBC				
>5	28	1.32	0.73-2.38	0.214
</=5	17			

HZ= Hazard ratio

CI 95%= confidence interval of 95%

RBPC= red blood packed cells

\*significant



**Figure 1.** Survival curve in adult liver transplanted patients



**Artigo em português**

## **Infecções nos pacientes adultos submetidos a transplante hepático no Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

Mônica Vinhas de Souza, Prof Dr.Afonso Barth, Dr.Mario Reis-da-Silva, Adão Rogério Machado.

Do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/Universidade Federal do Rio Grande do Sul,RS/Brasil.

Endereço para correspondência: Mônica Vinhas de Souza.  
R.Felipe Camarão,175/204.  
Porto Alegre,RS,Brasil. CEP 90035-141.  
email:monicavs@terra.com.br

### **Resumo**

Uma coorte retrospectiva foi conduzida com os pacientes transplantados hepáticos adultos do HCPA, com vistas aos eventos infecciosos que ocorrem nesta população. As taxas de infecção dos pacientes foram de 85,5%, sendo mais frequentes no primeiro mês pós-transplante. As infecções mais comuns foram as bacteremias, seguidas do conjunto de infecções intra-abdominais (incluindo as colangites) e, em terceiro lugar, das pneumonias nosocomiais. Os germes mais frequentes foram os Gram negativos entéricos e os estafilococos. A densidade de incidência de infecções foi influenciada na análise univariada pelos seguintes fatores: reintervenção cirúrgica, estenose de via biliar, presença de diabetes melito prévio e Child do paciente; o número de unidades de CHAD transfundidas não se mostrou significativo para tal. Na análise multivariada foram significantes, para a ocorrência de infecção, apenas a reintervenção cirúrgica e a presença de diabetes. Nenhum destes 5 fatores citados foi significativo na mortalidade dos pacientes nos dois tipos de análise empreendida. Concluímos que os tipos de infecção e germes encontrados no HCPA não diferem dos demais centros do transplante, no entanto, as infecções nesta população são de extrema importância devido aos aspectos de morbi-mortalidade associados.

**Palavras-chave:** Imunossuprimidos, Infecção, Transplante hepático, Fator de Risco

### **Introdução e Revisão da literatura**

Ao longo das últimas quatro décadas, os transplantes de órgãos sólidos progrediram do estágio de “experimentação clínica” para a condição de recurso terapêutico adequado para diversas enfermidades agudas e crônicas. A partir da década de 80 do século XX, tem-se observado uma vigorosa expansão neste campo, estimulada pela introdução de imunossuppressores eficazes, como a ciclosporina. A grande demanda

subseqüente permitiu o aprimoramento das técnicas, de modo que os transplantes tornaram-se hoje, um recurso “cotidiano” na prática médica.

No caso dos transplantes hepáticos, o primeiro registro de transplante realizado em humano vem do ano de 1963, realizado em caráter experimental (18). A característica de procedimento experimental em estudo por muitos anos manteve-se, até que, no ano de 1983, uma conferência do “National Institute of Health” (NIH) dos Estados Unidos acolheu o transplante hepático como um procedimento terapêutico de valor, e em condições de ser utilizado na prática médica.

No Brasil, o primeiro transplante de fígado de sucesso foi realizado em 1985 em São Paulo, sendo que, no ano de 1991, já havia diferentes centros no país realizando este procedimento. A estatística oficial do Ministério da Saúde revela que, do ano de 1997 ao final de 2001, foram realizados 1.240 transplantes hepáticos no Brasil (2a). A cidade de Porto Alegre tem dois hospitais que realizam este tipo de transplante em adultos; um deles é o Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que iniciou seu programa de transplantes hepáticos pediátricos em março de 1995, o programa de transplantes de fígado para adultos iniciou por sua vez no ano de 1996. Desde o início do programa de transplante hepático adulto neste hospital até o presente momento foram realizados 63 transplantes, sendo que 55 cirurgias até o ano de 2000 (incluídas neste estudo). Desde então o programa teve uma breve interrupção, e no final de 2001, foi reiniciado, tendo sido realizados 8 novos transplantes.

Exceto por problemas clínicos e cirúrgicos diretamente relacionados à função e rejeição do enxerto do órgão transplantado, as complicações infecciosas aparecem como as mais importantes na população dos pacientes transplantados hepáticos (10, 24, 30, 31). Por outro lado, a condição de imunossuprimidos traz particularidades importantes quanto às infecções apresentadas por estes pacientes.

O transplante hepático é, dentre os de órgãos sólidos, aquele que apresenta as mais altas taxas de infecção associadas. Os riscos que esta população tem de apresentar infecções graves diminui à medida que a imunossupressão é reduzida com o passar do tempo no pós-transplante. Nos primórdios dos transplantes hepáticos, as taxas de infecção eram de mais de 70%, com mortalidade superior a 80%. Ao longo dos últimos anos, houve uma diminuição importante na mortalidade associada, de 40 a 50% no início dos anos 80 para menos de 10% na atualidade, em alguns serviços (3, 10, 29, 30). A experiência dos centros, os progressos técnicos, o refinamento dos imunossupressores e o importante papel das chamadas terapias de profilaxia antimicrobiana são as principais

razões desse progresso, mas as infecções ainda persistem como uma ameaça grave a esta população.

A vasta maioria das infecções graves e com potencial risco de vida para os pacientes transplantados ocorre nos primeiros 4 a 6 meses pós-transplante e é principalmente de origem bacteriana. Nessa fase inicial, as complicações infecciosas podem estar associadas diretamente aos procedimentos cirúrgicos, (no caso de transplantes de fígado, as infecções intra-abdominais, incluindo as de árvore biliar são comuns). Neste período, também se observa o desenvolvimento de infecções por vírus como o citomegalovírus (CMV), os herpes vírus simples (HSV), ou germes como o *Pneumocystis carinii* e o *Toxoplasma gondii* (13). Estes agentes infecciosos originam-se do enxerto, ou são manifestações da reativação de infecções portadas pelo receptor (5, 10, 12, 19, 29).

As infecções bacterianas ocorrem nos mais diversos sítios. Entre os locais afetados destacam-se a árvore biliar e o abdômen, sendo que, nestes casos, existe uma grande prevalência de patógenos Gram negativos. A ocorrência de pneumonias também é significativa nestes pacientes, especialmente dentro do ambiente hospitalar, onde os cocos Gram positivos têm papel destacado, assim como as infecções devido ao uso de cateteres em algumas séries. Um preocupante aspecto dá conta da emergência de bactérias resistentes neste grupo de pacientes, existindo uma significativa prevalência de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina (MRSA); bem como alguns relatos de *Enterococcus* sp resistentes a vancomicina (15, 16).

Um agente que possui especial importância em transplante hepático é o CMV, descrito em diversos estudos como sendo o patógeno mais prevalente. Há trabalhos que indicam que 50 a 75% dos pacientes transplantados apresentam alguma evidência sorológica de CMV pós-transplante, sendo que, após 6 meses, cerca de 20% dos indivíduos possui evidência de replicação viral. Não apenas a infecção isolada preocupa, há estudos sugerindo uma associação entre a infecção pelo CMV e a probabilidade de rejeição do enxerto; um estudo publicado em 1997 mostra que o status de portador de CMV tanto do doador como do receptor influenciou de forma significativa na mortalidade em 1 ano (6). A concomitância de CMV com agentes como o herpesvírus 6 (HSV-6) parece, por sua vez, piorar o prognóstico dos pacientes e aumentar a taxa de disfunção do enxerto. Além disso, o CMV pode ainda aumentar a susceptibilidade a infecções bacterianas (2).

O vírus da hepatite C (HCV), que tem grande expressão nesta população, com altas taxas de prevalência, está também relacionado a um aumento no número de

infecções bacterianas e fúngicas, além de poder ser a razão, em longo prazo, da perda do enxerto e da necessidade de retransplante (22).

As infecções fúngicas são também muito prevalentes nesta população: entre 40 a 50% dos pacientes transplantados hepáticos têm infecções fúngicas, especialmente nos 180 dias iniciais. Há uma predominância de espécies de *Candida* sp nos primeiros dias (a grande maioria das infecções por esse germe surge nas duas primeiras semanas); após este período, agentes como o *Aspergillus* sp e o *Cryptococcus* sp podem ser encontrados. A mortalidade média associada às infecções por *Candida* sp de aproximadamente 30%, mas no caso do *Aspergillus* sp chega a 100% dos pacientes infectados (1, 9, 26, 29).

A introdução recente de imunossupressores novos como o tacrolimus e o micofenolato mofetil levantou questões referentes à possibilidade de padrões de infecção diversos relacionados a essas novas drogas (16, 20, 21).

Infecções em pacientes submetidos a transplantes de órgãos são um assunto dinâmico, de grande complexidade. Diferentes aspectos devem ser considerados, como tipo e grau de imunossupressão, tipo de órgão transplantado, técnicas cirúrgicas envolvidas e aspectos epidemiológicos locais de exposição a germes (que são características de cada centro de transplante). Isso resulta em variável incidência e impacto das complicações infecciosas nos diversos locais e programas de transplante. Todas estas questões tornam imperativo o estudo, em cada centro de transplante, das infecções que atingem esta população de pacientes.

### **Materiais e Métodos**

A população em estudo incluiu todos os pacientes adultos submetidos a transplante hepático no HCPA de setembro de 1996 a dezembro de 1999, num total de 55 indivíduos.

Os dados foram obtidos a partir de seus prontuários médicos, sendo este estudo classificado, portanto, como uma coorte de caráter retrospectivo. A revisão dos prontuários envolveu os exames laboratoriais, a descrição de exames de imagem, as prescrições e evoluções das equipes médicas e de enfermagem; cada prontuário foi revisado duas vezes ao longo de um período de 6 meses.

Os exames de rotina incluíram culturas do líquido de preservação e de reperfusão do fígado doado, marcadores sorológicos para vírus da hepatite B e C (HBV, HCV), citomegalovírus (CMV), herpesvírus (HSV), toxoplasmose e Doença de Chagas. Todos esses exames eram realizados na fase pré-transplante e, com exceção do último, eram repetidos após o mesmo. Demais culturas e sorologias foram solicitadas conforme a suspeita de infecção e/ou piora do estado geral dos pacientes.

As definições de infecção seguiram os critérios publicados pelo 'Center of Disease Control' dos Estados Unidos (CDC) em 1988 para infecções nosocomiais (8). As demais infecções, que não estavam incluídas nos critérios do CDC foram definidas de acordo com Kunste (11).

Os programas utilizados foram o Excel para a montagem do banco de dados, e para os cálculos estatísticos, o SPSS 10 e o Epi-info 6. Para a análise dos possíveis fatores de risco utilizou-se para a comparação de proporções o teste de Qui-quadrado, para a análise multivariada empregou-se a regressão multivariada de Cox. Os valores foram considerados significativos se  $p < 0,05$ .

### **Resultados**

A idade média dos pacientes foi de 45,6 anos (variação de 18 a 66 anos), sendo a proporção de homens para mulheres de 33/22. As principais causas para a realização do transplante foram a infecção crônica pelo HCV e/ou a cirrose por álcool (Tabela 1). Quanto à severidade da hepatopatia 30 pacientes eram Child C. Os pacientes foram submetidos a transplante de doador cadavérico, com exceção de uma paciente que recebeu uma parte de fígado de doador vivo. Não houve caso de retransplante na amostra analisada. Após o transplante hepático, um paciente foi também submetido a um transplante renal.

Com exceção de 2 pacientes com história de alergia a penicilina o regime de antibioticoprofilaxia adotado foi de cefoxitina e vancomicina, uso endovenoso por 48 h, iniciado no Bloco Cirúrgico. A imunossupressão utilizada durante os primeiros dias pós-transplante envolveu, em todos os casos, o uso de corticosteróides e em quase 100% destes foi utilizada a ciclosporina. Posteriormente em cerca de 90% dos casos foi associada azatioprina; em poucos casos de rejeição aguda foi usada a Imunoglobulina antitimocitária e na maioria dos demais, o OKT3. Houve alteração do regime imunossupressivo ao longo dos meses, especialmente quanto à dose, sendo os corticosteróides e a azatioprina as drogas mais usadas, alguns pacientes em nível ambulatorial, usaram também tacrolimus e/ou micofenolato mofetil. Todos os pacientes fizeram profilaxia para infecção por citomegalovírus com uso de aciclovir, e/ou mais raramente (menos de 10%) de ganciclovir.

Dentre os 55 pacientes estudados, o tempo médio de seguimento foi de 614,7 dias (variando de 1 a 1708 dias, a curva geral de sobrevida da coorte é apresentada na figura 1). Houve uma taxa de mortalidade de 49% (27 casos). Daqueles que evoluíram a óbito, 74% obtiveram este desfecho em até 30 dias pós-transplante. As causas do óbito em 17 indivíduos (62,9% dos óbitos) foram definidas como diretamente ligadas a infecções. Em

6 pacientes, as causas dos óbitos foram de natureza não-infecciosa (exemplo: necrose hepática aguda) e, em 4 pacientes, houve fatores infecciosos associados a complicações outras pós-transplante, não tendo sido possível determinar uma só causa definida para o óbito. Em nossa amostra, apenas 2 pacientes foram submetidos à necropsia. A média de permanência em dias na internação do transplante foi de 28,8 dias (desvio padrão de 24,4), tendo variado de 1 a 118 dias.

Aqueles que tiveram como causa de óbito infecções apresentaram uma média de sobrevida de 94,3 dias (de 3 a 458 dias), sendo a mediana de 16,5 dias; por sua vez, o grupo dos que tiveram causas *mortis* não infecciosas viveram em média 3,5 dias pós-transplante (de 1 a 8 dias).

A percentagem de pacientes que apresentaram infecções bacterianas, fúngicas ou virais (com exceção de infecções mucocutâneas) foi de 85,5% (47 pacientes); a média de infecções não mucocutâneas por paciente foi de 2,1 episódios. Dos 47 pacientes que apresentaram algum tipo de infecção (não mucocutânea), 17 morreram em consequência direta de infecção (letalidade de 36,1%).

Trinta pacientes tiveram infecções até o 30º dia pós-transplante, sendo este o período mais crítico para infecção. 72,2% das mortes por infecção ocorreram no primeiro mês. A “primeira infecção” detectada mais freqüentemente foi a broncopneumonia em 14 pacientes (29,8%, Tabela 2), seguida de bacteremia em 12 casos e do grupo de infecções abdominais (incluindo colangites) em 11 indivíduos.

A infecção que ocorreu em maior número de pacientes foi a bacteremia. Houve 47 episódios totais de bacteremia/fungemia, sendo 28 destes de origem primária ou de sítio de origem não-definido, já as bacteremias/fungemias secundárias a infecções em outros sítios foram em número de 19. Os principais sítios de origem para bacteremias foram as infecções abdominais (incluindo colangites) e as pneumonias, respectivamente responsáveis por 8 e 4 episódios de bacteremia secundária. No total, as fungemias tiveram uma baixa freqüência em nossa amostra (3 casos), havendo, no entanto, uma alta mortalidade associada (dois dos três pacientes foram a óbito, -66,6% de mortalidade). Duas das fungemias não tiveram origem identificada, e uma delas relacionou-se à infecção de via biliar.

Em segundo lugar em freqüência de ocorrência, encontramos as infecções abdominais (incluídas as colangites e os abscessos abdominais) em número de 39 (Tabela 3). Em terceiro lugar vêm as broncopneumonias, com 24 episódios. Foram também diagnosticados 24 episódios de infecções do trato urinário; porém, neste tipo de

infecção observamos um viés causado por um único paciente que apresentou 9 episódios (Tabela 3).

Considerando-se os germes encontrados nas infecções, nas bacteremias em geral, houve um equilíbrio na ocorrência de Gram negativos e Gram positivos. Nas bacteremias secundárias a infecções em outros sítios houve uma predominância de Gram negativos. As bactérias mais freqüentes nas bacteremias foram a *E coli* (13 casos), o *Enterococcus* sp (7 casos) e os estafilococos (12 casos), em especial o *S. aureus* (6 casos, Tabela 4). Todas as fungemias foram causadas por espécies de *Candida* sp.

Infecções intra-abdominais (incluídas as colangites) apresentaram, como o esperado, germes Gram negativos como os mais freqüentes (27 de 39 casos); *E. coli* foi o germe mais prevalente (8 casos). Dentre os Gram positivos, o *S. aureus* foi o mais comum (10 casos). Como dado interessante a *Candida* sp foi isolada 7 vezes nos casos de infecção intra-abdominal. Neste tipo de infecção, a etiologia polimicrobiana ocorreu em 38,5 % dos casos (Tabela 5).

Quando analisamos separadamente as colangites, que foram em número de 17, houve um predomínio de Gram negativos, presentes em 16 casos. No total, a *Klebsiela pneumoniae* foi a bactéria freqüente (8 casos), seguida do *S. aureus* e *E. faecalis* (5 casos cada) e da *E. coli* (4 casos). A taxa de infecção por mais de um germe foi muita elevada, ocorrendo em 52,9% das colangites.

Foi possível isolar germes (em escarro ou aspirado traqueal) em 17 dos 24 casos de broncopneumonia, sendo os germes mais freqüentes, no total, os Gram negativos. Dentre as bactérias isoladas aqui, o *S. aureus* e a *P. aeruginosa* foram as mais comuns, em número de 7 e 6 vezes respectivamente (Tabela 6). Cabe ressaltar que em 4 casos de pneumonia, os germes foram também identificados posteriormente na hemocultura.

As infecções urinárias (ITU) ocorreram em número de 24 (9 em um único paciente), num total de 26 germes identificados. Estas foram causadas na sua quase totalidade por Gram negativos, 22 casos, estando a *E. coli* presente em 18 destes; houve um só caso de infecção de trato urinário por Gram positivo (*E. faecalis*), e um caso de infecção causada somente por fungo (*Candida* sp), havendo ainda dois casos de concomitância de infecção fúngica e bacteriana (Tabela 7).

Foi observado um número de 10 casos de infecção de partes moles envolvendo 10 bactérias, sendo os estafilococos os mais freqüentes (8 casos de *S. aureus* e 1 de *S.epidermidis*). As infecções de cateteres vasculares ocorreram em 5 casos, tendo sido



isolados em 3 deles *S.aureus*, os 2 demais casos tiveram como germes causadores Gram negativos.

Todas as infecções fúngicas profundas foram causadas por espécies de *Candida*; tendo sido o sítio abdominal o mais freqüente, seguido do trato urinário e de fungemias. Infecções mucocutâneas fúngicas foram consideradas em separado, em número de 15, sendo aqui também mais comuns as infecções por *Candida* sp seguidas de infecções por dermatófitos, respectivamente em número de 9 e 5. Ocorreu ainda uma feohifomicose causada por *Trichoderma* sp.

Somente em 5 pacientes foi diagnosticada doença pelo CMV, tendo sido o comprometimento hepático a regra em todos esses casos (o tratamento foi realizado com ganciclovir com boa resposta, sendo utilizado o foscarnet em apenas 1 caso, devido à intolerância). Houve 11 infecções virais mucocutâneas, sendo as mais freqüentes as infecções por herpes vírus simples (7 casos) e herpes zoster (2 casos).

As infecções parasitárias foram raras, somente 6; ocorreram 3 episódios de escabiose, 2 de toxoplasmose e 1 de pediculose. A toxoplasmose ocorreu como decorrência do implante de órgão de paciente infectado em um caso, e de reativação de doença em outro; em ambos o surgimento desta foi precoce e teve boa resposta ao tratamento padrão com sulfadiazina e pirimetamina. Os casos de toxoplasmose ocorreram em até 6 meses pós-transplante, já as demais infecções parasitárias ocorreram mais tardiamente, após o primeiro ano.

O líquido de preservação do órgão doado apresentou presença de bactérias em 9 casos, sendo na vasta maioria de casos detectada a presença de bactérias Gram positivas, com os estafilococos como as bactérias mais comuns, seguidos de bacilos corineiformes (Tabela 8), em 3 casos o germe foi também identificado em hemoculturas.

A fim de avaliar a possível relação entre a ocorrência de infecção (objetivo do nosso estudo) e fatores de risco citados na literatura, foi feito o cálculo da densidade de incidência de infecção, relacionando-a as variáveis escolhidas que foram: reintervenção cirúrgica, ocorrência de estenose de árvore biliar, diabetes melitus prévia, Child do paciente e número de unidades de CHAD transfundidas (Tabela 9). Na análise univariada, com exceção do número de unidades de CHAD transfundidas, todas as demais variáveis mostraram-se significativas para a ocorrência de infecção.

A reintervenção cirúrgica apresentou um RR de 4,96 (IC 95%: 2, 77-8, 89), a ocorrência de estenose de árvore biliar mostrou um RR de 2,69 (IC 95%: 1, 42-5, 12), os pacientes com escore de Child C tiveram um RR de 2,05 (IC 95%: 1, 10-3, 82), por sua

vez, a presença de diabetes melitus prévia à cirurgia mostrou um RR de 18,76 (IC 95%: 6,73-52,26), todas as 4 variáveis foram altamente significativas e relacionadas ao aumento na ocorrência de infecções (Tabela 9). O número de CHAD transfundidos não foi significativo, um RR de 0,84, com  $p=0,552$ . As curvas de tempo livre de infecção relacionado às variáveis citadas são mostradas nas figuras 2 a 6.

Foi também realizada a análise univariada para avaliar a possível relação entre a ocorrência de óbitos e fatores de risco citados: reintervenção cirúrgica, ocorrência de estenose de árvore biliar, diabetes melito prévia, Child do paciente e número de unidades de CHAD transfundidas (Tabela 10). Nenhuma das variáveis estudadas mostrou-se significativa para a ocorrência de óbito.

Na análise multivariada empreendida, relacionando-se a ocorrência de infecção com os cinco fatores citados (reintervenção, estenose, diabetes, Child e transfusões de CHAD), obteve-se como significativos apenas a ocorrência de reintervenção e presença de diabetes melito, tendo o Child do paciente apresentado um valor não significativo limítrofe ( $p=0,051$ - Tabela 11). O Hazzard Ratio para reintervenção foi de 2,19 (IC 95%: 1,01-4,75), para diabetes foi de 2,91 (IC 95%: 1,09-7,57).

Foi realizado o mesmo tipo de análise multivarida (Cox) relacionando a ocorrência de óbito e os fatores citados (reintervenção, estenose, diabetes, Child e transfusões de CHAD); mais uma vez, nenhum dos fatores estudados mostrou-se significativo para o evento óbito (Tabela 12).

## Discussão

Infecções são um evento freqüente após transplantes de órgãos e permanecem como uma importante causa de morbi-mortalidade após transplante hepático. No estudo de Kunste, realizado com 101 pacientes, 83% tiveram infecções (11). Em outras séries descritas por Lumbrelas et al. e Wade et al., as taxas de infecção observadas foram, respectivamente, de 64% e 62% (33). Em nossa série de pacientes, de 55 indivíduos, 47 (85,5%) tiveram alguma complicação infecciosa não mucocutânea. Apesar de não ter sido feita uma estratificação em termos de gravidade de infecção no nosso estudo, com exceção da separação daquelas mucocutâneas das demais, a alta taxa de letalidade relacionada às mesmas, que foi de 36,1%, demonstra a gravidade da maioria destes episódios. Quanto à gravidade das infecções, nem todas as séries contemplam esse aspecto em sua análise; Kunste teve 67% de infecções severas em sua população, sendo a mortalidade geral de sua série de 26%; no entanto, a infecção foi a causa da morte em 88% dos indivíduos (11).

A ocorrência de infecções no nosso grupo foi precoce e fica evidenciada no fato de que 30 dos pacientes com infecções (63,8% do total de pacientes que tiveram infecções) as tiveram dentro dos primeiros 30 dias pós-transplante, período que também é crítico em termos de gravidade com que se apresentam as infecções. A mortalidade decorrente de infecção na nossa série foi de 72,2% no primeiro mês. Nos meses subsequentes a taxa de mortalidade por infecção caiu para 27,7%. A série de paciente analisada por Collona mostrou infecções precoces, as quais ocorreram em média em 29 +/- 20 dias (5). Na série de Paya 81% das infecções ocorreram nos 2 primeiros meses após o transplante; analisando este mesmo período de 2 meses após o transplante o estudo de Lumbrelas encontrou 69% da ocorrência de suas infecções. Na série analisada por Kunste, as infecções ocorreram predominantemente nos dois primeiros meses, sendo que as infecções severas, em 70% dos casos, foram neste período precoce (5, 11, 33).

As altas taxas de infecção observadas em nosso estudo, associadas à sua gravidade e à sua ocorrência precoce estão de acordo com o relatado na literatura e são explicadas pela realização de um procedimento cirúrgico extenso que, em geral, dura muitas horas, com manipulação de trato gastrointestinal (especialmente via biliar), necessariamente acompanhado de recuperação em unidades de cuidados intensivos, nas quais os pacientes se submetem a procedimentos invasivos, como ventilação mecânica e introdução de múltiplos cateteres. Há ainda outro fator, o período de imunossupressão intensa a que estes pacientes estão submetidos no pós-transplante imediato. Devemos

ainda considerar que a maioria dos pacientes, antes do transplante, tem uma longa história de hepatopatia crônica grave com alterações nutricionais e metabólicas subjacentes, que sabidamente favorecem infecções. O número de infecções não mucocutâneas médio por pacientes em nossa série foi de 2,1 e situa-se dentre a média descrita na literatura entre 1,8 e 2,5 (5, 18).

A literatura refere que os tipos de infecção mais freqüentes em transplantados hepáticos são as infecções abdominais, as bacteremias e as pneumonias, havendo, no entanto, entre as séries analisadas, uma pequena variação quanto à sua ordem de importância. A série de Paya (18) teve como principal sítio de infecção o abdômen (sendo os abscessos intra e extra-hepáticos, as colangites e as peritonites os mais observados), seguindo-se as bacteremias secundárias. No estudo de Lumbrelas as infecções mais freqüentes foram: bacteremias, pneumonias e abscessos abdominais. Na série apresentada por George ( ) com 79 pacientes, os sítios de infecção mais encontrados foram o abdômen, as bacteremias e as infecções de ferida operatória. Já na série de Kunste (11), os abscessos intra-abdominais e as pneumonias foram as infecções mais relatadas.

As infecções que mais ocorreram na nossa população foram as bacteremias (primárias/não definidas e secundárias, em um total de 47 episódios). As bacteremias, na maioria dos casos, não tiveram seu sítio de origem definido, sendo classificadas como de sítio primário indefinido (ou primárias); estas foram, no entanto, quase tão freqüentes quanto às de origem secundária a sítio definido. No caso destas últimas a origem seguiu a seguinte distribuição: infecções abdominais em primeiro lugar, seguidas de broncopneumonias. Um interessante estudo feito por Wegener e Lu entre pacientes submetidos a transplantes de fígado, coração e rim mostrou que os transplantados hepáticos tinham 24% de bacteremias, que em 75% das vezes, ocorriam nos 2 primeiros meses pós-transplante, sendo quase todas de origem nosocomial (somente 6% originou-se na comunidade) e relacionaram-se à mortalidade em 24% dos casos (34). Os autores atribuíram seus achados ao fato de o paciente transplantado hepático ter um pior estado nutricional se comparado aos dos demais órgãos citados, a um desarranjo possível em sua imunidade devido a um possível comprometimento do sistema reticulo endotelial e ao fato de estes pacientes permanecerem, em geral, por mais tempo, se comparados aos demais transplantes, em unidades de cuidados intensivos.

As bacteremias refletem sempre a presença de infecções graves, que, muitas vezes, acompanham a ocorrência de quadros de sepse, sabidamente um quadro

infeccioso de gravidade maior, o que mais uma vez corrobora os achados citados em relação à mortalidade dos pacientes infectados (3, 5, 23).

As infecções intra-abdominais ocupam o segundo lugar, com 39 episódios. Isto está de acordo com os estudos já citados, nos quais estas aparecem sempre entre as 3 mais freqüentes; isto se deve à manipulação abdominal e em especial da árvore biliar, que ocorre durante o procedimento do transplante do fígado, o que favorece a ocorrência de infecção nestes sítios. Devido a isto a colangite em especial é uma infecção que dentre os diversos tipos de transplante ocorre quase que exclusivamente nos hepáticos. Outro dado interessante do estudo de Wagener (34) mostrou que a bacteremia de origem abdominal manifestou-se somente nos transplantados hepáticos.

Logo após, como infecções de magnitude em importância, vêm as broncopneumonias (24 episódios), extremamente prevalentes nas populações estudadas nas séries de transplante hepático. Neste caso, o paciente da nossa população apresenta características muito semelhantes à população que ocupa as UTIs gerais, onde a pneumonia nosocomial aparece como o primeiro tipo de infecção achada (); o que se deve à combinação: pacientes de alto risco (como os do transplante hepático); uso de ventilação mecânica que, no caso da maioria dos pacientes adultos prolonga-se por mais de 24 horas e internação em unidades fechadas, cuja flora microbiana é diversa e mais agressiva que a de outros setores hospitalares.

No nosso estudo, houve ainda um grande número de infecções do trato urinário, o que não é relatado em séries de transplante hepático. Este resultado apresenta o viés, já referido, da ocorrência de 9 episódios de infecções urinárias em um só paciente. Este referido paciente foi submetido, após o transplante hepático, a um transplante renal; o seu enxerto renal apresentou como complicação uma estenose de ureter; posteriormente o paciente teve ainda inúmeros episódios de rejeição do rim, o que implicou o uso de altas doses de imunossuppressores por longo prazo; a soma disto explica o grande número de infecções urinárias do citado paciente.

Considerando os achados etiológicos, pode-se dizer que as infecções bacterianas são, sem dúvida, o grande inimigo desta população. No estudo de Wade, enquanto 56% das infecções bacterianas foram graves, quando consideradas todas as infecções fúngicas (incluindo, portanto, as mais comuns, que foram de mucosa), observamos que o mesmo ocorreu com apenas 13% das fúngicas, que, no entanto, ao ocorrerem com estigmas de gravidade, apresentaram uma maior mortalidade associada (33). Quando se discorre sobre as bactérias causadoras das infecções, entretanto, os estudos têm

pequenas diferenças de acordo com o centro analisado em termos de qual grupo predomina; ou existe uma predominância de Gram negativos, ou ainda, uma equivalência entre a freqüência de Gram negativos e positivos.

No nosso estudo, a presença de germes Gram positivos e negativos foi equivalente quando consideradas todas as hemoculturas positivas, sendo Gram negativos mais prevalentes nas hemoculturas secundárias. Como já citamos, os sítios mais freqüentemente vistos como causadores de bacteremias secundárias foram as infecções abdominais e as pneumonias; assim, a predominância da origem abdominal explicaria a predominância de Gram negativos entéricos vistos nesse tipo de infecção.

As fungemias tiveram uma baixa freqüência em nossa amostra, havendo, no entanto, uma alta mortalidade associada (dois dos três pacientes foram a óbito; 66,6%). A literatura cita taxas variadas de infecções fúngicas invasivas nas séries de transplantados hepáticos (5 a 42%). Devemos levar em conta as dificuldades de diagnóstico que podem acompanhar as infecções fúngicas, Schroeter et al. ao estudarem casos de infecções fúngicas no pós-transplante hepático ressaltam estas dificuldades, citando ainda que a despeito de haver suspeição em vários casos de sua amostra as infecções fúngicas foram detectadas somente no *post mortem*, durante a necrópsia; quanto a este aspecto ressaltamos que na nossa série houve apenas 2 necrópsias.

As fungemias surgem geralmente após infecções bacterianas prévias, ou ainda como participantes de severas infecções polimicrobianas em pacientes que fizeram uso de antimicrobianos de amplo espectro e em situações de imunossupressão. A alta mortalidade relacionada a esse tipo de infecção é regra em todas as séries de transplantados, e certamente associa-se não somente à agressividade destes germes, mas também às condições prévias do paciente que ao adquirir este tipo de infecção já está em geral há algum tempo hospitalizado, teve infecções prévias debilitantes e apresenta problemas metabólicos e nutricionais associados. No citado estudo de Wagener (34), este notou que, comparada com a mortalidade em bacteremias por Gram positivos com a mortalidade das fungemias, observou-se que esta apareceu significativamente maior.

Na nossa série somente espécies de *Candida* foram encontradas nas fungemias, esse fungo oportunista é sempre o mais prevalente em toda e qualquer série que estude infecções fúngicas em transplantados; não houve nenhum caso de infecção por *Aspergillus* em nosso estudo; em outras séries ele é encontrado em até 10% das fungemias.

As infecções abdominais em geral foram principalmente causadas por Gram negativos, tendo sido observada uma grande frequência quase equivalente de Gram positivos, com significativa presença de *S. aureus*. Deve-se ressaltar a presença de *Candida* sp em grande número de culturas. As infecções abdominais foram polimicrobianas em 38,5% dos casos; o que está também diretamente relacionado a fatores já referidos tais como: manipulação cirúrgica intra-abdominal e de via biliar do paciente, uso de imunossupressores em altas doses e antimicrobianos de amplo espectro.

As broncopneumonias mantiveram um padrão etiológico semelhante ao observado em pacientes graves internados em unidades de tratamento intensivo (), sendo encontrados os Gram negativos, como *Pseudomonas* sp e *Acinetobacter* sp. Foi também observada uma alta prevalência de pneumonias por *S. aureus*, também um patógeno freqüente nestes locais como causador de pneumonias nosocomiais. (segundo o levantamento da Comissão de Controle de Infecções do HCPA, analisar tabela CCIH).

Em todo o estudo não se observou padrão de etiologia bacteriana que estivesse em discrepância com o referido na literatura e fosse encontrado nas unidades de tratamento de pacientes críticos, o que corrobora com o já demonstrado em outros estudos: os principais agentes bacterianos que atingem esta população não são germes raros ou que seguem um padrão incomum, mas, pelo contrário, são os mesmos que infectam os demais pacientes internados em unidades de semelhante complexidade dentro dos hospitais. O que parece ser diferente na nossa população é a susceptibilidade e a gravidade com que as infecções bacterianas apresentam-se nestes pacientes.

Se no início dos estudos com transplantados hepáticos as bactérias que mais freqüentemente eram encontradas eram os bacilos Gram negativos entéricos, atualmente se observa uma prevalência elevada de cocos Gram positivos, especialmente em estafilococos e enterococos, acompanhando o que vem acontecendo nos hospitais a partir da década de 90 do século XX, quando estes germes passaram a dividir com os Gram negativos (e em alguns centros sobrepujar os Gram negativos) como causadores de infecções hospitalares.

As infecções virais foram poucos freqüentes, sendo o CMV o mais encontrado, tendo sido identificada doença por CMV em 5 pacientes. A literatura cita sempre o CMV como o agente viral mais freqüentemente encontrado nestes pacientes, existindo, no entanto, uma diferença nos estudos quanto à frequência de ocorrência. As grandes diferenças observadas nos estudos quanto às taxas de infecção por CMV devem-se em

parte às dificuldades no diagnóstico desta infecção: sorologia positiva nem sempre se acompanha de sintomatologia clínica ou disfunção de órgãos; por sua vez, a sintomatologia não é específica do germe, ou pode ser ainda discreta e insidiosa. Além disso, os critérios de definição de “infecção por CMV” e “doença por CMV” não são uniformes. Segundo Balfour et al. uma das mais freqüentes apresentações precoces da infecção por CMV (nos 45 pós-transplante) seria a febre persistente, como este período é também o mais freqüente para infecções bacterianas e fúngicas o diagnóstico deste tipo de infecção apresenta dificuldades. Assim surgem muitas discrepâncias, enquanto alguns citam o CMV como um dos 3 germes mais encontrados; outros como o de Goetzinger et al. mostram uma taxa de infecção de 8,1%, semelhante à nossa, que foi de 9% (2, 6, 9). Cabe, no entanto, ressaltar que todos os pacientes com CMV detectado tiveram um evidente comprometimento hepático pelo patógeno, tendo, portanto, “doença pelo CMV” e não apenas infecção pelo CMV.

Os relatos da ocorrência de toxoplasmose (14) referem casos isolados que, como os nossos originam-se de reativação ou aquisição do germe através do enxerto, com características de precocidade e baixa gravidade, como o encontrado por nós neste estudo.

Os fatores de risco para ocorrência de infecção não são um consenso na literatura. Reintervenção cirúrgica, retransplante, estado nutricional, grau de doença hepática prévia são freqüentemente citados. Algumas citam o uso no transplante de transfusões maciças como fator de risco relevante, poucos incluem patologias prévias como diabetes melito e há ainda referências que citam as doses e tipos de imunossupressores usados e como fatores de risco para a ocorrência de infecções (5, 21). Infelizmente não houve como estudar todos os fatores referidos. Sobre especificamente estes dois últimos aspectos (imunossupressão doses e tipos) não houve como testá-los em nossa série por causa, em primeiro lugar, da dificuldade de quantificação precisa de doses de imunossupressores no período peri-transplante, e, em segundo lugar, devido ao pequeno número de indivíduos que usou precocemente, por exemplo, o micofenolato mofetil em comparação com a ciclosporina.

Na análise de nossa série escolhemos 5 fatores de risco citados baseados na freqüência de citação e na sua aplicabilidade em nossa série: reintervenção cirúrgica, estenose de via biliar, diabetes melito prévio, Child e unidades de CHAD transfundidas. Na análise univariada, os 4 primeiros mostraram-se fatores de risco significativos na ocorrência de infecção, e apenas o último não mostrou associação significativa com



infecção. Já para o desfecho morte não houve significância para nenhum dos fatores estudados. A análise multivariada, por sua vez, mostrou apenas como significativos para a ocorrência de infecção os fatores: reintervenção cirúrgica e diabetes melito; nessa análise, quando foram avaliados em relação à mortalidade, não houve significância de quaisquer dos fatores estudados.

As diferenças quanto aos fatores encontrados para a ocorrência de infecção nos dois tipos de análise advêm, provavelmente, das características do teste usado na análise multivariada e ao fato de termos uma amostra pequena (apenas 55 indivíduos) para o cálculo destes testes.

As reintervenções cirúrgicas acrescentam morbidade e chance de infecção devido à manipulação sofrida pelo paciente, com aumento dos riscos de contaminação e o estresse metabólico que se associa a este procedimento. Intervenções cirúrgicas múltiplas são citadas como fator de risco para infecção em diversos estudos em transplantados.

A diabetes, por sua vez, tem-se mostrado em alguns estudos como um fator de risco. Na análise univariada do nosso estudo, foi este o mais poderoso fator de risco associado à ocorrência de infecção, apresentando um risco relativo de aumento de infecção em cerca de 18 vezes; foi ainda um fator de risco significativo na análise multivariada. Sabe-se que portadores de diabetes em geral têm mais chance de contrair infecções e, ainda, de apresentar um curso mais severo destas do que indivíduos que não têm esta doença; atribui-se isso a prováveis alterações no sistema imune causadas pelo estado hiperglicêmico, e pelo desarranjo metabólico intrínseco à patologia.

Os fatores que foram significativos apenas na análise univariada foram a estenose e o Child. A estenose de via biliar é fator que influencia a ocorrência de colangites, que são infecções freqüentes na população transplantada hepática. Se a estenose for prolongada, podem ocorrer múltiplos episódios de colangite com seleção de germes agressivos. A classificação de Child, por sua vez, reflete a gravidade da hepatopatia prévia e ainda de forma indireta, o estado nutricional do paciente; no presente estudo os grupos de Child C que têm um estado nutricional pior e um grau mais severo de hepatopatia tiveram um aumento no risco relativo, sendo um fator de risco (RR 2,05) para a ocorrência de infecções.

### **Conclusões**

Concluimos, assim, que o padrão das infecções observadas no HCPA não se mostrou diverso daqueles vistos de uma forma geral em outros centros de transplante hepático. No

entanto, as taxas de infecção e a mortalidade associada foram significativas, o que mais uma vez nos chama a atenção sobre o redobrado cuidado que se deve dar a esta população nos aspectos que concernem à ocorrência de infecções. A adequada profilaxia cirúrgica, o uso ponderado de antimicrobianos, o diagnóstico acurado dos episódios de infecção com a tentativa de isolamento de agente causador, além do aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e aspectos da imunoterapia supressora, devem ser continuamente revistos, analisados e aprimorados.

### **Bibliografia**

- 1-Bajjoka,IE;Bailey,EM;Vasquez,JA et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis infection in liver transplant recipients: report of two patients.Pharmacotherapy.1999;19(1):118-23.
- 2-Balfour,HH,Heussner,RC. Cytomegalovirus infections and liver transplantation: an overview. Transpl.Proced.1993.25:2012-13.
- 3-Bode,Md;Dummer,JS. Infections after organ transplantation.J.of Intens.Care Med.,1997;12(4):166-186
- 4-Briegel,J; Forst,H;Spill,b et al. Risk factor for fungal systemic infections in liver transplant recipients. Eur.Clin.Dis.1995;14(5):375-82.
- 5-Collona J. O. , Winston J. D., Brill E. J. Infections complications in liver transplantations ,Arch Surg 1988, (123) 360- 64
- 6-Falagas,ME;Snydman,DR;Griffith,J et al. Effect of citomegalovirus infection status on first-year mortality rates among orthotopic liver transplant patients. Ann Int med.1997;126(4):275-9.
- 7-Fulginiti,VA,Scribner,R,Groth,CG et al. Infection in recipients of liver homrafts.NEJM.1968.279:619-26.
- 8-Garner,JS;Jarvis,WR,Emori,TG et al.CDC definitions for nosocomial infections.Am.J.of Infect.Control. 16(3):128-140.
- 9-Gotzginger,P,Sautner,T,Waniser et al.Early postoperative infections after liver transplantation– pathogen spectrum and risk factors. Wien K. Wochensch.1996.108:795-801.
- 10-Granham,O;Lohman,R;Lemmens,P et al. Fungal infections in liver transplant recipients.Langenbeck Arch. Chir.1994;379(6):372-75.
- 11-Ho,M;Dummer,JS. Infections in transplant recipients.In Mandel,Principles and practice of infectious disease.4th ed.Churchill Livinstone.1995.

- 12-Kusne S., Dummer J. S., Singh N. Et al. Infections after liver transplantations; an analysis of 101 cases. *Medicine* 1988;67 (2) 132-43
- 13-Lamy, MC; Favart, AM; Cornu, C et al. Epstein-Barr virus infection in 59 orthotopic liver transplant patients. *Med. Microb. Immunol.* 1990;79(3):137-44.
- 14-Mayes, JT, O'Connor, BJ, Avary R. Transmission of *T. gondii* by liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 1995;21:511-15.
- 15-Orloff, SL; Busch, AM; Olyari, AJ et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* in liver transplant patients. *Am. J. Surg.* 1999;177(5):418-22.
- 16-Papanicolaou, GA; Meyers, BR; Meyers, J et al. Nosocomial infections with vancomycin-resistant *enterococcus faecium* in liver transplant recipients: risk factors for acquisition and mortality. *Clin Infect Dis.* 1996;23(4):760-66.
- 17-Paterson, DL; Singh, N; Pamebianco, A et al. Infectious complications occurring in liver transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 98;66(5):593-98.
- 18-Paterson, JE. Epidemiology of fungal infections in solid-organ transplant patients. *Transplant. Infect. Dis.* 1999;1:229-36.
- 19-Paya C., Hermans P. E., Washington A. J. et al, Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* 1989;64 555-564
- 20- Staltz, TE, Marchioro, Kaul, KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obst.* 1963;117:659-676
- 21-Sido B, Hofman W, Otto G. et al. Cytomegalovirus infection of the liver graft early after transplantation: incidence and clinical relevance. *Transplantation Proceedings.* 1993 25(4):2671-72
- 22-Singh, N; Gayowski, T; Wagener, M; Yu, VL. Infections complications in liver transplant recipients on tacrolimus. prospective analysis of 88 consecutive liver transplants. *Transplantation.* 1994;58(7):774-78.
- 23-Singh, N; Gayowski, T; Wagener, M et al. Pulmonary infections in liver transplant receiving tacrolimus. Changing pattern of microbial etiologies. *Transplantation.* 1996;61(3):396-401.
- 24-Singh, N; Gayowski, T; Wagener, M; Marino, JR. Increased infections in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus hepatitis. *Transplantation.* 1996;61(3):402-06.
- 25-Singh, N; Gayowski, T; Wagener, M; Marino, JR. Predictors and outcome of early-versus late-onset major bacterial infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus as primary immunosuppression. *Eu. J. of Clin. Infect. Dis.* 1997;16(11):821-026.

- 26-Singh,N;Gayowski,T;Wagener,M;Marino,JR. Bloodstream infection in liver transplant recipients.Clin.Transplantation.1997;11(4):275-81.
- 27- Singh,N;Carrigan,DR;Gayowski,T;Marino,JR. Human herpesvirus-6 infection in liver transplant recipients:documentation of pathogenicity.Transplantation.1997;64(5):674-78.
- 28- Singh,N;Arnou,PB;Bonham,A et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s.transplantation.97;64(5):716-20.
- 29-Singh,N;Gayowski,T;Wagener,M;Marino,JR. Pulmonary infiltrates in liver transplant recipients in the ICU.Transplantation.1999;67(8):1138-44.
- 30- Singh,N;Chang,FY;Gayowski,T. Fever in liver transplant recipients in the ICU. Clin. Transplant.1999;13(6):504-11.
- 31-Singh N.,Wagener M. M., Marino I. R.,Gayowski, Trends in invasive fungal infections in liver transplant recipients: correlations with evolutions in transplantation practices. Transplantation.2002.73(1):63-67
- 32-Snydman,DL. Infection in solid organ transplantation. Transpl.Infect.Dis.1999;1:21-28.
- 33-Ruben,RH;Fishman,JA. Infections in transplant recipients. In Hospital Infections.4th ed.Edited by Lippincot-Raven.1998.
- 34-van der Berg,AP,Klompmaker,J;Haagsma,EB et al.Evidence for a increased rate of bacterial infections in liver transplant patients with cytomegalovirus.Clin.Transplat.1996;10(2):224-31.
- 35-Wade J.J., Rolando N., Hayllar K. , et al Bacterial and fungal infections after liver transplantation: and analysis of 284 patients. Hepatology.1995.21(5):1328-1336
- 36-Wagener M. M. Yu L V. Bacteremia in transplant recipients: A prospective study of demographics, etiologics agents, risk factors, and outcomes. AJIC.1992. 20(5) 239-247.

**Tabela 1** - Características dos pacientes transplantados hepáticos adultos

Amostra	
Homens	34
Mulheres	21
Idade	
média	45,6
variação	18-66
faixas	
18-30	5
31-45	20
46-60	27
>60	3
Classificação de Child *	
A+B	19
C	30
Indefinido	6
Causas do transplante	
Cirrose por vírus C	21
Cirrose por vírus C e álcool	11
Cirrose por álcool	7
Colangite esclerosante	3
Cirrose biliar primária	2
Doença de Caroli	2
miscelânea	9

Classificação de Child-Pough (quantifica a severidade da hepatopatia crônica)

**Tabela 2** - Sítios de origem da “primeira infecção” em transplantados hepáticos adultos.

Sítio de infecção	Número de infecções (n)	Frequência (%)
Broncopneumonia	14	29,8
Sepse	12	25,5
Abdom/colangite	11	23,4
Trato Urinário	5	10,6
Cateter	3	6,3
Outras (ex.pele)	2	4,3
TOTAL	47	

**Tabela 3** - Sítios de infecções (não mucocutâneas) em pacientes transplantados hepáticos adultos.

Origem	n	%
Bacteremia/Fungemia (total)	47	28,8
-primária	28	-
-secundária	19	-
Infecções abdominais	39	23,9
Broncopneumonia	24	14,7
Infecções urinárias	24	14,7
Partes Moles	10	6,2
Líq.preservação	9	5,5
Cateter	5	3,1
Outros	5	3,1

**Tabela 4** - Germes em isolados em hemoculturas em transplantados hepáticos adultos.

Germes	n	%
Gram positivos	28	47,5
<i>Enterococcus</i>	8	13,6
<i>S.aureus</i>	7	11,8
<i>S.coagulase neg.</i>	7	11,8
<i>S. viridans</i>	3	5,1
<i>S.bovis</i>	2	3,4
Bacilo corineforme	2	3,4
Gram negativos	28	47,5
<i>E.coli</i>	13	22,0
<i>Klebsiella sp.</i>	4	6,8
<i>Acinetobacter sp.</i>	3	5,1
<i>P.aeruginosa</i>	2	3,4
<i>Enterobacter.sp</i>	2	3,4
<i>B.cepacia</i>	1	1,7
<i>S.maltophilia</i>	1	1,7
<i>C.freundii</i>	1	1,7
<i>F.oryzihabitans</i>	1	1,7
Fungos	3	5,1
<i>Candida sp.</i>	3	5,1

Total de germes=59

Total de culturas positivas=47

**Tabela 5** - Germes isolados em infecções abdominais em transplantados hepáticos adultos.

Germes	n	%
Gram positivos	22	39,3
<i>S.aureus</i>	11	18,6
<i>E.faecalis</i>	9	16,1
<i>S.xylosos</i> *	1	1,8
<i>Leuconostoc</i>	1	1,8
Gram negativos	27	48,2
<i>K.pneumoniae</i>	10	17,9
<i>E.coli</i> *	8	14,3
<i>Pseudomonas</i> sp.	5	8,9
<i>Enterobacter</i> .sp	2	3,6
<i>Citrobacter</i> .sp	1	1,8
<i>Acinetobacter</i> .sp.	1	1,8
Fungos	7	12,5
<i>Candida</i> sp.*	7	12,5

Total de germes= 56.

Total de culturas positivas=39

\*presente em hemocultura

**Tabela 6** - Germes em broncopneumonias em transplantados hepáticos adultos.

Germes	n	%
Gram positivos	7	31,8
<i>S.aureus</i> *	7	31,8
Gram negativos	15	68,2
<i>P.aeruginosa</i> *	6	27,2
<i>Acinetobacter</i> .sp	3	13,6
<i>E.cloacae</i>	3	13,6
<i>K.pneumoniae</i> *	2	9,1
<i>E.coli</i>	1	4,5

Total de germes=22.

Total de culturas positivas=17.

\*presente em hemocultura

**Tabela 7** - Germes em infecções urinárias em transplantados hepáticos adultos.

Germes	n	%
Gram negativos	22	84,6
<i>E.coli</i> *	18	69,2
<i>Enterobacter</i> sp	2	7,7
<i>Proteus</i> sp	1	3,8
<i>K.pneumoniae</i>	1	3,8
Gram positivos	1	3,8
<i>Enterococcus</i> sp.	1	3,8
Fungos	3	11,5
<i>Candida</i> sp *	3	11,5

Total de germes=26.

Total de culturas positivas=24.

\*presente em hemocultura

**Tabela 8** - Germes em líquido de preservação em transplantados hepáticos adultos.

Germes	Núm.	Freq.%
Gram positivos	8	88,8
<i>Staphylococcus</i> sp*	3	33,3
Bacilo corineiforme	2	22,2
<i>S.aureus</i>	1	11,1
<i>E.faecalis</i> *	1	11,1
<i>S. viridans</i>	1	11,1
Gram negativos	3	33,3
<i>Acinetobacter</i> sp	1	11,1
<i>S.marcences</i>	1	11,1
<i>F.oryzihabitans</i> *	1	11,1

Total de germes=11.

Total de culturas positivas=9.

\*presente em hemocultura



**Tabela 9** - Ocorrência de Infecção (densidade de infecção) em pacientes transplantados hepáticos segundo a ocorrência de estenose, reintervenção, presença de diabetes, classificação de Child prévia e unidades de CHAD transfundidas.

Variável	pacientes	ID	RR	IC95%	p
Reintervenção					
sim	20	123,5	4,96*	2,77-8,99	<0,001
não	34	24,9			
Estenose					
sim	13	84,4	2,69*	1,42-5,18	0,006
não	41	31,3			
Diabetes					
sim	4	666,7	18,76*	6,73-52,26	<0,001
não	51	35,5			
Child					
A+B	18	28,9	2,05*	1,10-3,82	0,027
C	30	59,3			
CHAD					
>5	31	36,0	0,84	0,47-1,50	0,488
</=5	24	42,9			

Pacientes= número total de pacientes no grupo

Eventos= número de pacientes por grupo que apresentou evento

Id= densidade de incidência / 10

RR= risco relativo

IC95%= intervalo de confiança de 95%

CHAD= concentrado de hemácias

Child-Pough= classificação de severidade de hepatopatia

\*significante

**Tabela 10** - Óbitos (densidade de incidência) em pacientes transplantados hepáticos segundo a ocorrência de estenose, reintervenção, presença de diabetes, classificação de Child prévia e unidades de CHAD transfundidas.

Variável	n	ID	RR	IC95%	p
Reintervenção					
sim	20	3,25	1,22	0,70-1,22	0,471
não	34	1,96			
Estenose					
sim	13	1,86	0,80	0,43-1,50	0,548
não	41	2,58			
Diabetes					
sim	4	1,96	0,81	0,29-2,25	1,000
não	51	2,42			
Child					
A+B	18	1,65	1,35	0,56-3,25	0,488
C	30	3,00			
CHAD					
>5	31	1,96	0,72	0,42-1,24	0,258
</=5	24	3,15			

Pacientes= número total de pacientes no grupo

Eventos= número de pacientes por grupo que apresentou evento

Id= densidade de incidência / 10

RR= risco relativo

IC95%= intervalo de confiança de 95%

CHAD= concentrado de hemácias

Child-Pough= classificação de severidade de hepatopatia

**Tabela 11** - Regressão multivariada de azares proporcionais de Cox relacionando a ocorrência de infecção com a ocorrência de estenose, reintervenção, presença de diabetes, classificação de Child prévia e unidades de CHAD transfundidas

Variável	n	HR	IC95%	p
<b>Reintervenção</b>				
sim	16			
não	29	2,19	1,04-4,73	0,047*
<b>Estenose</b>				
sim	10			
não	35	0,76	0,34-1,73	0,382
<b>Diabetes</b>				
sim	4			
não	41	2,91	1,09-7,56	0,036*
<b>Child</b>				
A+B	16			
C	29	1,96	0,93-3,31	0,051
<b>CHAD</b>				
>5	28			
</=5	17	1,32	0,73-2,38	0,214

N= número de pacientes

HZ= Hazzard ratio

IC95%= intervalo de confiança de 95%

CHAD= concentrado de hemácias

Child-Pough= classificação de severidade de hepatopatia

\*significante

**Tabela 12** - Regressão multivariada de azares proporcionais de Cox relacionando a ocorrência de óbito com a ocorrência de estenose, reintervenção, presença de diabetes, Child prévio e unidades de CHAD transfundidas.

Variável	n	HR	IC95%	p
Reintervenção				
sim	17	1,71	0,69-4,28	0,167
não	30			
Estenose				
sim	10	0,42	0,13-1,37	0,115
não	37			
Diabetes				
sim	4	1,53	0,41-5,67	0,298
não	43			
Child				
A+B	17	0,73	0,32-1,63	0,259
C	30			
CHAD				
>5	28	0,93	0,48-2,30	0,464
</=5	19			

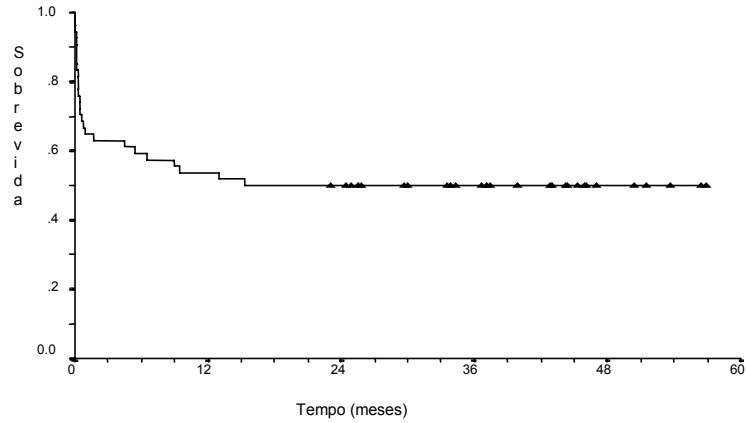
N= número de pacientes

HZ= Hazzard ratio

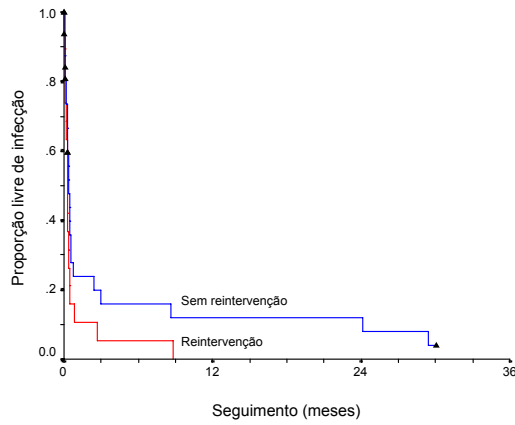
IC95%= intervalo de confiança de 95%

CHAD= concentrado de hemácias

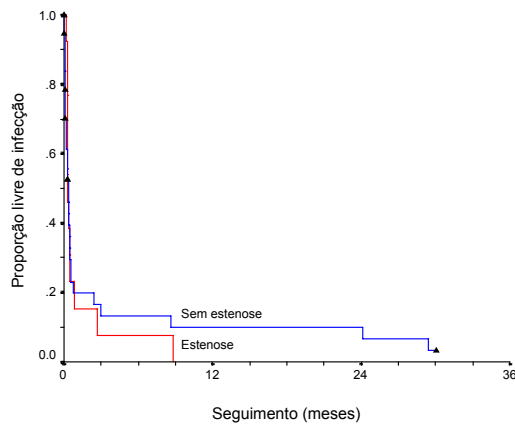
Child-Pough= classificação de severidade de hepatopatia



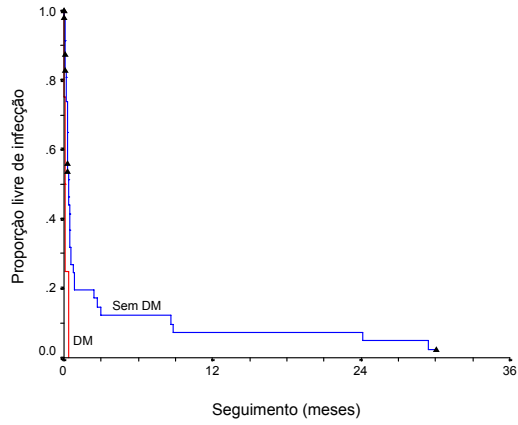
**Figura 1.** Curva de sobrevivida em pacientes transplantados hepáticos adultos.



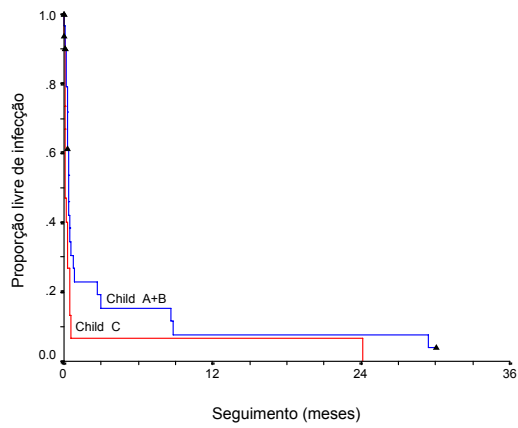
**Figura 2-**Tempo livre de infecção relacionado à reintervenção cirúrgica em pacientes transplantados hepáticos adultos



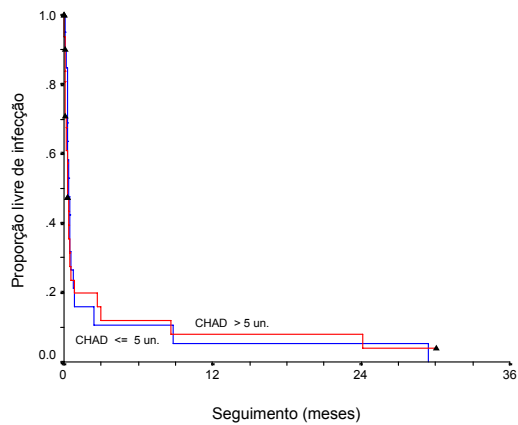
**Figura 3-** Tempo livre de infecção relacionado à ocorrência de estenose em pacientes transplantados hepáticos adultos



**Figura 4-** Tempo livre de infecção relacionado à presença de diabetes prévia em transplantados hepáticos adultos



**Figura 5-** Tempo livre de infecção relacionado à classificação de ao Child



**Figura 6-** Tempo livre de infecção relacionado ao número de CHADs transfundidos