

Infecção respiratória baixa em transplantação renal

A. Santana*, A. Gaspar*, J. Figueira**, T. Marques**, D. Machado*, J. Simões*

* Serviço de Nefrologia e ** Departamento de Microbiologia. Hospital de Santa Cruz. Lisboa.

SUMMARY

Respiratory infection (RI) is an important prognostic factor of renal transplantation outcome.

We present the results of a retrospective study with 130 consecutively transplanted patients. 54 patients had 81 RI episodes and 76 patients didn't have this complication; 40.7% were Hospitalar acquired infections (HI) and 59.3% Community acquired infections (CI). Anti-rejection therapy was an important predisponent factor for RI and OKT3 had a stronger influence than metilprednisolone. An etiologic agent was identified in 70% of HI and 44% of CI. Transplant failure and mortality were respectively 18% and 12% in HI, and 17% and 6% in CI. INH was well tolerated and effective in preventing tuberculosis. Prophylaxis with TMP-SMZ had no toxic side effects and was useful in CI prevention.

Introdução

As infecções, complicações frequentes e graves da transplantação renal, põem difíceis problemas diagnósticos e terapêuticos condicionados pela prevalência de agentes etiológicos raros, por quadros clínicos modificados pelos múltiplos fármacos a que os doentes se encontram submetidos e por dilemas na manipulação da imunossupressão e da quimioterapia antimicrobiana a usar.

No transplantado intervêm diversos factores predisponentes da infecção:

1. Relacionados com o ambiente.
2. Relacionados com o dador, cujos órgãos podem transmitir infecções bacterianas ou virais.
3. Relacionados com o receptor, que pode ter infecções lactentes ou ter o seu sistema imunitário alterado quer pela persistência de mecanismos que levaram à insuficiência renal, quer por efeitos metabólicos, transfusionais ou psicogénicos.
4. Relacionados com a terapêutica cirúrgica e medicamentosa de que se salientam os fármacos imunossuppressores.

Agentes microbianos bem como muitos fármacos, dos inibidores dos canais de cálcio à eritropoietina, dos inibidores H₂ aos antibióticos, têm também acções imunomoduladoras cujas consequências no quadro clínico das infecções é difícil de averiguar.

Embora consideradas frequentes, é escassa a literatura sobre IR nos TR.

Material e métodos

Realizámos um estudo retrospectivo em 130 doentes, 94 do sexo masculino e 36 do sexo feminino, submetidos a transplantação com rim de cadáver na mesma Unidade, entre Fevereiro de 1985 e Dezembro de 1991. A média de idades foi de 42 anos (9-70) e o tempo médio de observação pós transplantação 28.6 ± 21.28 meses. A etiologia da insuficiência renal crónica (IRC) foi glomerulonefrite crónica em 52 doentes, pielonefrite crónica em 20, poliquistose renal em 12, nefroangiosclerose em 11, diabetes mellitus tipo I em 7, doenças heredo-familiares em 6, desconhecida em 13 e outras em 9.

Em 79% dos doentes a imunossupressão inicial consistiu em terapêutica tripla com azatioprina (AZA), prednisona e ciclosporina A (CsA); em 13% terapêutica sequencial, com início de CsA após diurese superior a 500 ml/dia e em 7% terapêutica dupla com AZA e prednisona.

Correspondência: Maria Alice Gr. Santana
Hospital de Santa Cruz
Av. Reinaldo dos Santos
Caruxide 2795 Linda - e - Velha (Portugal)

Considerámos rejeição aguda sempre que os doentes foram medicados com terapêutica anti-rejeição e que, em quase todos os casos, se acompanhou de diagnóstico histológico. Assim 86 doentes (66 %), necessitaram de terapêutica anti-rejeição que consistiu em 77 % dos casos em pulsos EV de metilprednisolona (MP), em 5 % MP e OKT3 na dose 5 ml/dia durante 10 dias e em 7 % apenas OKT3.

Todos os doentes tomaram profilaticamente flucloxacilina e cefoxitina EV no período perioperatório e até à retirada das vias centrais e algália (5 a 7 dias) e nistatina oral durante o internamento. Aos 34 doentes transplantados nos últimos 30 meses foi prescrita profilaxis com TMP-SMZ na dose 320/1600 mg/dia após retirada de algália e até à alta hospitalar e, posteriormente, 160/800 mg/dia (tempo mínimo de observação 6 meses). Devido a antecedentes de tuberculose (tub.), a 14 doentes foi feita profilaxis com 300 mg/dia de INH.

Previamente à TR, todos os doentes foram submetidos a exame microbiológico de exsudado da orofaringe, pesquisa de anticorpos anti Cytomegalovirus (CMV) e Epstein-Barr (EB), serologia para hepatite A e B e nos doentes transplantados nos últimos anos anticorpo anti-HCV. Os doentes foram avaliados diariamente durante o internamento e, sempre que surgiu febre, fizeram-se hemoculturas, uroculturas, exames da expectoração, serologia para CMV, EB, Legionella, Aspergillus e Candida albicans e radiografia de tórax. A broncofibroscopia com lavado broncoalveolar para examen bacteriológico e micológico e biópsia foi requerida para o diagnóstico em alguns casos.

Considerámos como IR baixa a bronquite e a pneumonia. O diagnóstico de bronquitis fez-se nos doentes que apresentavam tosse e expectoração e em que a auscultação pulmonar era compatível com atingimento de árvore brônquica e a radiografia de tórax era normal. De acordo com o padrão radiológico, considerou-se o diagnóstico de broncopneumonia, pneumonia lobar e pneumonia intersticial.

Como infecções hospitalares consideram-se todos os episódios infecciosos que surgiram 48 horas após um internamento, independentemente do motivo deste e como infecções da comunidade todos os restantes.

Resultados

Nos 130 doentes estudados, verificaram-se 81 episódios de IR em 54 doentes (frequência de 1.5 infecções/doente infectado); nos restantes 76 doentes não houve IR. 33 episódios foram de IH (41 %) e 48 de IC (59 %).

Não houve diferenças significativas relativamente a idade, sexo, etiologia da IRC e terapêutica imunossupressora inicial nos dois grupos. Contudo, no grupo das IH, 87 % dos doentes tinham sido submetidos a terapêutica anti-rejeição nos 6 meses anteriores à infecção, contrastando com apenas 48 % nas IC ($p = 0.000$) (fig. 1). O intervalo que mediou entre a terapêutica anti-rejeição e o aparecimento da IR também foi diferente nos dois grupos. As-

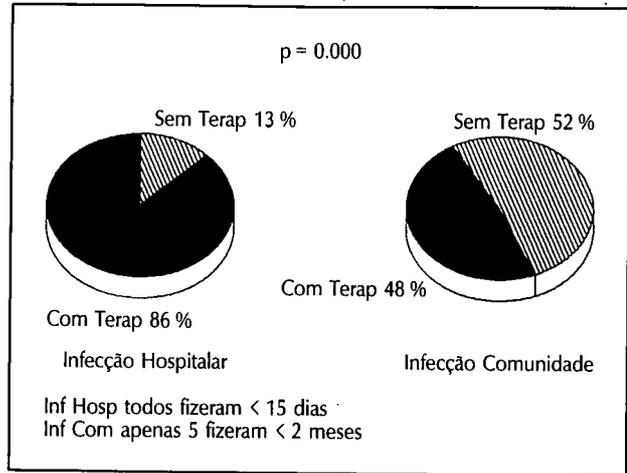


Fig. 1.—Terapêutica anti-rejeição prévia ao episódio infeccioso.

sim, nas IH esse intervalo foi inferior a 15 dias em todos os doentes enquanto nas IC em apenas 5 doentes foi inferior a 2 meses. A administração terapêutica de OKT3 associou-se mais frequentemente à IH do que à IC ($p = 0.05$). A dose cumulativa de MP na altura de IR, respectivamente 2.44 ± 2.07 g nas IH e 2.24 ± 2.25 g nas IC, foi maior que nos doentes que não tiveram IR (1.89 ± 1.79 g), mas a diferença não atingiu significado estatístico.

Considerando o período após a TR dividido em três partes, verificámos que 73.5 % das IH apareceram nas primeiras 6 semanas, enquanto as IC surgiram em 75.5 % dos casos depois dos primeiros 6 meses (fig. 2).

Em termos clínicos (fig. 3), a IH apresentou-se em 90 % dos casos como um síndrome febril ($p = 0.01$) com frequente envolvimento sistémico como artralgias, alterações hepáticas, pancreatite, diarreia, etc. ($p = 0.05$). Na IC a fe-

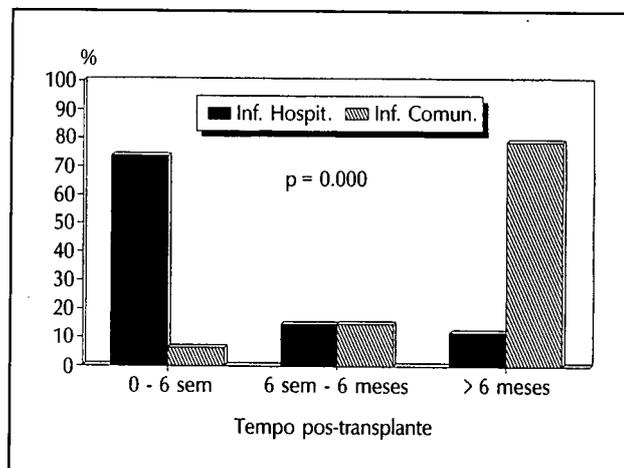


Fig. 2.—Distribuição dos episódios infecciosos no período pós transplantação renal.

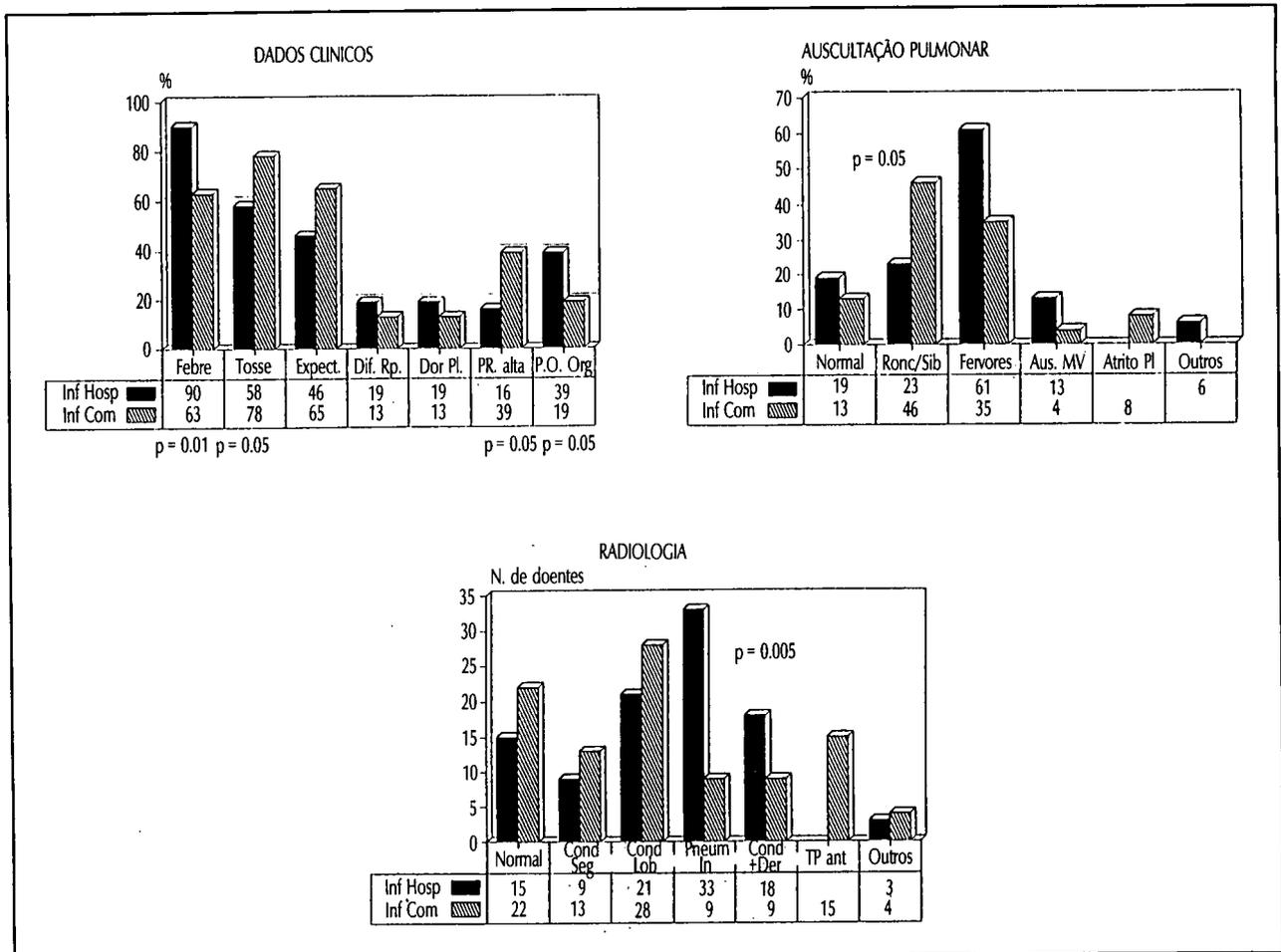


Fig. 3.—Quadro clínico e aspectos radiológicos nos dois tipos de infecção.

bre foi mais rara e predominou a tosse, expectoração e o envolvimento do tracto respiratório superior (p = 0.05) e, na auscultação pulmonar, sinais de broncoespasmo. Relativamente aos aspectos radiológicos (fig. 3), a pneumonia intersticial foi mais frequente nas IH (p = 0.05) e a pneumonia lobar nas IC (pNS).

Foi identificado, pelo menos, um agente etiológico em 70 % das IH e 44 % das IC e foram consideradas polimi-

crobianas respectivamente 24 e 7 % (pNS). O isolamento de bactérias gram positivas foi mais frequente nas IC (p = 0.05) e as infecções por *Micobacterium tuberculosis* só surgiram neste grupo, contrariamente às Legioneloses que foram sempre IH. No quadro I estão representados os agentes etiológicos identificados e a relação com o tempo de TR.

A IH revestiu-se de maior gravidade clínica que se tra-

Quadro I. Agentes identificados nas IH e IC e sua distribuição pelo período pós transplantação renal

	Comunidade				Hospitalar			
	< 6 Sem	6 Sem-6 M	> 6 M	Total	< 6 Sem	6 Sem-6 M	> 6 M	Total
Gram +	1	2	7	10	2	1	1	4
Gram -			2	2	4	1		5
BK		1	3	4	4		1	5
Rich Con			1	1	5	5	2	12
Virus		1	5	6	3			3
Fungos		1		1				
Total	1	5	18	24	18	7	4	29

duziu pelo maior número de dias de internamento (20.38 ± 14.6 dias na IH e 12 ± 11.4 dias na IC) ($p = 0.005$), consumo médio de antibióticos (3.9 ± 1.3 na IH e 1.46 ± 0.7 na IC) ($p = 0.05$), dias em unidade de cuidados intensivos, necessidade de ventilação, substituição da função renal (HD) e diminuição da terapêutica imunossupressora (fig. 4).

Faleceram três doentes (6 %) no grupo das IC, um caso por endocardite complicada com rotura de válvula, outro por pneumonia a *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* e o terceiro por infecção sem agente identificado. No grupo das IH faleceram quatro doentes (12 %), um com pneumonia a *CMV* e *Candida albicans*, outro como infecção por *CMV*, o terceiro com pneumonia por *Candida albicans* e o quarto com pneumonia a *Legionella*.

Nos 34 doentes submetidos a profilaxia com TMP-SMZ registaram-se 20 episódios de IR em 12 doentes (1.7 episódios infecciosos/doentes infectado). Identificou-se um agente etiológico em 13 destes episódios: 8 infecções bacterianas (4 gram positivos, 3 gram negativos e 1 *Legionella*), 3 infecções por *CMV*, 1 *Candida albicans* e 1 *Rickettsia conori*. A profilaxia foi mais eficaz na prevenção das IC do que nas IH (quadro II) ($p = 0.05$). Em nenhum doente se observou toxicidade atribuível ao TMP-SMZ.

Dos 20 doentes com antecedentes de tub., 14 tomaram profilaticamente IHN e destes em nenhum houve recidiva da infecção. Nos restantes 6 doentes, houve infecção em 4 (isolamento do bacilo na expectoração em dois casos, secreções brônquicas noutra e suco gástrico e abscesso da coxa no restante), em todos o quadro clínico foi grave e arrastado com uma média de internamento de 107 dias, esterilização de productos superior a 60 dias, necessidade, num caso, de toracotomia e receção de arcos costais e noutra de limpeza cirúrgica de loca na coxa. Nos 14 doentes submetidos a profilaxia, um teve parestesias que melhoraram com piridoxina e outro toxicidade hepática que obrigou à redução da dose de IHN.

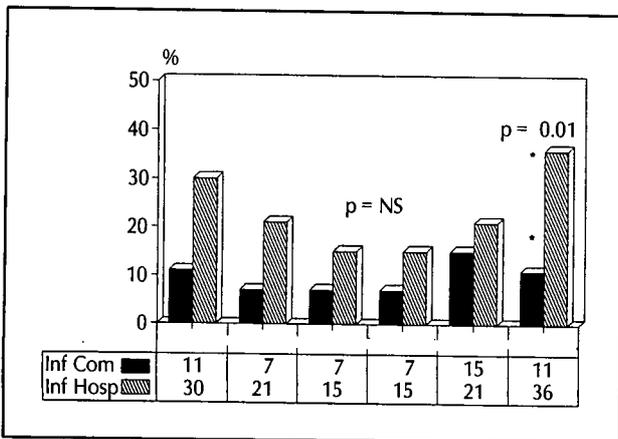


Fig. 4.—Alguns aspectos da terapêutica efectuada.

Quadro II. Influência da profilaxia com TMP-SMZ no aparecimento de IH e IC

	Com TMP-SMZ	Sem TMP-SMZ
Sem Inf.	45 %	65 %
IH	80 %	20 %
IC	87.5 %*	12.5 %*

* $p = 0.015$.

Discussão

Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos na clínica de TR, a infecção mantém-se uma complicação grave influenciando a sobrevivência do doente e do enxerto. Na literatura aponta-se que durante o primeiro ano após a TR cerca de 80 % dos doentes têm pelo menos um episódio infeccioso sendo as IR, as infecções urinárias e as dos tecidos moles as mais frequentes^{2,3,10}. A utilização de CsA pela sua acção mais específica sobre as células T e por diminuir a necessidade de terapêutica anti-rejeição tem sido associada a alterações do perfil infeccioso com diminuição da incidência de infecções bacterianas, por *Nocardia* e alguns vírus e aumento das por *Pneumocistis carini*; o que não tem sido confirmado por todos os autores^{1,4-6}.

A incidência de pneumonia nos doentes TR é, em algumas séries, próxima dos 10 %⁷. Na nossa casuística, em 130 doentes, 42 % tiveram pelo menos um episódio de IR. A terapêutica imunossupressora basal não foi diferente no grupo com e sem infecção (seja IH ou IC); contudo apenas 7 % dos doentes não tomaram CsA pelo que não é lícito retirar conclusões. Pelo contrário, a terapêutica anti-rejeição representou um factor de risco em relação à IH e a administração terapêutica de OKT3 apresentou maior risco que a de MP.

A administração de drogas imunossupressoras leva a modificação de imunidade anti infecciosa⁸. Alguns autores têm considerado útil subdividir o período pós TR em três partes: as primeiras 6 semanas, em que são frequentes as infecções decorrentes da manipulação cirúrgica, cateterização de vias ou algaliação; entre 6 semanas e 6 meses em que predominam infecções por agentes oportunistas e mais de 6 meses as infecções virais crónicas e as habituais na comunidade^{1-3,8}. No nosso estudo 40 % das IR ocorreram nas primeiras 6 semanas, 15 % entre as 6 semanas e os 6 meses e 43 % após os 6 meses.

Clínicamente e apesar da imunossupressão, a febre foi o dado semiológico mais frequente (em 90 % das IH e 60 % das IC) e os sintomas de atingimento multissistémico apareceram mais nas IH bem como o diagnóstico de pneumonia intersticial. A IH foi mais grave e apresentou maior mortalidade (12 % nas IH e 6 % nas IC). A mortalidade da pneumonia em TR é apontada por alguns autores entre 29 e 46 %^{1,7,9}. Interpretamos esta diferença com os nossos resultados devida a termos considerado como

IR baixa a bronquite e a pneumonia enquanto os resultados da literatura habitualmente se referem apenas à pneumonia.

A identificação de microorganismos patogênicos e a incidência de infecções polimicrobianas não foi diferente nos dois grupos. Contudo, as infecções por bactérias gram positivas foram mais frequentes nas IC. Identificaram-se agentes oportunistas em 20 dos 29 agentes isolados nas IH (CMV 12, Legionella pneumophyla 5 e Candida albicans 3) e em 11 dos 24 nas IC (CMV 5, Micobacterium tuberculosis 4, Varicela-zoster 1 e Candida albicans 1). Em nenhum dos grupos houve infecções por Pneumocistis carini, Nocardia e Aspergillus ou outros fungos.

Devido à importância da IR na morbidade e mortalidade dos TR várias tentativas têm surgido para a sua profilaxia¹⁰⁻¹². Na nossa casuística a INH foi eficaz na prevenção da recidiva de tub. e apresentou poucos efeitos secundários. A recidiva ocorreu em 4 dos 6 doentes com antecedentes de tub. não submetidos a profilaxia e sempre com quadros clínicos graves, pelo que consideramos fortemente recomendável a sua administração sempre que haja suspeita de antecedentes de tub. A profilaxia com TMP-SMZ, importante na prevenção das infecções urinárias e por Pneumocistis carini, conduz segundo alguns autores a também menor incidência de IR¹⁰. Nos nossos doentes o uso de TMP-SMZ associou-se a menor número de IR (IH e IC) mas a diferença só foi significativa nas IC. Ao contrário de alguns autores¹³, não encontramos diferenças entre os microrganismos identificados neste grupo e no que não fez profilaxia. Não observamos toxicidade que lhe fosse atribuível. Estudos prospectivos com maior número de doentes são necessários para melhor estabelecer a eficácia do TMP-SMZ neste contexto.

Bibliografia

1. Moore E, Webb W, Amend W: Pulmonary infections in renal transplantation patients treated with cyclosporine. *Radiology*, 167: 97-103, 1988.
2. Rubin R, Tolkoff-Rubin N: Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 20:12-18, 1988.
3. Cohen J, Hopkin J, Kurtz J: Infectious complications after renal transplantation. In *Kidney Transplantation*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 3rd ed. pp. 533-566, 1988.
4. Kahan B, Fletcher S, Van Buran C et al.: Complications of cyclosporine-prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation*, 43:197-204, 1987.
5. Shaffer D, Hammer S, Monaco A: Infectious complications with the use of cyclosporine versus azathioprine after cadaveric kidney transplantation. *Am J Surg*, 153:381-386, 1987.
6. Tolkoff-Rubin N, Rubin R: The impact of cyclosporine therapy on the occurrence of infection in the renal transplant recipient. *Transplant Proc*, 13:69-75, 1986.
7. Bowie D, Marrie T, Cohen A et al.: Pneumonia in renal transplant patients. *Can Med Assoc J*, 128:1411-1414, 1983.
8. Wilson W, Cockerill F, Rosenow E: Pulmonary disease in the immunocompromised host (second of two parts). *Mayo Clin Proc*, 60:610-631, 1985.
9. Scroggs M, Wolfe J, Bollinger R, Sanfilippo F: Causes of death in renal transplant recipients. *Arch Pathol Lab Med*, 111:983-987, 1987.
10. Fox B, Sollinger H, Belzer F: A prospective randomized double blind study of TMP-SMZ for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy absorption of TMP-SMZ, effects on the microflora, and cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med*, 89:255-272, 1990.
11. Simmons R, Migliori R: Infection prophylaxis after successful organ transplantation. *Transplant Proc*, 20:7-11, 1988.
12. Peterson P, Andersen R: Infection in renal transplant patients. Current approaches to diagnosis, therapy, and prevention. *Am J Med*, 81:2-10, 1986.
13. Gualtieri R, Donowitz G, Kaiser D, Sande M: Double blind study of prophylactic TMP-SMZ in granulocytopenic patients with hematological malignancies. *Am J Med*, 74:934-940, 1983.