



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

**Frequência de infecções no pós-operatório do transplante de fígado: análise de  
casuística de centro de referência na Bahia**

**Isadora Pinheiro Matos**

Salvador (Bahia)  
Setembro, 2013

## Ficha catalográfica

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

M432 Matos, Isadora

Frequência de infecções no pós-operatório do transplante de fígado: análise de casuística de centro de referência na Bahia / Isadora Matos. Salvador: 2013.  
viii; 33 pg.

Orientador: Prof. Dr. Paraná, Raymundo.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

Palavras chave: 1. Transplante de fígado. 2. Infecção. 3. Infecção oportunística. 4. Imunossupressão; I. Paraná, Raymundo. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616-089.843



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

### **Frequência de infecções no pós-operatório do transplante de fígado: análise de casuística de centro de referência na Bahia**

**Isadora Pinheiro Matos**

Professor orientador: **Raymundo Paraná**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Setembro, 2013

**Monografia:** *Frequência de infecções no pós-operatório do transplante de fígado: análise de casuística em centro de referência da Bahia*, de Isadora Pinheiro Matos.

Professor orientador: Raymundo Paraná

### **COMISSÃO REVISORA**

- **Raymundo Paraná** (Presidente), Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico (DEPMD) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Maria Isabel Schinoni**, Professora Adjunta 2 do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Faculdade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Delvone Almeida**, Preceptora do Programa de Residência Médica em Hepatologia/ COREME-Complexo HUPES e MCO.

Assinatura: \_\_\_\_\_

- **Igor Carmo Borges**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Patologia Experimental (PgPAT) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: \_\_\_\_\_

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

O mundo é como um espelho que devolve a cada pessoa o reflexo de seus próprios pensamentos. A maneira como você encara a vida é que faz toda diferença. (Luís Fernando Veríssimo)

Aos meus pais, **Nilton e Maria Aparecida Matos**

## **EQUIPE**

- Isadora Pinheiro Matos, estudante da graduação de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia. Número de telefone e endereço eletrônico (e-mail) para contato: (71) 8171-4337; isadora\_matos@hotmail.com
- Raymundo Paraná, doutor em medicina, médico hepatologista, chefe do serviço de Gastro-Hepatologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Complexo Hospitalar Professor Edgar Santos

### **HOSPITAL PORTUGUÊS DA BAHIA**

- Unidade de Gastrohepatologia

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao Doutor **Paulo Lisboa Bittencourt**, idealizador do projeto, pelo apoio na construção deste trabalho
- ◆ Ao Doutor **Raymundo Paraná**, meu Orientador, por ter aceitado orientar um trabalho já iniciado e passando por um momento de incerteza.
- ◆ Ao meu Colega **Warley Barros**, pelas horas de colaboração na análise dos dados levantados.



**ÍNDICE**

<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICOS</b>	<b>3</b>
<b>I.RESUMO</b>	<b>4</b>
<b>II.OBJETIVOS</b>	<b>5</b>
<b>III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>6</b>
<b>III.1.Histórico</b>	<b>6</b>
<b>III.2.Indicações e complicações</b>	<b>7</b>
<b>III.3.Imunossupressão e infecções</b>	<b>8</b>
<b>IV.METODOLOGIA</b>	<b>11</b>
<b>V.RESULTADOS</b>	<b>12</b>
<b>VI.DISSCUSSÃO</b>	<b>17</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>19</b>
<b>VIII.SUMMARY</b>	<b>20</b>
<b>IX.ANEXO</b>	<b>21</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

TF: transplante de fígado

PO: pós-operatório

MELD: Model for End-Stage Liver Disease (modelo para estágio final de doença hepática)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

CMV: Citomegalovírus

HSV: Herpes simplex vírus

FO: Ferida operatória

INT ABD: Intrabdominal

TRESP: Trato respiratório

TGU: Trato geniturinário

TGI: Trato gastrointestinal

IPCS: Infecção primária de corrente sanguínea

TCSC: Tecido celular subcutâneo

Cav Oral: Cavidade oral

SNC: Sistema nervoso central

## ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICOS

### TABELAS

**Tabela 1.** Frequência de infecções por topografia

**Tabela 2.** Frequência de agentes infecciosos por período

### QUADROS

Quadro I. Indicações para o transplante de fígado

Quadro II. Complicações no pós-transplante

### GRÁFICOS

Gráfico I. Número de transplantes de fígado realizados no Brasil no ano de 2011

Gráfico 1. Frequência de infecções no pós-operatório do transplante de fígado

Gráfico 2. Frequência de infecções por tipo

Gráfico 3. Correlação entre ocorrência de infecção e mortalidade

Gráfico 4.A. Correlação entre mortalidade e infecções bacterianas

Gráfico 4.B. Correlação entre mortalidade e infecções virais

Gráfico 4.C. Correlação entre mortalidade e infecções fúngicas

## I. RESUMO

### **FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISE DE CASUÍSTICA DE CENTRO DE REFERÊNCIA NA BAHIA.**

**Introdução:** mais de dois terços dos receptores de transplante de fígado (TF) são infectados no primeiro ano após o transplante, e a infecção é a maior causa de morte nesses pacientes. O presente estudo tem como objetivo avaliar a frequência de infecções no pós-operatório de pacientes que realizaram TF em centro de referência na Bahia. **Materiais e métodos:** foram avaliados 188 pacientes submetidos a TF no Hospital Português da Bahia entre 2002 e 2011 através da revisão de prontuários do Ambulatório de Transplantes e da Unidade de Gastrohepatologia do mesmo Hospital para investigar ocorrência de infecção bacteriana, viral e fúngicas em três intervalos distintos (0-30 dias; 31-180 dias; e mais de 180 dias). **Resultados:** 61% dos pacientes apresentaram alguma infecção, com a maior parte destas ocorrendo no primeiro mês do pós-operatório (37%). A maioria das infecções identificadas foi causada por bactérias. O trato respiratório foi o mais acometido. Não houve correlação entre mortalidade e ocorrência de infecção. **Discussão e Conclusão:** nossos resultados ratificam a elevada incidência de infecções no pós-operatório de pacientes submetidos a TF, estando relacionadas à importante morbimortalidade.

Palavras-chave: 1. Transplante de fígado. 2. Infecção. 3. Infecção oportunistica. 4. Imunossupressão

## II. OBJETIVOS

### **Primário**

Avaliar a frequência e a topografia das infecções no pós-operatório do transplante de fígado

### **Secundários**

1. Avaliar a frequência das infecções e seus agentes etiológicos associados com o período de evolução pós-operatória
2. Correlacionar a ocorrência e o tipo das infecções observadas com a mortalidade pós-operatória

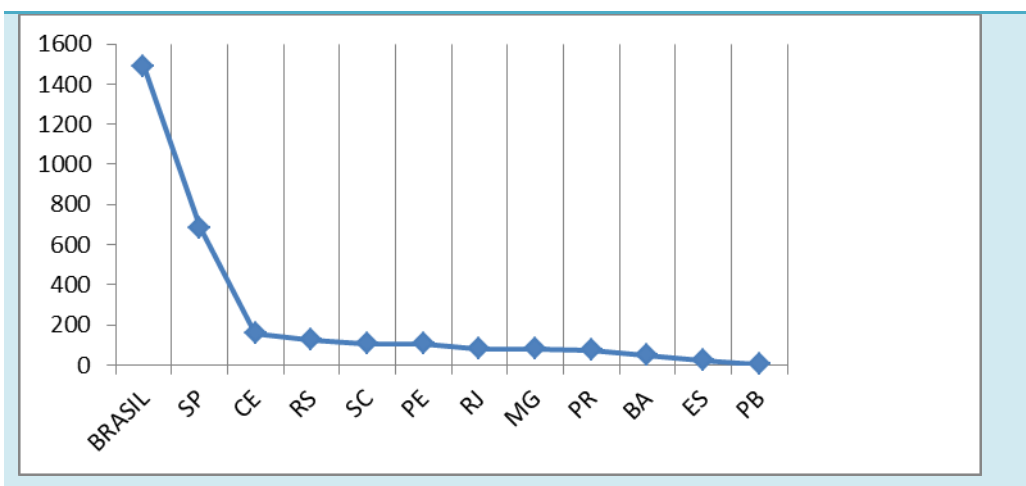
### III.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### III.1. Histórico

O transplante de fígado (TF) tem despontado como uma alternativa viável para o tratamento de pacientes com insuficiência hepática aguda e em estágio final de doença hepática crônica. A primeira tentativa de transplante ortotópico de fígado foi feita por Starzl, nos Estados Unidos em 1963, mas o sucesso do procedimento só foi alcançado em 1967. A introdução da ciclosporina A por Roy Calne trouxe melhorias significativas nos resultados, o que, por sua vez, levou a uma proliferação do TF, tornando-se tratamento padrão para uma variedade de condições (1). Muitos outros avanços foram feitos nessas últimas décadas, levando a um aumento da disponibilidade de órgãos e uma melhoria significativa nos resultados dos transplantes. Refinamento da técnica cirúrgica e melhor entendimento do cuidado de doadores e receptores, sem dúvidas, contribuíram para tal (2).

O primeiro TF realizado no Brasil aconteceu em 1968 (3), porém o sucesso só foi alcançado em 1985 quando a Unidade de Fígado do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo realizou o primeiro TF bem sucedido da América Latina (4). Desde então o número de transplantes vem crescendo, mas com grande disparidade entre os estados brasileiros. Em 2011 foram realizados 1492 TF no Brasil, sendo que apenas 49 destes procedimentos foram realizados no estado da Bahia (5)(Gráfico I).

**Gráfico I. Número de transplantes de fígado realizados no Brasil no ano de 2011**



Adaptado de Registro Brasileiro de Transplante de Órgãos (2011)(5)

### III.2. Indicações e Complicações do Transplante Hepático

Exceto em alguns casos, o TF é uma terapia para as complicações e não para a doença de base. As maiores indicações para o TF incluem falência aguda e irreversível do fígado, descompensação hepática causada por doença crônica do fígado, doença hepática maligna primária e distúrbios metabólicos (6) (Quadro I).

---

#### **Quadro I. Indicações para Transplante de Fígado**

---

##### **Doenças hepáticas não-colestáticas crônicas**

- **Hepatite crônica por vírus C**
- **Hepatite crônica por vírus B**
- **Hepatite autoimune**
- **Doença alcóolica do fígado**

##### **Doenças hepáticas colestáticas**

- **Cirrose biliar primária**
- **Colangite esclerosante primária**
- **Atresia biliar**
- **Síndrome de Alagille**
- **Fibrose cística**

##### **Doenças metabólicas causadoras de cirrose**

- **Deficiência de alfa 1-antitripsina**
- **Doença de Wilson**
- **Esteatohepatite não-alcóolica e cirrose criptogênica**
- **Hemocromatose hereditária**
- **Hemocromatose neonatal**
- **Tirosinemia**

##### **Doença metabólica causadora de grave morbidade extra-hepática**

- **Amiloidose**
- **Defeito no ciclo da ureia**
- **Distúrbios de aminoácidos de cadeia ramificada**

##### **Malignidade primária do fígado**

- **Carcinoma hepatocelular**
- **Hepatoblastoma**
- **Carcinoma hepatocelular fibrolamelar**
- **Hemangioendotelioma**

##### **Insuficiência hepática fulminante**

##### **Condições diversas**

- **Síndrome de Budd-Chiari**
- **Tumores neuroendócrinos metastáticos**

**Adaptado de Murray et al. (2005)(7)**

---

Um conceito-chave para decidir se um candidato é adequado para o transplante é determinar a gravidade da doença no que se refere ao prognóstico (6). Com a divergência cada vez maior entre a disponibilidade de doadores e a necessidade de TF, o Modelo para Estágio Final de Doença Hepática (MELD) foi implementado para ajudar a priorizar futuros receptores de TF (8). O MELD é baseado na bilirrubina sérica, creatinina e INR para o tempo de protrombina com ou sem etiologia da doença hepática e é generalizável para populações de pacientes de diversas etiologias e ampla gama de gravidade (9).

A incidência de complicações pós-operatórias é significativamente influenciada pela qualidade do fígado doado e por aspectos técnicos da cirurgia (2). As principais complicações pós-operatórias do TF são: infecções, rejeição celular aguda e crônica ductopênica, complicações técnicas biliares e vasculares, disfunção primária do enxerto, complicações metabólicas e recorrência de doença (Quadro 2).

---

#### **Quadro II. Complicações no pós-transplante**

**Rejeição**

**HAS**

**Infecções**

**Anemia, trombocitopenia e leucopenia**

**Insuficiência renal**

**Complicações biliares**

**Trombose de artéria hepática**

**Trombose de veia porta**

**Osteoporose**

**Câncer**

**Adaptado de Mehta et al. (2)**

---

### III.3. Imunossupressão e Infecções

O desenvolvimento das drogas imunossupressoras é a chave para a função bem sucedida do enxerto, sendo usada para indução de imunossupressão, manutenção do efeito e reversão da rejeição já estabelecida(10)(10)(10)(10). Essas drogas tem reduzido a incidência de rejeição de órgãos transplantados, mas aumentaram a susceptibilidade a infecções oportunistas e ao câncer (10). Em contrapartida, complicações infecciosas são combatidas pelo uso de profilaxia para vírus, fungos e bactérias (11), o que alterou os padrões de infecções oportunistas após o transplante (12).



Mais de dois terços dos receptores de TF são infectados no primeiro ano após o transplante, e a infecção é a maior causa de morte nesses pacientes. O risco de infecção é determinado pela exposição a agentes infecciosos e pelo nível de imunossupressão geral (13).

Após o transplante de órgãos sólidos, existem três períodos onde infecções específicas costumam ocorrer. Infecções oportunistas estão geralmente ausentes no primeiro mês, já que o efeito completo da imunossupressão ainda não está presente. Infecções nesse período geralmente são derivadas do doador ou do receptor, da colonização de cateteres ou do sítio cirúrgico, ou estão associadas a complicações técnicas da cirurgia. Colite por *Clostridium difficile* é comum neste cenário (14). Vírus são responsáveis pela maioria dos episódios febris infecciosos que ocorrem durante o período entre 1 e 6 meses. Infecções por *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Trypanosoma cruzi* ou *Strongyloides* também podem ocorrer. Patógenos virais como adenovírus e Citomegalovírus (CMV) têm se mostrado presentes (12). O risco de infecção após 6 meses do transplante diminui, já que a terapia imunossupressora é afunilada nos pacientes com função adequada do enxerto. Porém há um risco persistentemente aumentado de infecção devido a patógenos adquiridos na comunidade.

CMV permanece como o patógeno que mais afeta pacientes que passaram por TF (15). A infecção pelo CMV também está relacionada com um aumento do risco de infecções adicionais (12). Assim como o CMV, o Epstein-Barr também é transmitido do doador para o receptor do órgão, principalmente quando este último é soronegativo. Infecções pelos vírus Herpes Simplex (HSV) e Varicela Zoster eram comuns antes da instituição da profilaxia com aciclovir (16). A infecção primária pelo Vírus Herpes Humano 6 (HHV-6) é incomum em adultos receptores de órgãos sólidos. A maioria das infecções por HHV-6 representam reativação de vírus latente (17).

Infecções fúngicas invasivas foram relatadas em 5% a 42% dos receptores de TF, com *Candida spp.* responsável por 62% a 83% delas. A incidência de candidíase invasiva é diretamente influenciada por fatores cirúrgicos, incluindo a complexidade da técnica utilizada (18). Aspergilose é a segunda infecção fúngica mais comum após TF, e tem sido associada com alta mortalidade (16). As infecções por *Aspergillus* em receptores de TF tem ocorrência precoce, com a maioria ocorrendo no primeiro mês após o transplante (18).

As infecções bacterianas representam uma das complicações mais graves e frequentes entre os receptores de TF. Fatores de risco para infecção bacteriana incluem rejeição celular aguda, hospitalização prolongada, história de falência hepática aguda e elevados níveis de bilirrubina sérica. A maioria dessas infecções ocorre após dois meses do transplante, e tipicamente ocorrem no abdome, sangue, ferida cirúrgica e pulmões (13).

É importante, entretanto, ressaltar que a maioria dos dados acima relatados acerca da epidemiologia das infecções no pós-operatório (PO) do TF se refere a estudos de centros de

transplante internacionais, havendo poucos estudos no nosso meio acerca da prevalência e do tipo de infecções observados no PO do transplante de fígado.

O presente trabalho tem como objetivo descrever a frequência de infecções de acordo com seus sítios topográficos e com o período de evolução pós-operatória, e avaliar os principais agentes microbiológicos envolvidos na sua gênese em centro de referência em transplante de fígado na Bahia.

## IV.METODOLOGIA

### **Desenho do estudo:**

Estudo retrospectivo de série de casos

### **Materiais e Métodos:**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes submetidos a transplante de fígado no Hospital Português da Bahia entre janeiro de 2002 e dezembro de 2011 através da revisão de prontuários do Ambulatório de Transplantes e da Unidade de Gastrohepatologia do mesmo Hospital.

Consideramos como infecção qualquer evento suspeito confirmado ou não por cultura ou exame propedêutico complementar que tenha sido interpretado como de etiologia infecciosa ou que tenha requerido tratamento com antibióticos, antifúngicos ou antivirais.

Recorrência de infecções por vírus da hepatite B ou C foi descartada, pois foi considerada recorrência de doença.

Na presença de infecção, foram revisados prontuários, fichas da comissão de controle de infecção hospitalar, exames comprobatórios complementares e resultados de culturas visando estabelecer a topografia da infecção e seus respectivos agentes etiológicos. Os dados coletados foram incluídos em uma base construída no programa Microsoft Excel®, compondo uma plataforma.

As infecções foram caracterizadas em três períodos de tempo de evolução pós-operatória: 30 dias; 31-180 dias; acima de 180 dias.

### **Aspectos Éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgar Santos. Como se trata de estudo retrospectivo envolvendo apenas variáveis empregadas para a assistência dos pacientes envolvidos não coube formulação de termo de consentimento informado.

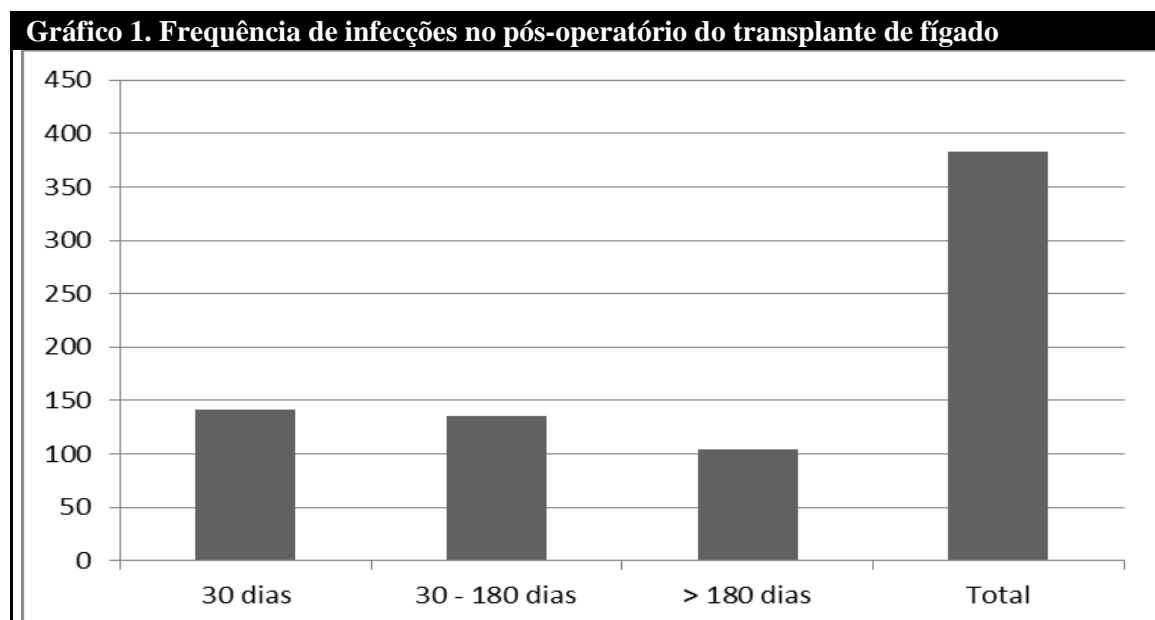
### **Análise Estatística**

Os dados foram digitados num banco de dados (SPSS 8.0) para a análise estatística. As variáveis categóricas foram analisadas através do teste de qui-quadrado. Valor de  $p \leq 0,05$  será considerado significativo.

## V. RESULTADOS

Foram realizados 189 transplantes entre os meses de janeiro de 2002 e dezembro de 2011, sendo que 1 dos casos corresponde a um retransplante, totalizando, portanto 188 pacientes. Entre estes, a média de idade encontrada foi de 49,5 anos, com desvio padrão de 13,63 anos. A maioria dos indivíduos é do sexo masculino (83,5%).

Dentre os pacientes transplantados, 61% apresentaram alguma infecção no PO do TF. Encontramos um total de 383 infecções distribuídas entre os 3 períodos analisados (30 dias; 31-180 dias; >180 dias). A maior parte das infecções ocorreu no primeiro mês do pós-operatório (PO), correspondendo a 37% (n=142). Entre 31 e 180 dias de evolução, ocorreram 35% das infecções (n=136), enquanto 28% destas aconteceram após 6 meses (n=104). (Gráfico 1).



Quando analisamos a ocorrência de infecção por topografia, encontramos predominância de infecções do trato respiratório (20%). Em seguida aparecem as infecções dos tratos geniturinário (14%) e gastrointestinal (13%). As infecções originadas em cateteres foram consideradas infecções primárias de corrente sanguínea (Tabela 1).

**Tabela 1. Frequência de infecções por topografia**

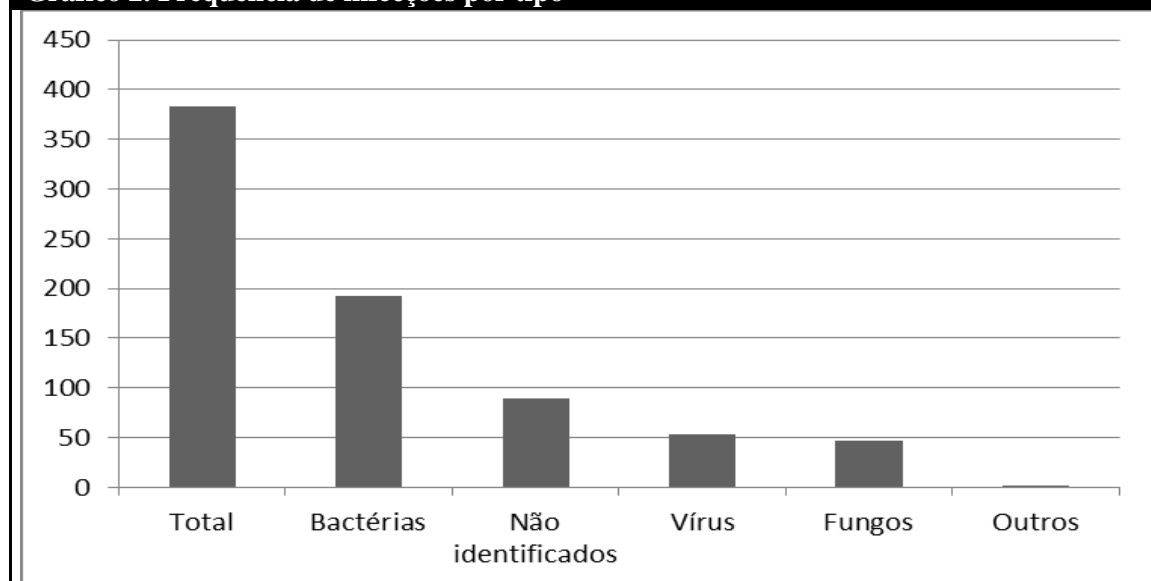
Sítio	%
TRESP	20
TGU	14
TGI	13
Pele e TCSC	11
Outras	11
INT ABD	9

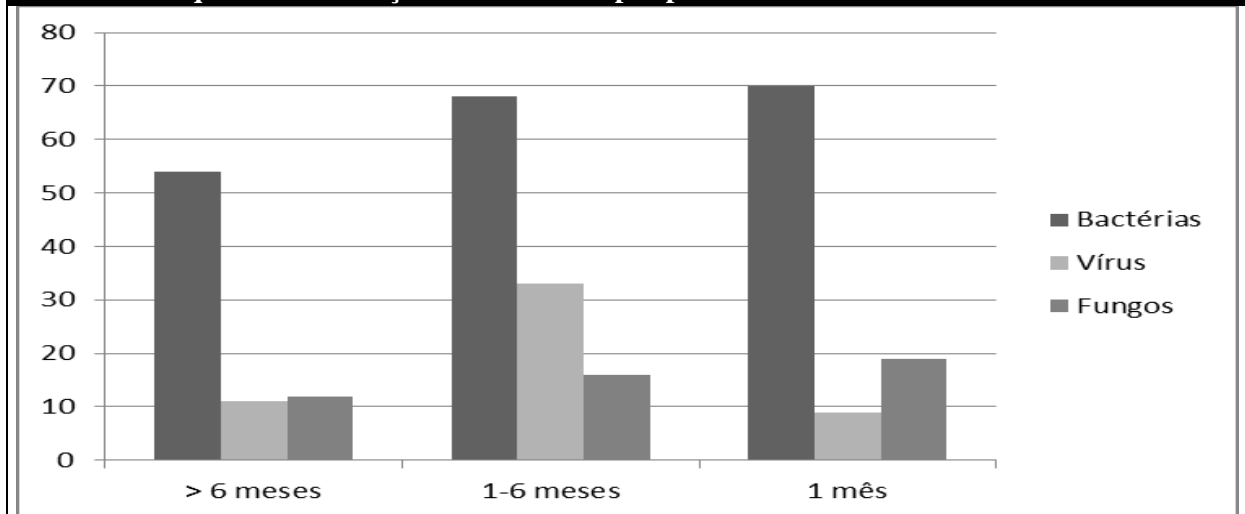
IPCS	9
Sepse	4
Cav Oral	3
FO	3
SNC	2
Períneo	1

A maioria das infecções identificadas foi causada por bactérias (n= 192), seguidas por infecções virais (n=53) e fúngicas (n=47). Infecções por *Sarcoptes scabiei* e *Strongyloides stercoralis* foram agrupadas como “outras” (Gráfico 2). Houve predomínio de infecções bacterianas em todos os 3 períodos estudados, com maior frequência no 1º mês de PO. Um maior número de infecções virais foi identificado no período entre 1 e 6 meses, enquanto que os fungos causaram infecções principalmente nos primeiros 30 dias (Gráfico 3).

Na caracterização dos agentes infecciosos, dividimos as bactérias em Gram positivas, Gram negativas e micobactérias. As infecções por Gram negativas foram as mais prevalentes, enquanto que *Candida spp.* ficou em segundo lugar seguida pelas infecções por CMV. Agentes tipicamente oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* também foram encontrados (Tabela 2). *Klebsiella pneumoniae* foi principal agente infeccioso verificado, acometeu principalmente os tratos respiratório e geniturinário, e provocando infecções principalmente no período compreendido entre 1 e 6 meses. Registramos um episódio de infecção por *Burkholderia cepacea*, uma importante fonte de infecção hospitalar. A maioria das infecções por CMV acometeram o trato gastrointestinal, também predominando no período entre 1 e 6 meses de PO. O vírus da varicela zoster teve uma distribuição parecida durante todo o período de evolução pós operatória (dados não mostrados).

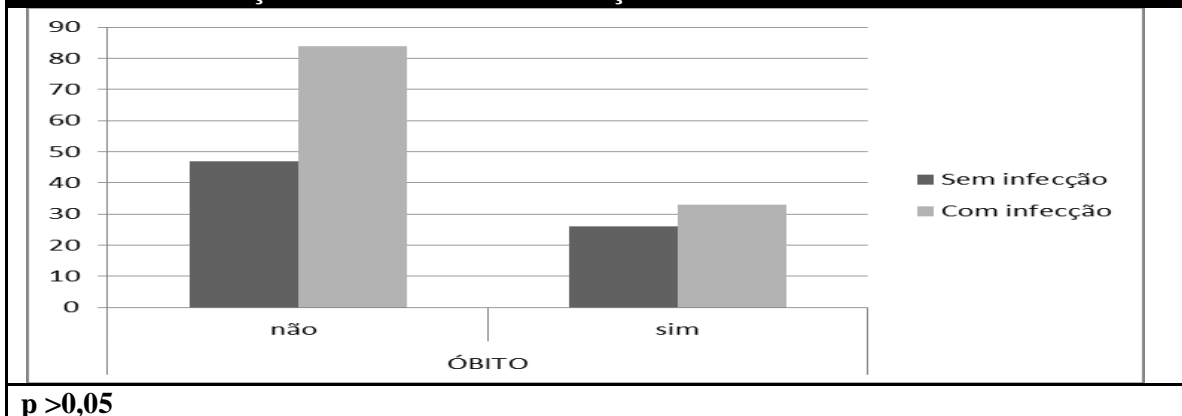
**Gráfico 2. Frequência de infecções por tipo**



**Gráfico 3. Frequência de infecções identificadas por período****Tabela 2. Frequência de agentes infecciosos**

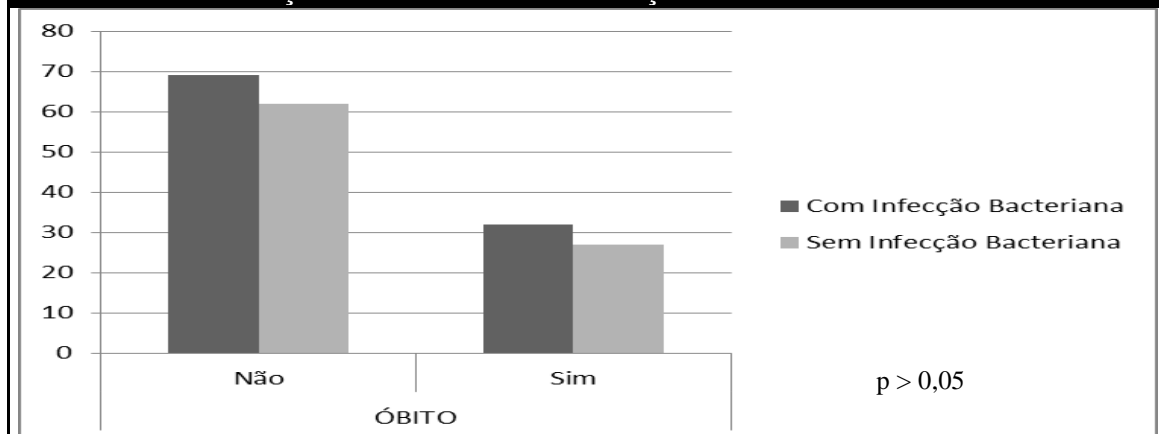
Agente	%
Bactérias Gram negativas	20
Candida spp.	11
CMV	7
Bactérias Gram positivas	6
HSV	3
Herpes Zoster	3
BK	2
Dengue	0,5
<i>Pneumocystis spp.</i>	0,2
<i>Sarcoptes scabiei</i>	0,2
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0,2
<i>Trichophyton spp.</i>	0,2
<i>Entamoeba histolytica</i>	0,2
Enterovírus	0,2

Dos 188 pacientes, 57 faleceram. Neste grupo, 58% apresentaram algum tipo de infecção (o que representa 17,5% do total de indivíduos). Não houve correlação entre ocorrência de infecção e óbito. (Gráfico 4).

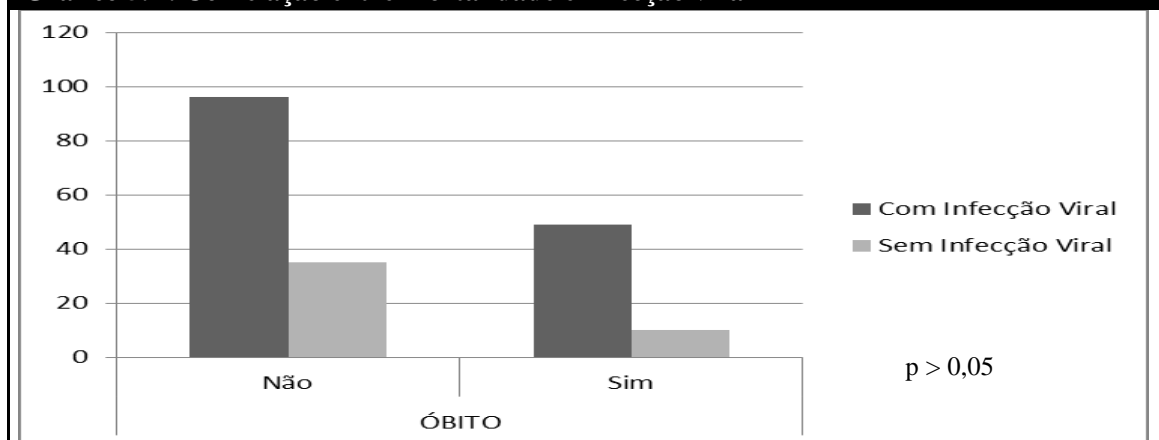
**Gráfico 4. Correlação entre ocorrência de infecção e mortalidade**

Quando estratificamos a ocorrência de infecção por tipo, encontramos que entre os 89 pacientes que apresentaram infecção bacteriana, 27 faleceram (30%). Entre os indivíduos com infecção viral (n = 45) e fúngica (n = 27) a proporção de óbitos foi de 22 e 33%, respectivamente. Não houve correlação entre a ocorrência de infecção bacteriana, viral ou fúngicas e a mortalidade. (Gráfico 5A-C).

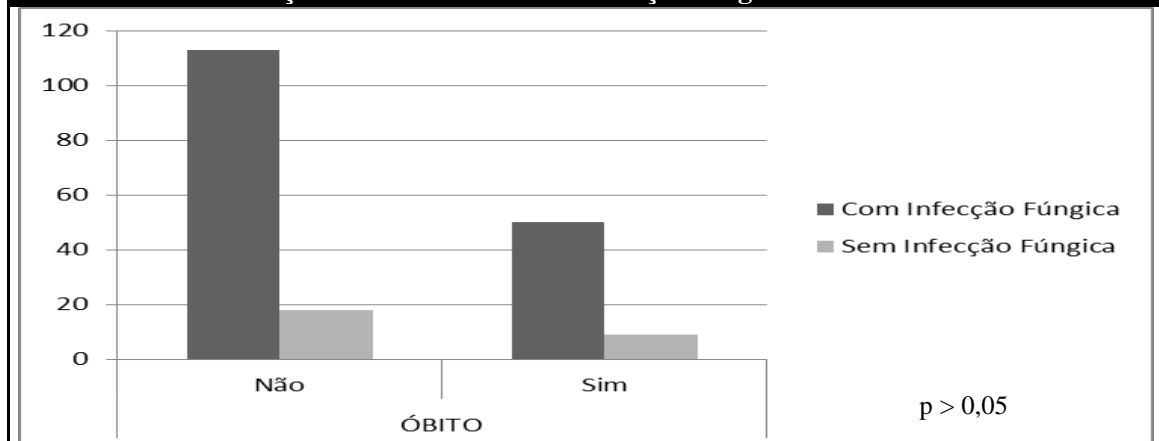
**Gráfico 5.A. Correlação entre mortalidade e infecção bacteriana**



**Gráfico 5.B. Correlação entre mortalidade e infecção viral**



**Gráfico 5.C. Correlação entre mortalidade e infecção fúngicas**



## VI. DISCUSSÃO

O risco de infecções nos pacientes que passam por transplante de órgãos é fortemente influenciado pela terapia imunossupressora e é mais difícil reconhecer uma infecção nesses pacientes que naqueles com sistema imune normal, visto que sinais e sintomas de infecção encontram-se diminuídos. Os nossos resultados ratificam a elevada incidência de infecções no pós-operatório de pacientes submetidos a TF.

A susceptibilidade do indivíduo após o TF varia de acordo com o período do PO. Apesar de uma maior frequência de infecções durante os primeiros 30 dias após o transplante encontrada no nosso estudo, não houve grande diferença entre os três períodos de evolução. Garrido et al. (2006), mostrou uma incidência de infecções no PO imediato de pacientes transplantados de 62,2%, enquanto após 6 meses essa incidência caiu para 8,5% (19), fortalecendo nossos achados.

No presente estudo, houve uma predominância de acometimento dos tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário, e da pele por infecções. Esses são os sistemas que mantêm maior contato com microrganismos, favorecendo a ocorrência de eventos infecciosos uma vez que a imunossupressão é implantada. Entre as infecções do SNC é necessário estar atento ao diagnóstico diferencial com linfoma e toxicidade por inibidores da calcineurina (12).

Em relação ao tipo de infecção, a maior incidência de infecções bacterianas já era esperada. Estudos anteriores relatam que a maioria das infecções bacterianas ocorre a partir do segundo mês de evolução pós-transplante e são tipicamente intra-abdominais, de corrente sanguínea, ferida operatória e pulmões (13). Nosso trabalho não estratificou o tipo de infecção por sítio anatômico.

Encontramos *Klebsiella pneumoniae* como principal agente relacionado com os eventos infecciosos. *E. coli* foi a segunda bactéria mais frequente. Apesar de estudos apresentarem como cada vez mais incomum a ocorrência de bacteremia por Gram negativos (20), Meatherall et al. (2009) trazem *E. coli* e *K. pneumoniae* como causas mais comuns de infecção de corrente sanguínea em pacientes hospitalizados (21). Assim como *Pseudomonas aeruginosa* e *S. aureus*, *K. pneumoniae* é um agente comum de pneumonia bacteriana em pacientes que realizaram TF.

Apesar de *Clostridium difficile* ser considerado a principal causa de diarreia em pacientes hospitalizados, particularmente naqueles submetidos a transplante (14), nosso estudo documentou apenas 1 ocorrência dessa infecção. Tal discordância pode ser devido a um subdiagnóstico desse agente provocado pelo tratamento empírico com Mebendazol nos casos suspeitos de diarreia infecciosa, sem que haja confirmação do agente.



A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes que passaram por transplante de órgãos geralmente corresponde à reativação de uma infecção latente (13). O desafio é maior para aqueles que realizaram TF, uma vez que a profilaxia com isoniazida é hepatotóxica (22).

CMV aparece como principal infecção viral entre os nossos pacientes, corroborando com a literatura que o coloca como um dos principais problemas no PO do TF (23) e como a principal infecção por vírus em pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos (24). Milan et al. também descreve uma maior frequência de acometimento por CMV nos dois primeiros período de evolução do PO de transplante (25).

A infecção por *Candida* é descrita como a infecção fúngica mais comum em receptores de TF e em nosso estudo encontramos uma variedade de espécies como agentes infecciosos. Kusne et al. (2005) atribui a ocorrência de espécies de *Candida* diferentes de *Candida albicans* ao uso de profilaxia antifúngica de rotina na maioria dos centros de transplante (16).

Apesar de nosso estudo não ter encontrado correlação entre mortalidade e infecção, a literatura demonstra que a ocorrência de processos infecciosos está sim associada a um maior número de óbitos em pacientes que passam por transplantes (12)(26)(18).

Durante a coleta de dados, não foi possível o acesso a prontuários de pacientes que faleceram após início do acompanhamento ambulatorial, sendo possível examinar apenas os registros de internamento desses indivíduos. Desta forma, o número de infecções pode estar subestimado. Além disso, em muitos casos de infecções não foi possível identificar o agente causador.

## VII. CONCLUSÕES

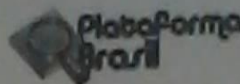
1. Infecções são complicações frequentes no pós-operatório do transplante de fígado, estando relacionadas com importante morbimortalidade dos pacientes
2. Os períodos mais precoces de evolução no pós-operatório apresentam maior ocorrência de infecções
3. Os sítios anatómicos por infecções são aqueles onde há maior contato com microrganismos
4. A maioria das infecções nesses pacientes é de origem bacteriana

## VIII. SUMMARY

**FREQUENCY OF INFECTION IN POSTOPERATIVE LIVER TRANSPLANT: SAMPLE ANALYSIS OF REFERENCE CENTER IN BAHIA.** **Introduction:** more than two-thirds of the receptors for liver transplantation (LT) are infected in the first year after the transplant, and the infection is the major cause of death in these patients. The aim of this study is to assess the frequency of postoperative infections in patients who underwent LT in reference center in Bahia. **Materials and methods:** we evaluated 188 patients submitted to LT in Hospital Portuguese da Bahia between 2002 and 2011 through review of medical records from the Clinic of Transplants and the Gastrohepatology Unity of the same Hospital to investigate occurrence of bacterial infection, viral and fungal at three different intervals (0-30 days; 31-180 days; and more than 180 days). **Results:** 61% of patients had some infection, with the greater part of these occurring in the first month of the post-operative period (37 % ). The majority of infections identified was caused by bacteria. The respiratory tract was the most affected. There was no correlation between mortality and occurrence of infection. **Discussion and Conclusion:** our results corroborate the high incidence of postoperative infections in patients undergoing LT, being related to important morbidity and mortality. **Key words:** 1. Liver Transplantation. 2. Infection. 3. Infection themycosis. 4. Immunosuppression

## IX. ANEXO

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES NO PÓS-OPERATÓRIO DO TRANSPLANTE DE FÍGADO: ANÁLISE DE CASUÍSTICA DE CENTRO DE REFERÊNCIA NA BAHIA

Pesquisador: paulo lisboa bitencourt

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 11778113.8.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 264.691

Data da Relatoria: 07/05/2013

Apresentação do Projeto:

TCC para conclusão do curso de medicina na UFBA da graduanda Isadora Pinheiro Matos com orientação do professor Paulo Lisboa Bitencourt. Trata-se de um estudo retrospectivo de série de casos, quando serão avaliados por revisão de prontuários e de bases de dados todos os pacientes (n = 190) submetidos a transplante de fígado no Hospital Português entre janeiro de 2002 e dezembro de 2011. Será considerado como infecção qualquer evento suspeito confirmado ou não por cultura ou exame propedêutico complementar que tenha sido interpretado como de etiologia infecciosa ou que tenha requerido tratamento com antibióticos, antifúngicos ou antivirais. Recorrência de infecções por vírus da hepatite B ou C serão descartadas, pois são consideradas recorrência de doença. Na presença de infecção, serão revisados prontuários, fichas de comissão de controle de infecção hospitalar, exames comprobatórios complementares e resultados de culturas visando estabelecer a topografia da infecção e seus respectivos agentes etiológicos. As infecções serão caracterizadas como comunitárias se adquiridas na comunidade ou até 48h da hospitalização (IC) e hospitalares (IH) se adquiridas em ambiente hospitalar e serão categorizadas em três períodos de tempo de evolução pós-operatória: 30 dias; 31-180 dias; acima de 180 dias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Secundários:

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Centro

CEP: 40.110-060

UF: BA

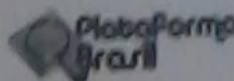
Município: SALVADOR

Telefone: (71)3253-8043

Fax: (71)3253-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
 PROF. EDGARD SANTOS-  
 UFBA - HUPES



Continuação do Parecer: 254.001

1) Correlacionar a frequência das infecções e seus agentes etiológicos associados com o período de evolução pós-operatória.

2) Correlacionar a ocorrência e o tipo das infecções observados com a mortalidade pós-operatória.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O risco envolvido no estudo refere-se a possibilidade de quebra da confidencialidade dos dados dos pacientes, contidos nos prontuários.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O pesquisador atendeu às recomendações de adequações no Projeto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados todos os Termos considerados obrigatórios.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado por atender as orientações da Res/CNS/196/96

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canaleta

CEP: 40.110-000

UF: BA

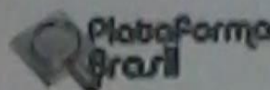
Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8343

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep\_hupes@gmail.com

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PROF. EDGARD SANTOS-  
UFBA - HUPES



Qualificação do Projeto: 204.001

adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

SALVADOR, 07 de Maio de 2013

Assinado por:  
Roberto José da Silva Badaró  
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Vasca, s/nº - 1º Andar

Bairro: Carina

CEP: 40.110-050

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adair R a., Toogood GJ. Liver transplantation. Surgery (Oxford) [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jul [cited 2013 Mar 2];29(7):325–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931911000779>
2. Mehta NN, Mirza DF. Liver transplantation. Surgery (Oxford) [Internet]. Elsevier Ltd.; 2009 Jan [cited 2013 Mar 2];27(1):38–42. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931908002780>
3. Bacchella T, Machado MCC. The First Clinical Liver Transplantation of Brazil Revisited. 2004;929–30.
4. Mies S, Massarollo PC, Baia CE, Kallas MR, Raia S. Liver transplantation in Brazil. Transplantation proceedings [Internet]. 1998 Sep;30(6):2880–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9745609>
5. Cristina M, Castro R De, David-neto E, Neumann J. Registro Brasileiro de Transplantes Ano XVII N<sup>o</sup> 4. 2011. p. 19.
6. Fox AN, Brown RS. Is the patient a candidate for liver transplantation? Clinics in liver disease [Internet]. Elsevier Inc; 2012 May [cited 2013 Mar 3];16(2):435–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22541708>
7. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology (Baltimore, Md.) [Internet]. 2005 Jun [cited 2013 Mar 16];41(6):1407–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15880505>
8. Habib S, Berk B, Chang C. MELD and prediction of post–liver transplantation survival. Liver Transplantation [Internet]. 2006 [cited 2013 Mar 13];060619:440–7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20721/full>
9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology (Baltimore, Md.) [Internet]. 2001 Feb [cited 2013 Mar 3];33(2):464–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172350>
10. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. The New England journal of medicine [Internet]. 2004 Dec 23;351(26):2715–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15616206>
11. Bachir NM, Larson AM, Palmer BF. Adult Liver Transplantation in the United States Authors. The American Journal of the Medical Sciences. 2012;343(6):462–9.
12. Fishman J a. Infection in solid-organ transplant recipients. The New England journal of medicine [Internet]. 2007 Dec 20;357(25):2601–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094380>
13. Blair JE, Kusne S. Bacterial, mycobacterial, and protozoal infections after liver transplantation--part I. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation

- Society [Internet]. 2005 Dec [cited 2013 Mar 14];11(12):1452–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16315310>
14. Kawecki D, Chmura a, Pacholczyk M, Lagiewska B, Adadynski L, Wasiak D, et al. Detection of *Clostridium difficile* in stool samples from patients in the early period after liver transplantation. *Transplantation proceedings* [Internet]. 2007 Nov [cited 2013 Mar 14];39(9):2812–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18021993>
  15. Rubin RH. Cytomegalovirus Infection in the Liver Transplant Recipient. *Clinics in Liver Disease* [Internet]. 1997 Aug;1(2):439–52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326105702798>
  16. Kusne S, Blair J. Viral and fungal infections after liver transplantation—part II. Liver transplantation [Internet]. 2005 [cited 2013 Mar 14];2–11. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20667/full>
  17. Vinnard C, Barton T. A report of human herpesvirus 6–associated encephalitis in a solid organ transplant recipient and a review of previously published cases. *Liver Transplantation* [Internet]. 2009 [cited 2013 Mar 12];1242–6. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.21816/full>
  18. Singh N. Fungal infections in the recipients of solid organ transplantation. *Infectious Disease Clinics of North America* [Internet]. 2003 Mar [cited 2013 Mar 14];17(1):113–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552002000673>
  19. Garrido RSJ, Aguado JM, Díaz-Pedroche C, Len O, Montejo M, Moreno A, et al. A review of critical periods for opportunistic infection in the new transplantation era. *Transplantation* [Internet]. 2006 Dec 15 [cited 2013 Jul 9];82(11):1457–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164717>
  20. Sganga G, Spanu T, Bianco G, Fiori B, Nure E, Pepe G, et al. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplantation proceedings* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Sep [cited 2013 Jul 7];44(7):1973–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974885>
  21. Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JDD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *The American journal of medicine* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Sep [cited 2013 Jun 19];122(9):866–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19699383>
  22. Bodro M, Sabé N, Santín M, Cruzado JM, Lladó L, González-Costello J, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Transplantation proceedings* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Nov [cited 2013 Jul 7];44(9):2686–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146494>
  23. Wadhawan M, Gupta S, Goyal N, Vasudevan KR, Makki K, Dawar R, et al. Cytomegalovirus Infection : Its Incidence and Management in Cytomegalovirus-Seropositive Living Related Liver Transplant Recipients : A Single-Center Experience. 2012;1448–55.
  24. Andrassy J, Hoffmann VS, Rentsch M, Stangl M, Habicht A, Meiser B, et al. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? a systematic review and meta-analysis. *Transplantation* [Internet].



2012 Dec 27 [cited 2013 May 22];94(12):1208–17. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269449>

25. Milan, Sampaio M, Guardia C, Pavan CR, Andrade PD, Bonon SH a, et al. Identification of bacterial infections and clinical manifestation associated with cytomegalovirus in liver transplantation patients. *Transplantation proceedings* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Apr [cited 2013 Jul 9];45(3):1130–2. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23622644>
26. Hoyo I, Sanclemente G, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Perez-Villa F, et al. Opportunistic pulmonary infections in solid organ transplant recipients. *Transplantation proceedings* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Nov [cited 2013 Jul 7];44(9):2673–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23146490>