

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Leonardo Meira de Faria

**FATORES ASSOCIADOS A INFECÇÕES PULMONARES EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAIIS E RIM-PÂNCREAS: UM ESTUDO CASO-
CONTROLE**

Belo Horizonte
2020

Leonardo Meira de Faria

**FATORES ASSOCIADOS A INFECÇÕES PULMONARES EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS RENAIIS E RIM-PÂNCREAS: UM ESTUDO CASO-
CONTROLE**

Dissertação apresentada como requisito de obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo de Amorim Corrêa.

Co-Orientador: Prof. Dr. Vandack Alencar Nobre Júnior.

Belo Horizonte

2020

F224f Faria, Leonardo Meira de.
Fatores associados a infecções pulmonares em pacientes transplantados renais e rim-pâncreas [recursos eletrônicos]: um estudo caso-controlado. / Leonardo Meira de Faria. -- Belo Horizonte: 2020.
93f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Ricardo de Amorim Corrêa.
Coorientador (a): Vandack Alencar Nobre Júnior.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Transplante de Rim. 2. Terapia de Imunossupressão. 3. Pneumonia. 4. Dissertação Acadêmica. I. Corrêa, Ricardo de Amorim. II. Nobre Júnior, Vandack Alencar. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WJ 368



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

FATORES ASSOCIADOS A INFECÇÕES PULMONARES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI: UM ESTUDO
CASO-CONTROLE

LEONARDO MEIRA DE FARIA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia sete de dezembro de dois mil e vinte, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Ricardo de Amorim Corrêa - Orientador
UFMG

Vandack Alencar Nobre Júnior - Coorientador
UFMG

Kátia de Paula Farah
UFMG

Glaucia Fernandes Cota
FIOCRUZ

Belo Horizonte, 07 de dezembro de 2020.



Documento assinado eletronicamente por Vandack Alencar Nobre Junior, Professor do Magistério Superior, em 07/12/2020, às 17:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Ricardo de Amorim Correa, Professor do Magistério Superior, em 07/12/2020, às 17:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Katia de Paula Farah, Coordenador(a), em 07/12/2020, às 17:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Glaucia Fernandes Cota, Membro, em 09/12/2020, às 15:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0452054 e o código CRC 732010A0.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof. Eli Iola Gurgel Andrade

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Eliane Viana Mancuzo

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO**

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Sarah Teixeira Camargos

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Leticia Lemos Jardim – Discente Titular

Ricardo Mesquita Camelo – Discente Suplente

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e às inúmeras oportunidades que obtive nessa Vida para o meu desenvolvimento espiritual e intelectual.

Aos meus pais, Iwens e Elta por me ensinarem desde a tenra infância o valor da ética, caráter, onde as mudanças sociais apenas ocorrem pelo estudo e dedicação.

A minha esposa, Yajna e aos meus filhos Laura e Davi pelo amor diário.

Ao meu irmão, Fernando e sua maravilhosa família, pelo seu especial exemplo de dedicação e promoção da Saúde ao bem público.

À Tia Dai, amiga, pelos incontáveis momentos de amparo desde a infância, abnegada em minha proteção.

Aos meus sogros Vicente e Soraya e toda a família Vaz de Lagoa da Prata, pelo acolhimento, carinho e por propiciar momentos saborosos de contato com a Paz.

Aos meus avós, Benjamim e Valdelourdes, Jadir e Aída pela dedicação aos seus filhos que me permitiram atingir um nível de educação privilegiado dentro da nossa sociedade. O meu eterno agradecimento!

A família Moreira de Faria, pelas reuniões sempre agradáveis, repletas de reflexões sobre a Política Nacional.

Ao orientador, professor Ricardo de Amorim Corrêa, pelo acolhimento desse projeto ainda incipiente e repleto de dúvidas e por sua ampla disponibilidade no desenvolvimento da pesquisa.

Ao meu co-orientador, Vandack Nobre Alencar Júnior, pela incomensurável ajuda na elaboração técnica do trabalho e revisão metodológica.

Aos pacientes transplantados renais do Hospital Felício Rocho, o meu agradecimento pela concessão e entendimento de uma jornada de vida repleta de percalços, superações, virtudes e desafios.

Ao médico nefrologista, coordenador da Equipe de Transplante Renal e toda a sua equipe, Rafael Lage, pelo acolhimento, apoio e ampla disponibilidade para o desenvolvimento do projeto.

À Universidade Federal de Minas Gerais, e ao Centro de Pós-Graduação pelo retorno ao ambiente universitário.

Às famílias enlutadas de vítimas do COVID-19, transmito as minhas sinceras condolências.

Ao Hospital Felício Rocho e colegas de equipe e Corpo Clínico pela oportunidade em desenvolver a ciência e pesquisa na instituição.

Aos amigos do Hospital Militar pelo constante apoio.

A todos meus familiares e amigos que estiveram presentes nesta jornada, desde o desenvolvimento da ideia original e sua conclusão, o meu agradecimento, por torná-la indiscutivelmente mais suave.

“ Transforme as pedras que você tropeça nas pedras de sua escada. ”

(Sócrates)

RESUMO

RESUMO

FARIA, Leonardo Meira de. **Fatores Associados a Infecções Pulmonares em Transplantados Renais e Rim-Pâncreas: Um Estudo Caso-Controle.** Belo Horizonte. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto), Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

O transplante renal é uma modalidade eficiente de tratamento da doença renal terminal. Devido ao estado de imunossupressão prolongada e exposições ambientais, complicações infecciosas são relativamente comuns notadamente as infecções em trato respiratório inferior. Os dados na literatura nacional são escassos a respeito de fatores de risco associados a infecções pulmonares nestes pacientes. O presente estudo caso-controle, na proporção 1:1,8, pareados por sexo, faixa etária, e tipo de doador (doadores vivos ou falecidos) unicêntrico realizado em hospital de referência de transplante renal no Estado de Minas Gerais - Hospital Felício Rocho no período de dezembro de 2017 a março de 2020. Os objetivos principais foram o estudo da etiologia e fatores associados a infecções pulmonares em pacientes transplantados renais, além de identificar na amostra de pacientes transplantados renais, subgrupos específicos com risco aumentado de infecções pulmonares e proposta final de abordagem sistematizada ao transplantado renal com opacidade pulmonar aguda. Incluídos 197 pacientes, sendo 70 do grupo caso e 127 do grupo controle. A média de idade foi de 55 e 53 anos no grupo caso e controle, respectivamente, com predomínio do sexo masculino em ambos os grupos. A maioria das etiologias da doença renal prévia foi indeterminada em ambos grupos. Entre as etiologias identificadas, houve maior proporção de diabetes mellitus para os casos (17,1%) e para os controles de glomerulopatia (23%) seguido de diabetes mellitus (22,2%). Pacientes do grupo caso apresentaram índice de massa corporal (IMC) significativamente mais baixo quando comparados aos controles ($p=0,013$). Na amostra estudada, dentre as classes de imunossupressores utilizadas, o uso de corticosteróide em 67 casos e 106 controles associou-se a risco aumentado de infecção (OR: 4,4 – IC 95%: 1,3 - 15,4), assim como à presença de bronquiectasias (9 casos e 3 controles; OR: 6,1 – IC 95%: 1,6 a 23,2) . Na análise dos pacientes casos isoladamente, foi observado no parâmetro radiológico o predomínio da manifestação em vidro fosco em cerca de 50% dos pacientes. Em relação à etiologia

infecciosa, destaca-se a alta prevalência de agentes fúngicos (21,4%), sendo mais prevalentes *Histoplasma capsulatum* (5 casos), *Cryptococcus neoformans* e *Paracoccidioides brasiliensis*, ambos com 3 casos. Citomegalovírus foi diagnosticado em 14,3% dos pacientes caso. No presente estudo envolvendo pacientes adultos transplantados renais, uso de corticosteróide e presença de bronquiectasias foram associados à ocorrência de infecções pulmonares nesses pacientes. Diferentemente de estudos prévios em população geral, baixo nível nutricional não foi relacionado a risco aumentado de infecções pulmonares nesta população. Destaca-se a necessidade de seguimento cuidadoso dos pacientes transplantados renais, com ações no pré e no pós-transplante visando a adequada identificação daqueles sob maior risco para complicações infecciosas pulmonares.

Palavras-Chaves: Transplante de rim; imunossupressão; pneumonia.

ABSTRACT

FARIA, Leonardo Meira de. **Factors Associated with Lung Infections in Kidney and Kidney-pancreas Transplants: A Case-Control Study.** 2020. Dissertation (Master in Science Applied to Adult Health). Graduate Program in Science Applied to Adult Health, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2020.

Kidney transplantation is an efficient treatment for end-stage renal disease. Due to the state of prolonged immunosuppression and environmental exposures, infectious complications are relatively common, notably lower respiratory tract infections. Data in the national literature are scarce regarding risk factors associated with pulmonary infections in these patients. The present case-control study, in the proportion 1: 1.8, matched by sex, age group, and type of donor (living or deceased donors), carried out in a reference kidney transplant hospital in the State of Minas Gerais - Hospital Felício Rocho from December 2017 to March 2020. The main objectives were to study the etiology and factors associated with lung infections in kidney transplant patients, in addition to identifying in the sample of kidney transplant patients, specific subgroups with increased risk of lung infections and proposal end of systematic approach to renal transplant recipients with acute pulmonary opacity. 197 patients were included, 70 from the case group and 127 from the control group. The mean age was 55 and 53 years in the case and control group, respectively, with a male predominance in both groups. Most of the etiologies of previous kidney disease were undetermined in both groups. Among the etiologies identified, there was a higher proportion of diabetes mellitus for the cases (17.1%) and for the glomerulopathy controls (23%) followed by diabetes mellitus (22.2%). Patients in the case group had a significantly lower body mass index (BMI) when compared to controls ($p = 0.013$). In the sample studied, among the classes of immunosuppressants used, the use of corticosteroids in 67 cases and 106 controls was associated with an increased risk of infection (OR: 4.4 - 95% CI: 1.3 - 15.4), as well as the presence of bronchiectasis (9 cases and 3 controls; OR: 6.1 - 95% CI: 1.6 to 23.2). In the analysis of the isolated case patients, the predominance of ground-glass manifestation was observed in approximately 50% of the patients in the radiological parameter. Regarding the infectious etiology, the high prevalence of fungal agents (21.4%) stands out, the most prevalent being *Histoplasma capsulatum* (5 cases), *Cryptococcus neoformans* and *Paracoccidioides brasiliensis*, both with 3 cases. *Cytomegalovirus* was diagnosed in

14.3% of the case patients. In the present study involving adult renal transplant patients, the use of corticosteroids and the presence of bronchiectasis were associated with the occurrence of pulmonary infections in these patients. Unlike previous studies in the general population, low nutritional level was not related to an increased risk of pulmonary infections in this population. The need for careful follow-up of renal transplant patients is highlighted, with actions in the pre- and post-transplantation aiming at the adequate identification of those most at risk for pulmonary infectious complications. Patients in the case group had a significantly lower body mass index (BMI) when compared to controls ($p = 0.013$). In the sample studied, among the classes of immunosuppressants used, the use of corticosteroids in 67 cases and 106 controls was associated with an increased risk of infection (OR: 4.4 - 95% CI: 1.3 - 15.4), as well as the presence of bronchiectasis (9 cases and 3 controls; OR: 6.1 - 95% CI: 1.6 to 23.2). In the analysis of the isolated case patients, the predominance of ground-glass manifestation was observed in approximately 50% of the patients in the radiological parameter.

Keywords: Kidney transplantation; immunosuppression; pneumonia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Evolução do perfil de infecções em período pós transplante²⁶

Figura 2: Padrão radiológico e relação com agentes etiológicos específicos³⁵

Figura 3: Algoritmo Estudo⁴³

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais e comorbidades dos participantes de acordo com o grupo de alocação, caso ou controle⁵⁴

Tabela 2: Classe dos imunossupressores e pulsoterapia de acordo com o grupo de alocação, casos ou controles⁵⁶

Tabela 3: Etiologia da insuficiência renal em casos e controle e características relacionadas ao acometimento pulmonar dos pacientes casos⁵⁸

Tabela 4 : Agentes Etiológicos⁵⁹

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ac antilinfócitos	Anticorpo anti-linfócitos
CMV	Citomegalovírus
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EBV	Vírus Epstein-Barr
Gama GT	Gama-glutamil transpeptidase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBV	Vírus da hepatite B
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
ILTB	Infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
IL-1	Interleucina -1
IL-6	Interleucina - 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
M.tb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCR	Proteína C-reativa
PCR-CMV	Reação em cadeia da polimerase para citomegalovírus
<i>P. jirovecii</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SMZ-TMP	Sulfametoaxol – trimetoprim
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS18

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS21

2.1 Terapia de indução21

2.2 Terapia de manutenção22

2.3 Terapia para Rejeição Aguda22

2.4 Mecanismo de Ação23

2.5 Infecções no período pós-transplante23

2.6 Fase I (pós-transplante – 30 dias)24

2.7 Fase II (1 mês a 6 meses pós-transplante)24

2.8 Fase III (6 a 12 meses pós-transplante)25

3 AGENTES ETIOLÓGICOS DAS INFECÇÕES PULMONARES EM TRANSPLANTADOS RENAIIS27

3.1 Infecções por fungos em pacientes transplantados renais27

3.2 Infecções por CMV em transplantado renais29

3.3 Infecções por micobactérias em transplantados renais31

3.4 Infecções por outras bactérias em transplantados renais32

4 PADRÕES RADIOLÓGICOS E AGENTES ETIOLÓGICOS33

5 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS37

6 METODOLOGIA41

6.1 Delineamento41

6.2 Período41

6.3 Critérios de inclusão dos participantes41

6.4 Materiais e Métodos43

6.4.1 Coleta de dados43

6.5 Exames radiológicos44

6.6 Exames laboratoriais44

6.7 Procedimentos da coleta do lavado broncoalveolar e da biópsia transbrônquica44

6.7.1 Lavado broncoalveolar44

6.7.2 Biópsia transbrônquica45

6.8 Procedimentos da biópsia pulmonar a céu aberto45

6.9 Aspectos éticos46

6.10 Análise estatística46

7 RESULTADOS48

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS66

REFERÊNCIAS70

APÊNDICE A - Termo de Consentimento livre e esclarecido78

APÊNDICE B – Coleta de dados80

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa)85

ANEXO B - Carta de aprovação da Câmara Departamental – Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina da UFMG89

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Nos últimos anos houve um amplo desenvolvimento da política de saúde pública brasileira referente a transplantes de órgãos sólidos, destacando-se os transplantes de rim e de rim-pâncreas. O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) coordena e regulamenta o programa de transplantes do Brasil, provavelmente, o maior sistema público do mundo (1). Existem, contudo, grandes disparidades geográficas nos desempenhos entre as cinco regiões nacionais. Alguns estados da região Norte não apresentam nenhuma atividade relacionada. Constata-se para a ocorrência de tal agravo e desigualdade, a relação da densidade demográfica, produto interno bruto local e capacitação técnica de profissionais. (1)

Em virtude de fatores ligados à imunossupressão contínua contra a rejeição (geralmente terapia tríplice, envolvendo esteroides, inibidores da calcineurina e agentes antiproliferativos), a ocorrência de complicações infecciosas é frequente, principalmente aquelas envolvendo o trato respiratório. O paciente transplantado renal está exposto a um maior risco de infecção respiratória devido à longa duração e alto grau da imunossupressão e à sobrevida prolongada, possível após a terapia moderna dos atuais imunossupressores. (2-4)

Manifestações respiratórias são eventos corriqueiros em pacientes transplantados. Radiologicamente, elas se apresentam como opacidades pulmonares difusas, de cronologia aguda ou crônica, comportando ampla diversidade etiológica entre causas infecciosas e não infecciosas. (5)

O Brasil possui peculiaridades distintas em relação à prevalência das manifestações infecciosas em pacientes transplantados renais, possivelmente devido a características de exposição ambiental (doenças endêmicas) e perfil populacional, dentre outros fatores, quando comparado ao perfil da população norte-americana e europeia. Como exemplo, podem-se citar estudos brasileiros que apontam para uma maior prevalência de criptococose e histoplasnose, dentre as doenças fúngicas invasivas. (6)

Entretanto, não se sabe se existe alguma relação entre marcadores séricos ou do lavado broncoalveolar, características epidemiológicas e esquemas terapêuticos de imunossupressão com desfechos clínicos de pacientes submetidos a tratamentos em regime de internação hospitalar (7-9). Neste sentido, são escassos no Brasil os dados a respeito da prevalência das complicações infecciosas pulmonares nos diferentes períodos após o transplante renal, os perfis epidemiológicos e, também, dados que revelem se há associação entre eventos infecciosos e características intrínsecas da população transplantada. (2,4-6)

Dentre as instituições participantes do SNT, destacam-se alguns nosocômios dentro do Estado de Minas Gerais, dentre eles o Hospital Felício Rocho, que assiste a mais de 2000 transplantados renais em acompanhamento ambulatorial e realiza mais de 100 transplantes ao ano, sendo o maior hospital transplantador de órgãos do Estado. (10)

Neste contexto, o presente trabalho pretende avaliar as associações entre dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais apresentados por pacientes transplantados renais e a ocorrência de infecções respiratórias observadas em período pós-transplante (precoce ou tardio).

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

O transplante renal resulta em melhora da qualidade de vida e mortalidade quando comparados aos pacientes que permaneceram em terapia renal substitutiva quando se encontram no estágio V da doença renal crônica. (11-13)

Assim, há três tipos de transplantes que incluem: doador falecido, doador vivo relacionado ou doador vivo não relacionado. A aparente melhora da sobrevida dos pacientes submetidos a essa modalidade de tratamento ocorre em virtude do melhor manejo da imunossupressão, das comorbidades e das estratégias preventivas para as complicações infecciosas no período pós-transplante. No pós-operatório imediato estas últimas estão relacionadas a fatores tradicionais e habitualmente associadas a infecção em sítio operatório, tais como: obesidade, desnutrição, hiperglicemia, duração da cirurgia e imunossupressão, dentre outros.

O pós-operatório imediato é uma fase do transplante especialmente importante devido ao fato de que o enxerto está se recuperando do evento de “injúria – reperfusão – isquemia” e é quando ocorre o pico da imunossupressão. É realizada a indução da imunossupressão com uso de anticorpos biológicos em adição à terapia imunossupressora tradicional, aumentando, dessa forma, a possibilidade de manutenção da viabilidade do enxerto.

A premissa comum para a terapia imunossupressora em pacientes transplantados renais é o uso de múltiplos agentes que atuam em diferentes alvos imunológicos, permitindo o uso de doses menores de cada agente individual e, assim, menos efeitos colaterais individualmente.

2.1 Terapia de indução

O propósito da terapia de indução é garantir um alto nível de imunossupressão em período pós-transplante precoce, onde o risco de rejeição aguda é elevado. A terapia de indução é realizada com agentes farmacológicos classificados como anticorpos monoclonais ou policlonais. A terapia de indução permite uma significativa redução nas taxas de rejeição aguda e aumenta a viabilidade do enxerto no primeiro ano. O seu uso é essencial em pacientes com alto risco imunológico,

histórico de transplante prévio ou tempo elevado de isquemia fria. Em contrapartida, o uso desses agentes induz um comprometimento imunológico profundo, com aumento do risco de malignidades e infecções oportunistas. O uso de terapia indutora com agentes depletadores ou antilinfócitos são mais eficazes na indução de pacientes com alto risco imunológico (hiperimunizados, retransplantes e para pacientes com necrose tubular aguda pós-transplante) e, para pacientes de menor risco imunológico, é possível a realização de imunossupressão com maior seletividade, com redução de episódios de rejeição aguda e menor incidência de efeitos adversos, principalmente os infecciosos, como os antagonistas do receptor da interleucina 2 (IL-2). (14-16)

2.2 Terapia de manutenção

Os objetivos da terapia de manutenção são a prevenção de episódios agudos de rejeição e otimização da funcionalidade do enxerto renal. A terapia de manutenção é geralmente atingida pela combinação de agentes de diferentes classes para maximizar a eficácia pela ação única em componentes da resposta imune. Esta linha de cuidados é benéfica para minimizar os efeitos adversos relacionados a cada uma das classes de imunossupressores. (14-16)

Todos os pacientes recebem terapia de manutenção com a combinação de agentes, incluindo as seguintes opções: corticosteroides, inibidores da calcineurina, inibidores da m-TOR ou agentes antiproliferativos. Atualmente, cerca de 90% dos pacientes utilizam o tacrolimus (inibidor da calcineurina) adicionado a outras drogas, como terapia de manutenção. Este atua, inibindo a produção de IL-2, molécula responsável pela proliferação e desenvolvimento de células T em resposta a um antígeno externo. (14-16)

2.3 Terapia para Rejeição Aguda

A terapia para o manejo da rejeição aguda é relacionada ao diagnóstico apropriado rápido e preciso e a administração de imunossupressão potente.

O processo de rejeição ao enxerto é mediado por vários tipos celulares, incluindo macrófagos, células T citotóxicas (CD8+) e auxiliares (CD4+) e plasmócitos. Assim,

devido a esta rede intrincada da resposta imune, envolvendo vários elementos celulares e humorais, há demanda de bloqueio em etapas específicas. O corticoide impede a expressão da interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6). (14-16)

2.4 Mecanismo de Ação

As células T auxiliares produzem IL-2, cuja síntese é inibida pelo tacrolimus e ciclosporina. A interação dessa potente interleucina é também bloqueada na sua interação com a unidade alfa do seu receptor pelo basiliximab. (14-16)

Em outra etapa da transcrição de mensagens da resposta autoimune, o sirolimus bloqueia os sinais intracelulares que ocorrem após a interação da IL-2 com o seu receptor. (14-16)

Quando os linfócitos T auxiliares são estimulados pela IL-2 ocorre a síntese de fatores de crescimento e diferenciação, com expansão clonal de células B e produção de anticorpos com células do enxerto. Esta referida expansão clonal é inibida por drogas / agentes antiproliferativos como o micofenolato mofetil e a azatioprina. (14-16)

O primeiro ano é o período de maior grau de imunossupressão, sendo potencialmente reduzido nos anos subsequentes. Portanto, em associação à terapia de indução todos os receptores de transplantes de rim ou rim-pâncreas demandam terapia de manutenção com a combinação de agentes de diferentes classes (corticosteróides, inibidores da calcineurina, agentes antiproliferativos ou inibidores da m-Tor). (14-16)

2.5 Infecções no período pós-transplante

As infecções contribuem significativamente na morbimortalidade do paciente transplantado de órgão sólido, sendo responsáveis por cerca de 15-20% dos óbitos após o transplante renal. Vários fatores contribuem para as infecções como o envolvimento ambiental e fatores externos, micoses endêmicas, reativação de infecções no receptor como o citomegalovírus, infecções relacionadas ao doador, complicações iatrogênicas, perfil de imunossupressão e infecções associadas com

vírus com imunomoduladores como o citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus da hepatite B (HBV), dentre outros.

Na ausência de profilaxia, a infecção ocorre mais comumente nos primeiros seis meses após o transplante, de acordo com o regime de imunossupressão e o *status* imune. As infecções virais em pacientes soronegativos receptores de órgãos de doadores soropositivos são as de maior risco. O risco é elevado, também, em outros processos inflamatórios (rejeição, febre) com liberação de citocinas pró-inflamatórias além de eventual demanda de intensificação da imunossupressão com pulsoterapia endovenosa com corticoide e uso de anticorpo antitimócito. A figura 1, adaptada de Fishman, retrata o perfil evolutivo das infecções no seguimento pós transplante. (17)

2.6 Fase I (pós-transplante – 30 dias)

O período pós-transplante imediato é definido como o período até 30 dias da data do transplante. As infecções que ocorrem nesse período são habitualmente devidas a germes nosocomiais; entretanto, infecções derivadas do doador podem ocorrer em raras situações. Neste período destacam-se infecções de ferida operatória ou coleções peri-enxerto, seguidas por infecções de corrente sanguínea e pneumonia, nesta ordem. (17-19)

Estudos anteriores apontam para fatores associados a maior risco nesta etapa do transplante, como: comorbidades (hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus, DPOC, transplante prévio), idade, tempo total de isquemia fria e função retardada do enxerto. As infecções urinárias são as mais comuns em receptores de transplante renal. No doador falecido, o risco de infecção do enxerto por qualquer microrganismo aumenta quando o doador se encontra em uso de vasopressores, pós-ressuscitação cardiopulmonar ou período estendido em terapia intensiva superior a sete dias. (17,19)

2.7 Fase II (1 mês a 6 meses pós-transplante)

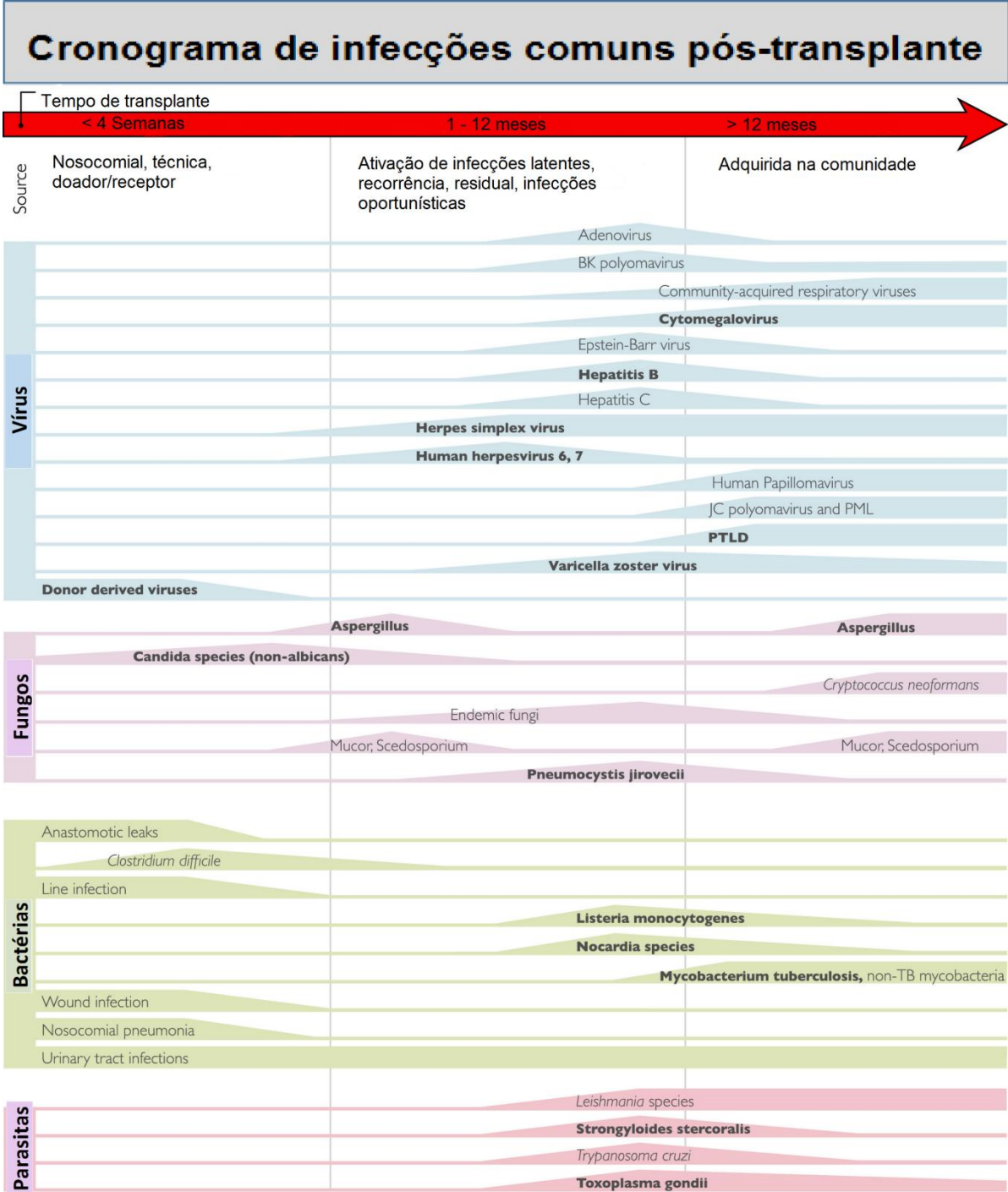
Múltiplas causas de síndrome infecciosas ocorrem nesse período pós-transplante. Entretanto, estratégias de profilaxia para CMV e sulfametoxazol –trimetoprim (SMZ-TMP) alteraram o perfil de incidência do padrão de infecções nesta fase. (20,15)

As infecções virais possuem destaque especial, notadamente nos pacientes soronegativos receptores de órgãos de doadores soropositivos. Portanto, uma miríade de eventos pode ocorrer pela resposta ao “efeito viral” como infecções oportunistas, estímulo à resposta imune inata com prejuízo ao enxerto e proliferação celular, incluindo risco maior da ocorrência de neoplasias. (21,19)

Os transplantados de órgãos sólidos possuem risco aumentado de tuberculose, usualmente reativação de infecção latente, com risco estimado de 20-75 vezes maior que a população geral. Cerca de 40% dos casos registrados em estudo nacional ocorreram no primeiro ano pós-transplante (22). A infecção possui impacto negativo na sobrevida do paciente e enxerto, particularmente naqueles com infecção disseminada. Neste cenário, devem ser realizados testes apropriados para a identificação correta de grupos de risco com a execução do teste tuberculínico ou IGRA para o diagnóstico de TB latente. (22,23)

2.8 Fase III (6 a 12 meses pós-transplante)

Os pacientes transplantados tardios que se incluem nessa fase podem tolerar a redução da imunossupressão com preservação satisfatória da função do enxerto e menor índice de infecções. As intercorrências infecciosas neste período se relacionam intimamente a exposições ambientais novas ou recaídas de ativação viral (17,24). Existe um subgrupo de pacientes nesta fase que merece dedicação especial que é o que demanda maior carga de imunossupressão para a manutenção da qualidade do enxerto renal, devido a rejeição celular ou humoral. A incidência de infecções é mais elevada, incluindo germes oportunistas e agentes incomuns (*Listeria*, *Rhodococcus*, *P. jirovecii*, dentre outros. (24)



Key

Thickness of line indicates relative risk.

Bold type indicates infections potentially preventable by prophylaxis. May be delayed until prophylaxis is discontinued.

Legenda: espessura da linha indica o risco relativo de cada condição infecciosa
Em negrito: indica infecções potencialmente preveníveis mediante profilaxia.

Figura 1: Evolução do perfil de infecções em período pós transplante
 Fonte: Adaptado de Fishman (17).

3 AGENTES ETIOLÓGICOS DAS INFECÇÕES PULMONARES EM TRANSPLANTADOS RENAIIS

3.1 Infecções por fungos em pacientes transplantados renais

As espécies de *Candida* são a causa mais frequente de infecções invasivas fúngicas em pacientes transplantados de órgãos sólidos, incluindo o grupo rim e rim-pâncreas em período pós-transplante imediato, com exceção dos transplantados pulmonares, nos quais a aspergilose invasiva predomina. A prevalência de *Candida albicans* se justifica devido aos procedimentos invasivos habitualmente realizados nesse período como posicionamento de cateteres profundos, drenos e uso de antimicrobianos de espectro ampliado para manejo de infecções bacterianas. (17)

As infecções fúngicas em pacientes transplantados renais são divididas em duas categorias: condição primária disseminada ou associada a infecção reativada de micoses restritas geograficamente, ou seja, pacientes com exposição ambiental e geográficas específicas, como a histoplasmose, blastomicose e paracoccidioomicose. O perfil desse subgrupo relaciona-se a antecedentes de exposições específicas, sua natureza e intensidade além do grau de imunossupressão. O segundo perfil é o de infecções fúngicas oportunistas clássicas como a aspergilose invasiva e a candidemia. A profilaxia antifúngica não é habitualmente realizada em pacientes pós-transplante renal, exceto em situações especiais, como antecedentes de infecção fúngica. (19, 20, 25)

Entretanto, em estudo tipo coorte unicêntrica e retrospectiva, conduzida no Brasil, Guimarães *et al.* (26) documentaram alta proporção de casos de criptococose e histoplasmose em período tardio (> 6 meses) no pós-transplante renal, ressaltando-se uma realidade diferente, com possível variação geográfica envolvida quando comparada a outros centros internacionais (26). *Cryptococcus spp* e *Histoplasma capsulatum* foram os agentes etiológicos predominantes nesta série. Em outra publicação nacional, envolvendo diferentes centros transplantadores, localizados em áreas geográficas distintas, Batista *et al.* (20) documentaram retrospectivamente uma alta prevalência de histoplasmose e criptococose em pacientes transplantados de fígado e rim. (20)

A histoplasmose é condição endêmica na América do Sul; em algumas áreas do território nacional a positividade para o teste cutâneo da histoplasmina é próxima de 90% (27). *Histoplasma capsulatum*, o agente etiológico é adquirido pelo contato direto com solo contaminado por dejetos de pássaros e morcegos. Em pacientes transplantados renais, a condição pode ocorrer via reativação endógena, conversão de infecção latente adquirida em fase pré-transplante em doença ativa ou menos comum adquirida pelo doador. (28)

Na América Latina, a paracoccidiodomicose destaca-se como a principal micose endêmica. Possui limitação geográfica restrita (México a Argentina), com cerca de 80% dos casos localizados no Brasil, com destaque para a região Sudeste. A infecção é atribuída à inalação do *Paracoccidioides brasiliensis* tipicamente relacionadas a agricultura, café, algodão e tabaco. Porém, mesmo em áreas endêmicas é uma condição ainda incomum de poucos registros em séries de casos em pacientes pós-transplante renal, possivelmente relacionada a quimioprofilaxia utilizada regularmente com sulfametoxazol – trimetoprim direcionada para a prevenção da pneumocistose. (29, 30)

Histoplasmose, blastomicose e paracoccidiodomicose apresentam-se, geralmente, na forma de infecção disseminada envolvendo múltiplos órgãos e sistemas. Nos primeiros 90 dias pós-transplante, candidíase e aspergilose invasiva são as infecções oportunistas mais prevalentes. Essas condições, assim como outros fungos endêmicos, como a esporotricose, blastomicose etc. ocorrem mais tardiamente, em geral mais de seis meses e, mais comumente a partir de três anos após o transplante. (3, 27-29,31)

A reativação de micoses endêmicas depende essencialmente da exposição geográfica. Segundo publicações de séries de casos dos Estados Unidos, o *Histoplasma capsulatum* é o agente mais prevalente dentre os fungos dimórficos endêmicos, presente na forma disseminada em 81% dos pacientes, ocorrendo, em média, 27 meses após o transplante. (27)

O *Cryptococcus neoformans* é um agente encapsulado encontrado no solo e presente nas fezes de pássaros. Habitualmente a infecção por este agente é mais

tardia, associada a algum novo desequilíbrio imunológico, como coinfeção com CMV, leucopenia ou incremento em doses de drogas imunossupressoras e habitualmente devido à reativação de infecção latente. (32,33)

Nos transplantados renais, a incidência de aspergilose invasiva é inferior à que ocorre em outros transplantados de órgãos sólidos. A incidência é inferior a 0,5%, com metade dos casos ocorrendo no período compreendido entre 3-6 meses do transplante (13,34). Os fatores de risco associados a esta condição são, dentre outros, a presença de rejeição aguda, demanda de diálise nas primeiras semanas e leucopenia. A doença apresenta amplo potencial de gravidade e morbimortalidade ocorre na fase precoce do transplante (menos de 180 dias) e está associada com maior carga de imunossupressão, como uso de corticosteroides em altas doses, diagnóstico prévio de citomegalovirose e rejeição aguda (3). A apresentação radiológica de múltiplas opacidades nodulares bilaterais associa-se à piores desfechos, possivelmente relacionadas a diagnósticos tardios da condição. (3)

Estudos anteriores apontam que a incidência das infecções fúngicas varia de acordo com a área geográfica, envolvimento ambiental local e a imunossupressão individual. A mortalidade habitualmente é elevada nas infecções com manifestação sistêmica, especialmente aquelas com insulto pulmonar. (6)

O *Pneumocystis jirovecii* é uma causa importante de infecção no trato respiratório inferior de caráter oportunista, com amplo risco individual dessa condição associada à intensidade da imunossupressão colocando-se como importante agente fúngico de infecções do trato respiratório inferior em período imediato pós-transplante, e dentro do período até o sexto mês. Dada a sua prevalência elevada neste período, está indicada a antibioticoprofilaxia por 4 a 6 meses após o transplante. (35)

3.2 Infecções por CMV em transplantado renais

O CMV é um herpes vírus com código genético DNA dupla fita que após uma infecção aguda permanece num estado de latência no hospedeiro, fato comumente observado em vírus desse grupo. Desta forma, a infecção em pacientes imunocomprometidos constitui, na maioria das vezes, reativação de infecção latente

prévia. (21) Os reservatórios do vírus habitualmente são os monócitos e neutrófilos. O CMV possui refinado mecanismo evolutivo adaptativo às propriedades imunes do hospedeiro. Assim, em situações de coinfeções há potencial comprometimento da resposta imune celular, principalmente àquelas ligadas ao *Pneumocystis* e *Aspergillus*, com risco de infecções graves ligadas a esses agentes. (5,13, 36)

A citomegalovirose é uma das complicações infecciosas mais comuns em receptores de transplantes de órgãos sólidos, principalmente os renais. Além dos efeitos diretos da própria infecção há também efeitos indiretos, como aumento do risco de outras infecções, da morbimortalidade e até perda do enxerto. O vírus induz desregulação imune e, assim, leva a um maior risco de infecções bacterianas e fúngicas secundárias. Linfopenia prolongada é um fator de risco maior para a infecção e doença relacionada ao CMV. O risco é maior quando há receptores soronegativos e doadores soropositivos. (21,37)

Portanto, o risco da doença citomegálica associa-se diretamente com passado de infecção pelo CMV, nova exposição ao vírus, o grau de comprometimento de linfócitos T e fundamentalmente, o tipo de órgão transplantado. (38)

O teste de amplificação do ácido nucleico (PCR - CMV) é o teste padrão-ouro para o diagnóstico e monitoramento da infecção pelo CMV. A última diretriz internacional publicada específica para o manejo para este agente, recomenda o uso da PCR-CMV para diagnóstico, vigilância e guia para terapia preemptiva com antivirais, além de monitorização terapêutica. Na sua ausência, a antigenemia constitui alternativa aceitável. (21)

A infecção pulmonar relacionada ao CMV apresenta-se como infecção multifocal intersticial, com a maioria dos pacientes apresentando quadro clínico caracterizado pela presença de febre, tosse com expectoração purulenta e dispneia. A evolução clínica e radiológica é manifestada por grave dessaturação da oxi-hemoglobina, com grave hipoxemia e demanda de assistência ventilatória invasiva. (39)

3.3 Infecções por micobactérias em transplantados renais

A tuberculose, agravo infeccioso reconhecido na humanidade desde tempos remotos, tem prevalência importante em pacientes imunossuprimidos, tendo fatores de risco como alcoolismo, malignidades e imunodeficiências adquiridas, e dentre elas, especialmente, o transplante de órgãos sólidos. Em regiões endêmicas, como ocorre no Brasil, o aumento da prevalência de tuberculose em indivíduos submetidos a transplante renal aproxima-se de 37 vezes a estimada na população geral (23). Em revisão anterior considerando população europeia (40), portanto com prevalência heterogênea e distinta do continente sul-americano, especialmente o Brasil, refere-se que o diagnóstico da condição está intimamente associado com perda do enxerto renal e aumento da taxa de mortalidade, atingindo em algumas séries valores próximos a 50% dos pacientes acometidos. A condição pode ocorrer em qualquer momento no pós-transplante, descrita de 5 meses até 10 anos após o mesmo. (41)

No caso das micobacterioses atípicas – causadas por microorganismos ubíquos comumente encontrados no solo e na água, a transmissão entre humanos nunca foi comprovada. A incidência atinge cerca de 0,16-0,38% em pacientes transplantados renais, sendo maior em transplantados de pulmão, possivelmente relacionados à doença estrutural pulmonar habitualmente identificadas neste grupo (40). Estas infecções ocorrem em condições de imunossupressão conhecida, como a síndrome da imunodeficiência, terapia com anticorpos monoclonais e terapia direcionada para transplantes de órgãos sólidos. (37, 40)

Diante das taxas elevadas de prevalência de tuberculose em paciente pós-transplante renal é importante que o protocolo pré-transplante inclua uma rotina para o diagnóstico de tuberculose ativa e infecção latente por tuberculose aplicada tanto nos candidatos como também nos doadores. Esta rotina envolve investigação clínica, exames radiológicos e teste tuberculínico ou IGRA (*Interferon Gama Release Assay*, QuantiFERON-TB Gold®) (42). Os IGRAs são mais específicos para os antígenos do *M. tuberculosis* e têm alta especificidade na detecção de infecção latente em pacientes imunossuprimidos. Entretanto, os dados são escassos na literatura especificamente para pacientes transplantados renais (41). Recentemente, Maciel *et*

al. (43) relataram sensibilidade de apenas 70% da prova tuberculínica no diagnóstico de infecção latente por tuberculose (ILTB) devido a inúmeros fatores que comprometem o resultado, incluindo farmacocinética de imunossupressores, diabetes mellitus, dentre outros. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define infecção latente como um estado de resposta imunológica persistente a antígenos relacionados ao *Mycobacterium tuberculosis* sem que haja manifestação clínica de doença ativa. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes com ILTB progridem para infecção ativa. A tuberculose ativa nesse grupo de pacientes tem impacto expressivo na qualidade de vida do paciente e contribui para a perda de função do enxerto renal (41). Portanto, a melhor estratégia é avaliar a ILTB antes de realizar o transplante do órgão, recomendando-se a realização de um segundo teste tuberculínico após três semanas do primeiro, para aumentar o rendimento diagnóstico. (23, 40)

Em relação a métodos auxiliares ao diagnóstico, a tomografia computadorizada do tórax é a modalidade de imagem de escolha para a avaliação de pacientes imunossuprimidos com sintomas respiratórios de início agudo ou subagudo. Existe uma precariedade de dados acerca desse método de imagem em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, com Giacomelli *et al.* (42), documentando em revisão sistemática em transplantados renais, a maior proporção de casos com linfadenomegalia e manifestação miliar (42). Este achado radiológico é similar à de pacientes com tuberculose e HIV, diferentemente do observado em transplantados hepáticos e pulmonares, possivelmente relacionado ao esquema de imunossupressão e diferenças sociodemográficas. (41)

3.4 Infecções por outras bactérias em transplantados renais

Nas diversas séries publicadas sobre o perfil de infecções respiratórias em pacientes transplantados renais, destaca-se o grupo de agentes bacterianos. Em revisões europeias, de grupo espanhol, Hoyo *et al.* (44) relataram prevalência de 44% de agentes bacterianos, com destaque para flora nosocomial, predominando-se a *Pseudomonas aeruginosa* (44)). Jiang *et al.* (33), estudando padrões radiológicos em infecções respiratórias, reportaram prevalência de 75% de infecções causadas por bactérias e infecções mistas neste grupo de pacientes. (33)

Imediatamente após o transplante, os receptores têm alto risco de infecções respiratórias nosocomiais por agentes bacterianos. Os bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) e cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*) são os mais prevalentes (45). Durante o período compreendido entre o primeiro e o sexto mês, na vigência do maior ciclo de imunossupressão, agentes oportunistas com menor virulência podem se apresentar como etiologia. (38,44) Os agentes etiológicos de flora comunitária, mesmo com reduzido inócuo de exposição podem gerar graves infecções respiratórias em virtude, especialmente, da imunossupressão. Infecções polimicrobianas e germes multirresistentes são mais comuns no contexto de internação prolongada, como: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* complex, *Enterobacter spp*, ou Gram-negativos. (24)

4 PADRÕES RADIOLÓGICOS E AGENTES ETIOLÓGICOS

Dentre os aspectos radiológicos fundamentais, alguns se destacam pela sua maior relação com agentes etiológicos específicos, tornando-se fundamental a investigação de opacidades radiológicas novas no paciente imunossuprimido. O exame de imagem é essencial para o diagnóstico de infecções pulmonares, sendo a tomografia de tórax em alta resolução mais sensível e específica quando comparada ao radiograma de tórax. (7,33). A figura 2, adaptada de Azoulay *et al.*, descreve os padrões radiológicos comumente observados e os respectivos agentes etiológicos identificados. (46)

A **consolidação** é definida como preenchimento alveolar por diversos produtos patológicos, com destaque para o exsudato inflamatório na pneumonia, embora haja inúmeros diagnósticos diferenciais, como hemorragia alveolar, pneumonia em organização, dentre outras causas inflamatórias não infecciosas. (7, 33)

O **nódulo** é definido como opacidade focal habitualmente arredondada com menos de 3 cm de diâmetro e as situações de múltiplos nódulos são relacionados a situações de natureza infecciosa como diagnóstico diferencial fundamental. Em algumas situações podem se relacionar intimamente a potenciais agentes etiológicos, como a representação do “sinal do halo” (halo com atenuação em vidro

fosco circundando um nódulo). Em cenário de imunossupressão, como os pacientes transplantados renais, esse processo geralmente traduz um processo fúngico em atividade. O perfil “árvore em brotamento” é descrito como vários micronódulos centrolobulares conectados a um mesmo ramo, traduzindo um padrão de disseminação broncocogênica. (7,34)

A **cavitação** é um espaço com conteúdo gasoso no interior do nódulo ou massa, geralmente produzida pela eliminação de drenagem em via aérea de conteúdo necrótico. (7,34)

A doença pulmonar intersticial pode resultar em seis padrões radiológicos principais: septal, reticular, cístico nodular, reticulonodular e aumento da atenuação em vidro fosco. O ideal para estudo desses padrões radiológicos é a tomografia de tórax de alta resolução, com utilização de cortes finos (cerca de 1mm de espessura). Dentre esses padrões, destaca-se a opacidade **atenuação em vidro fosco** que corresponde ao aumento da densidade do parênquima pulmonar permanecendo visíveis os contornos dos vasos e brônquios no interior da área acometida por situação patológica. O diagnóstico diferencial é extenso, envolvendo profundo conhecimento dos antecedentes mórbidos do paciente e do estado de imunossupressão, podendo-se alinhar intimamente a condições infecciosas. (7,33)

Estudos anteriores em população heterogênea de pacientes imunossuprimidos documentou maior prevalência de padrões radiológicos a grupos etiológicos: atenuação em vidro fosco com consolidação (infecções bacterianas), atenuação em vidro fosco difuso (pneumocistose e citomegalovirose), além de nódulos como mais prevalentes em infecções fúngicas e tuberculose. (34,47)

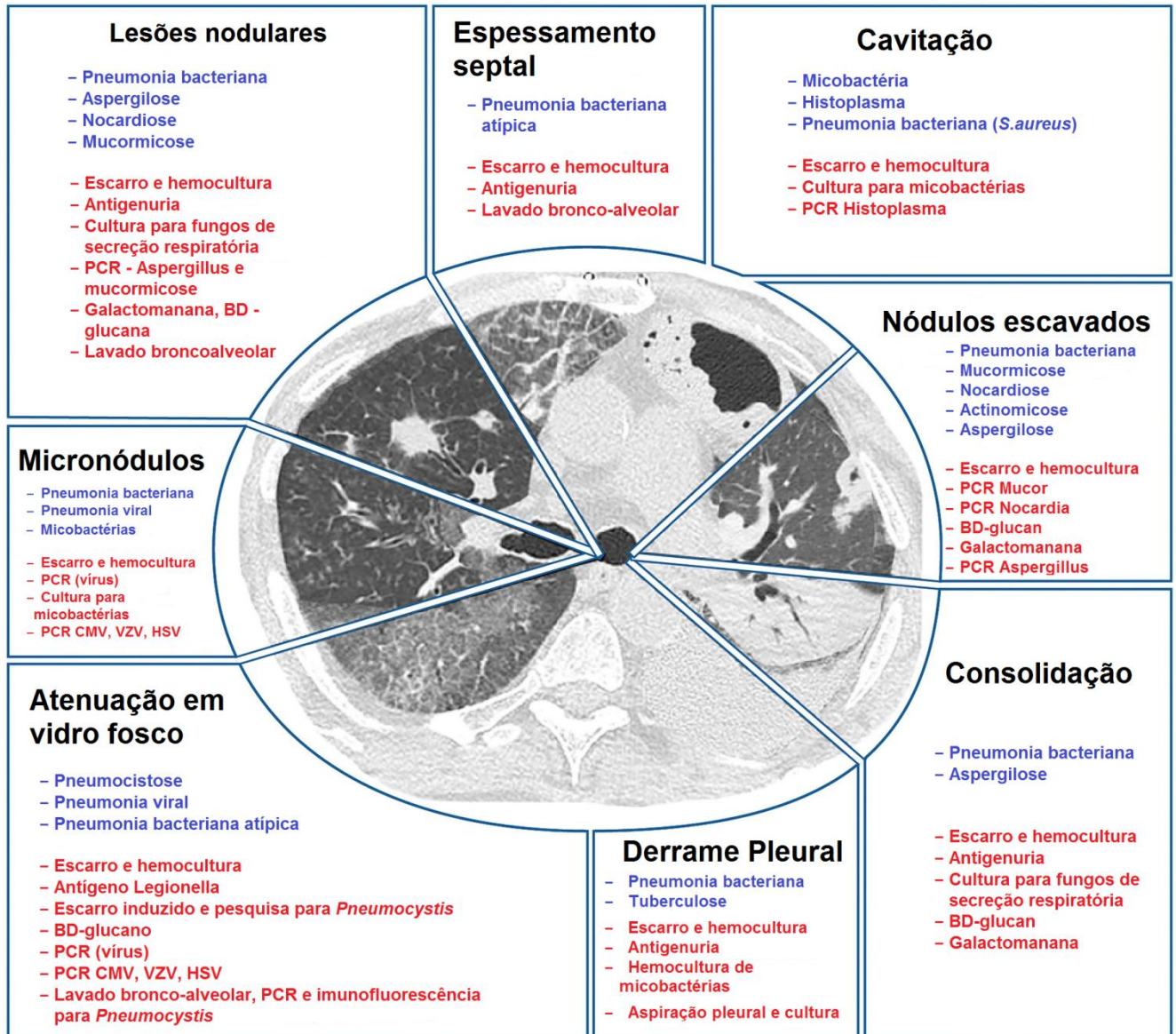


Figura 2: Padrão radiológico e relação com agentes etiológicos específicos

Fonte: Adaptado Azoulay *et al.* (46).

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

5 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

O SNT do Brasil coordena e regulamenta provavelmente o maior programa de transplantes públicos do mundo com uma logística de alocação de órgãos justa e sem privilégios sociais ou culturais. Mais de 95% dos transplantes são realizados dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo que o acompanhamento destes pacientes, em geral, é vinculado às equipes de transplantes. Informações de 2019 coletadas através do Registro Brasileiro de Transplantes apontam o Brasil como o segundo país no mundo em número absoluto de transplantes renais (6283 – entre doadores falecidos e vivos relacionados). (1,36)

A prevenção, diagnóstico e manejo correto de infecções são essenciais para desfechos de sucesso em pacientes com órgãos transplantados, especialmente rim e rim-pâncreas. A gravidade de infecções nos receptores é determinada pelas interações entre as exposições epidemiológicas e a imunossupressão individual. (4,5)

Estudos prévios de centros transplantadores da América Latina, apontam diferenças entre as incidências de infecções fúngicas invasivas que reforçam a importância da variabilidade geográfica e agentes etiológicos específicos (4). A ausência de dados regionais associada às diferenças epidemiológicas tipicamente vistas na infecção fúngica invasiva em pacientes transplantados renais significa que não existem recomendações definitivas para o diagnóstico e prevenção em pacientes transplantados. (3,4)

Nesta perspectiva, o espectro de patógenos potenciais é extenso e a infecção comumente progride rapidamente. Um diagnóstico microbiológico precoce e rápido é essencial para guiar tratamento e minimizar drogas e terapias desnecessárias.

Com a mudança do perfil dos imunossupressores e o desenvolvimento de novas classes de drogas, tem-se observado o aparecimento de novos padrões clínicos e etiológicos de infecções. Um exemplo notório é o aumento de reativação viral, notadamente do CMV, VHB e HIV, ocasionado pelo uso do anticorpo antilinfócito T na fase inicial de indução da imunossupressão. (5,7,8)

No Hospital Felício Rocho, fundação filantrópica localizada em Belo Horizonte, são realizados cerca de 120 transplantes renais por ano. Todos os procedimentos são executados no âmbito do SUS, tornando-o como referência estadual dessa modalidade de tratamento.

Diante de tantas peculiaridades desse seleto grupo de pacientes e devido à ampla heterogeneidade de dados disponíveis a respeito das manifestações respiratórias infecciosas pulmonares é importante que a instituição compreenda o seu próprio perfil epidemiológico para a execução de ações apropriadas.

Com este estudo pretende-se agregar informações à literatura brasileira sobre a epidemiologia das infecções pulmonares nos transplantados renais e verificar entre os marcadores clínicos, demográficos e avaliação pré-operatória, aqueles potencialmente associados às infecções pulmonares em transplantados renais

Pretende-se, através do conhecimento gerado por esta pesquisa, sugerir a adoção de um protocolo de assistência ao paciente transplantado renal que se apresente com sintomas e sinais radiológicos suspeitos de infecção pulmonar aguda visando a otimização dos recursos disponíveis através de uma abordagem sistematizada que permita o diagnóstico precoce e tratamento adequado destas condições.

Objetivo primário

Determinar fatores clínicos, epidemiológicos e/ou laboratoriais associados à ocorrência de infecções respiratórias em pacientes transplantados renais internados por infecções pulmonares em hospital terciário de alta complexidade do Estado de Minas Gerais quando comparados com controles transplantados renais sem estas infecções.

Objetivos secundários

- Determinar a prevalência dos agentes etiológicos envolvidos
- Identificar marcadores laboratoriais e radiológicos associados a período total de internação hospitalar, admissão em terapia intensiva, ventilação mecânica

invasiva, perda do enxerto renal e óbito em pacientes pós transplante renal com opacidade pulmonar aguda de natureza infecciosa.

- Identificar, na amostra de pacientes transplantados renais, subgrupos específicos com risco aumentado de infecções pulmonares
- Desenvolver uma proposta final de abordagem sistematizada ao transplantado renal com opacidade pulmonar aguda em hospital terciário de alta complexidade e sugerir a adoção de estratégias preventivas cabíveis segundo os resultados do estudo.

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento

Trata-se de um estudo caso-controle, unicêntrico realizado em hospital de referência de transplante renal no Estado de Minas Gerais - Hospital Felício Rocho - localizado em Belo Horizonte.

6.2 Período

Dezembro de 2017 a março de 2020.

6.3 Critérios de inclusão dos participantes

a) Casos:

- pacientes transplantados de rim ou de rim-pâncreas;
- idade igual ou superior a 18 anos, internados com suspeita do diagnóstico de infecção pulmonar parenquimatosa caracterizada por (1) presença de sintomas respiratórios: um ou mais dentre, febre (definida como: $T_{ax} > 38,0^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia ($T_{ax} < 36,0^{\circ}\text{C}$), tosse aguda, expectoração purulenta, desconforto torácico ou dispneia, associado/s à (2) opacidade radiológica nova de natureza supostamente infecciosa, documentada em tomografia de tórax em alta resolução
- testes microbiológicos positivos. Como teste microbiológico positivo foram considerados métodos sorológicos, identificação direta do agente em espécimen pulmonar ou biópsia pulmonar (transbrônquica ou biópsia pulmonar cirúrgica) do agente etiológico infeccioso específico ou métodos indiretos (pesquisa de antígenos de superfície ou parede celular e testes de biologia molecular)

b) Controles:

Os controles são os pacientes transplantados de rim ou de rim-pâncreas, sem manifestação respiratória ou opacidade pulmonar de natureza infecciosa, submetido ao transplante renal no intervalo de até três meses em relação ao caso, recrutados em ambiente de seguimento ambulatorial.

A proporção entre casos e controles será de 1:1,8 Os controles foram pareados por sexo, faixa etária (18-24 anos, 25-34 anos, 35-44 anos, 45-54 anos e 55-64 anos), e tipo de doador (doadores vivos ou falecidos;

Figura 3).

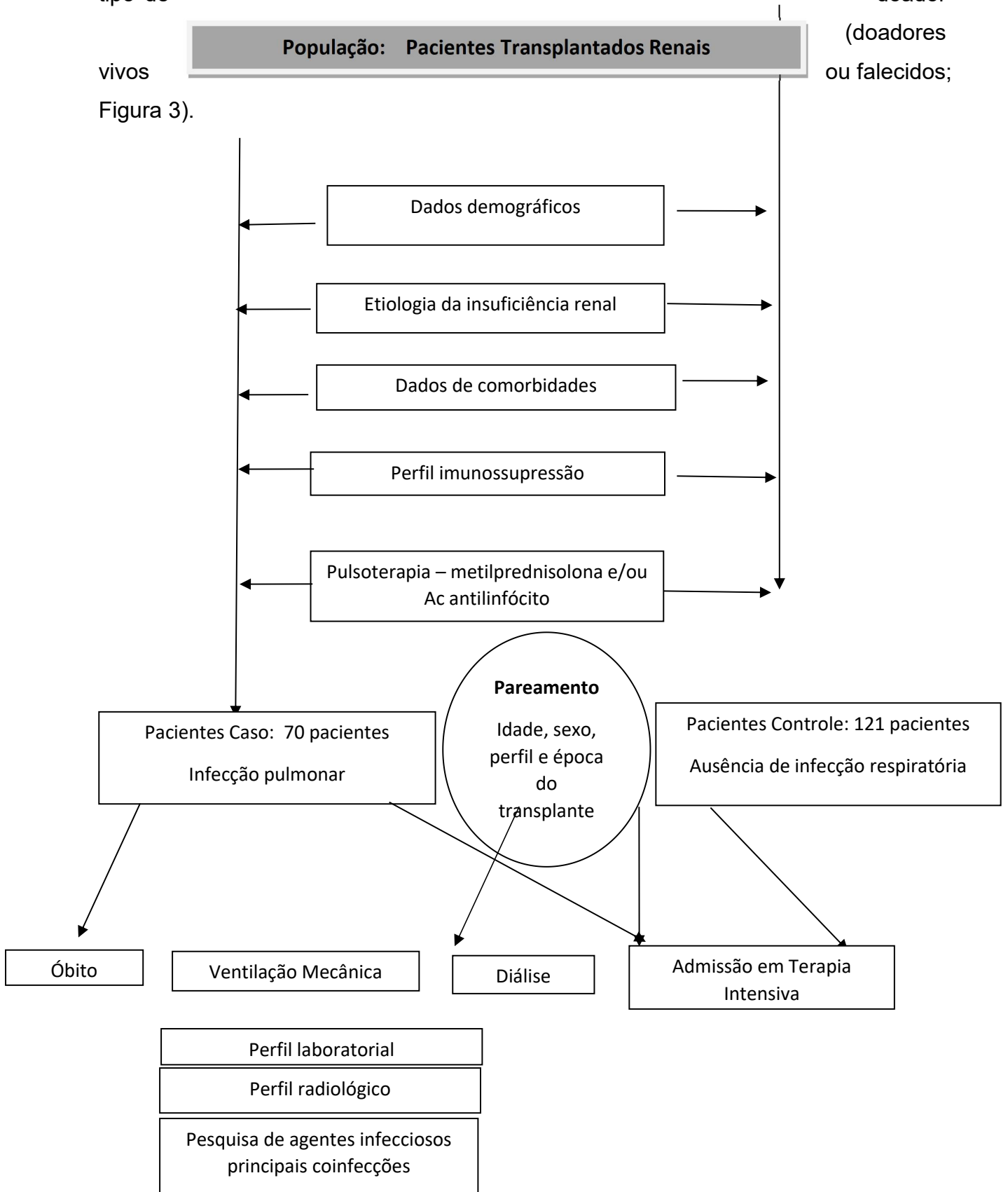


Figura 3: Algoritmo Estudo

d) Critérios de exclusão de casos e controles:

- Desistência de participação do estudo;
- Dados em prontuário incompletos;
- Infiltrado pulmonar agudo de natureza não infecciosa nos pacientes caso.

6.4 Materiais e Métodos

6.4.1 Coleta de dados

Foram coletados os seguintes dados dos casos e controles: idade, sexo, profissão, tipo de transplante, município e região de residência, tipo de doador (vivo ou falecido), data do transplante, índice de massa corporal, duração da diálise pré-transplante, antibioticoprofilaxia pós-transplante, infecções pulmonares anteriores ao episódio atual, teste tuberculínico pré-transplante, diagnóstico de diabetes mellitus, tabagismo prévio, diagnóstico de doenças pulmonares anteriores ao transplante (DPOC, doenças pulmonares intersticiais difusas, asma, bronquiectasias, hipertensão pulmonar); etiologia da doença renal que motivou o transplante (glomerulopatia, nefrosclerose hipertensiva, doença renal policística, nefrite túbulo-intersticial, nefropatia obstrutiva, nefropatia relacionada ao diabetes mellitus, amiloidose, re-transplante e causa indeterminada); doenças cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, dislipidemia); doenças neoplásicas ativas ou progressas; infecção do trato urinário de repetição; regime de imunossupressão: tacrolimus/micofenolato/prednisona; tacrolimus/sirolimus/prednisona; sirolimus/micofenolato/prednisona; micofenolato/prednisona; sirolimus/prednisona, sirolimus/micofenolato com determinação de suas respectivas classes farmacológicas (inibidores da calcineurina, inibidores da m-Tor, agentes antiproliferativos e corticosteróides); estado de infecção pelo citomegalovírus; realização de pulsoterapia com metilprednisolona e/ou uso de anticorpo antilinfócitos em período anterior à infecção atual no período pós-transplante e o diagnóstico prévio de rejeição humoral ou celular diagnosticadas.

Em pacientes incluídos no estudo como caso foram adicionadas dosagem sérica de creatinina e dos imunossupressores (tacrolimus e sirolimus) à época da infecção; identificação do padrão radiológico predominante através da tomografia de tórax em alta resolução, assim definido: vidro fosco, consolidação, derrame pleural, nódulos/micronódulos ou cavitação; admissão em terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica invasiva; coleta de lavado broncoalveolar; culturas de agentes patogênicos, realização de biópsia transbrônquica ou cirúrgica, de acordo com a indicação da equipe médica assistente; necessidade de diálise durante e após a infecção pulmonar e óbito durante a internação relacionada à infecção.

6.5 Exames radiológicos

A tomografia de tórax em alta resolução foi realizada segundo as seguintes especificações: modelo tomógrafo *multislice* (aparelho Toshiba Aquilion 64 ou Aquilion Prime) com 160 canais, com análise das imagens geradas pelo Serviço de Radiologia do Hospital Felício Rocho, seguindo descrição padronizada de acordo com as alterações predominantes, nos participantes do grupo “caso”.

6.6 Exames laboratoriais

Realizada coleta de amostras de sangue para exames e dosagens laboratoriais: hemograma, proteína C reativa (PCR), função renal (uréia e creatinina), dosagem sérica de imunossupressores (sirolimus e/ou tacrolimus), galactomana sérica, antigenemia e/ou PCR para CMV, exames da função hepática (aminotransferases, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (gama GT), bilirrubinas e proteínas totais e frações), gasometria arterial, dosagem de lactato, dois pares de hemoculturas, dosagem de eletrólitos (sódio, potássio, cloreto, magnésio, cálcio e fósforo).

6.7 Procedimentos da coleta do lavado broncoalveolar e da biópsia transbrônquica

6.7.1 Lavado broncoalveolar

Sob anestesia local nasal, orofaríngea, laríngea e traqueobrônquica, o fibrobroncosópio é introduzido pela via nasal ou pelo tubo orotraqueal, no caso de

pacientes em ventilação mecânica invasiva. A utilização de sedação leve é avaliada caso a caso pelo examinador. Infundem-se 100 a 150 mL de solução salina normal, em alíquotas de 20 a 50 mL, através do canal do fibrobroncoscópio, cuja ponta deve estar encravada na luz do segmento pulmonar supostamente acometido, escolhido por critério radiológico ou endoscópico. O líquido instilado é aspirado alguns segundos depois, por sucção com seringa ou por pressão negativa de vácuo. O material recolhido é enviado imediatamente - em menos de 20 minutos - para a realização de bacterioscopia e semeadura para culturas diversas. A primeira alíquota, é analisada separadamente. O restante é reunido em amostra única para análise e culturas.

As amostras do lavado broncoalveolar foram submetidas à bacterioscopia ao Gram, citologia e citometria total e diferencial, cultura de bactérias e antibiograma, pesquisa direta de germes: *Pneumocystis jirovecii*, pesquisa de BAAR, fungos e parasitos. Cultura para micobactérias, para fungos e pesquisa de galactomana em lavado broncoalveolar.

6.7.2 Biópsia transbrônquica

As amostras de biópsia transbrônquica por fibrobroncoscopia, quando realizada, foram enviadas ao laboratório de anatomia patológica para realização dos métodos e colorações específicas para detecção de agentes etiológicos.

6.8 Procedimentos da biópsia pulmonar a céu aberto

No caso de pacientes com diagnóstico etiológico indefinido após as etapas preliminares foi considerada a realização de biópsia pulmonar cirúrgica por videotoracosopia assistida com anestesia geral. A peça anatômica foi enviada ao laboratório de anatomia patológica com intuito de realização de métodos sorológicos, colorações específicas e pesquisa de agentes etiológicos de forma direta e descrição de infiltrado inflamatório específico e sua relação com o parênquima pulmonar.

6.9 Aspectos éticos

A todos os participantes (casos e controles) foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e só foram incluídos aqueles que aceitaram participar e assinaram o documento. Este estudo foi conduzido em conformidade com a resolução nº466 de 2012.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Núcleo de Ciências da Saúde Felício Rocho / Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho (CAAE: 88306218.5.0000.5125, Parecer: 2.704.792) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Todos os casos foram submetidos ao tratamento padrão para a respectiva etiologia infecciosa, identificada conforme preceitos da literatura vigente, sendo acompanhados até o desfecho do mesmo.

6.10 Análise estatística

Para análise dos dados foram utilizadas técnicas de estatística exploratórias que permitiram uma melhor visualização das características gerais dos dados.

Os dados foram apresentados em tabelas de frequência com as frequências absolutas e suas respectivas porcentagens, assim como as medidas descritivas (média, mediana, desvio padrão, percentis 25 e 75) para os dados quantitativos.

As variáveis quantitativas foram testadas quanto a Normalidade pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov. Aquelas que não apresentaram distribuição Normal, foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney e as variáveis com distribuição Normal comparadas pelo teste T de *Student*.

A comparação das variáveis categóricas com a variável Grupo e com os desfechos foi feita pelo Teste Qui-quadrado e pelo Teste de Fisher ou Simulação de Monte Carlo, quando necessário.

Em todos os testes, o nível de significância adotado foi 5%, portanto foram consideradas significativas comparações cujo valor p foi inferior ou igual a 5%.

O software utilizado para as análises foi SPSS versão 20.0.

O Banco de Dados analisado é composto por 197 pacientes, sendo 70 do grupo caso e 127 do grupo controle. O pareamento dos dados foi feito considerando as variáveis idade, sexo e tempo de diálise pré-transplante, portanto os grupos são homogêneos quanto a essas variáveis.

RESULTADOS

7 RESULTADOS

Conforme deliberação do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, os resultados dessa pesquisa serão apresentados sob forma de artigo.

Artigo: Fatores associados a infecções pulmonares em pacientes transplantados renais e rim pâncreas: um estudo caso-controle.

O artigo será submetido ao Jornal Brasileiro de Pneumologia (B2).

Leonardo Meira de Faria¹, Vandack Nobre², Ricardo de Amorim Corrêa³.

1. Pneumologista, Programa de Pós-Graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
2. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica; Programa de Pós-Graduação Ciências Aplicadas à Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.
3. Professor Associado do Departamento de Clínica Médica; Programa de Pós-Graduação Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Introdução: O transplante renal é uma modalidade eficiente de tratamento da doença renal terminal. Porém, devido ao estado de imunossupressão prolongada e exposições ambientais, complicações infecciosas são relativamente comuns notadamente as infecções em trato respiratório inferior. Os dados na literatura nacional são escassos a respeito de fatores de risco associados a infecções pulmonares nestes pacientes. **Objetivo:** Avaliar a etiologia e fatores associados a infecções pulmonares em pacientes transplantados renais. **Métodos:** Estudo caso-controle, unicêntrico realizado em hospital de referência de transplante renal no Estado de Minas Gerais - Hospital Felício Rocho - localizado em Belo Horizonte, realizado no período de dezembro de 2017 a março de 2020. A proporção entre casos e controles foi de 1:1,8. Como casos, foram incluídos pacientes

transplantados renais, internados com suspeita de infecção pulmonar. Os controles foram pacientes transplantados renais sem suspeita de infecção pulmonar, alocados em ambulatório, e pareados por sexo, faixa etária, e tipo de doador (doadores vivos ou falecidos). **Resultados e Discussão:** Foram incluídos 197 pacientes, sendo 70 do grupo caso e 127 do grupo controle. A média de idade foi de 55 e 53 anos no grupo caso e controle, respectivamente, com predomínio do sexo masculino em ambos os grupos. Pacientes do grupo caso apresentaram índice de massa corporal (IMC) significativamente mais baixo quando comparados aos controles ($p=0,013$). Porém, diferentemente de dados prévios populacionais gerais, essa variável não representou risco adicional a infecções (OR: 0,52 – IC 95%: 0,27 - 0,98). Dentre as classes de imunossuppressores utilizadas, o uso de corticosteróide em 67 casos e 106 controles associou-se a risco aumentado de infecção (OR:4,4 – IC 95%:1,3 - 15,4), assim como à presença de bronquiectasias (9 casos e 3 controles; OR:6,1 – IC 95%: 1,6 - 23,2). Na análise dos pacientes casos isoladamente, foi observado no parâmetro radiológico o predomínio da manifestação em vidro fosco em cerca de 50% dos pacientes. Em relação à etiologia infecciosa, destaca-se a alta prevalência de agentes fúngicos (21,4%), sendo mais prevalentes *Histoplasma capsulatum* (5 casos), *Cryptococcus neoformans* e *Paracoccidioides brasiliensis*, ambos com 3 casos. Citomegalovírus foi diagnosticado em 14,3% dos pacientes caso. **Conclusão:** Na amostra estudada, uso de corticosteróides no esquema de imunossupressão e a presença de doença estrutural pulmonar com bronquiectasias foram identificados como fatores de risco associados a infecção pulmonar em seguimento pós-transplante renal. Houve prevalência elevada de micoses endêmicas. Diante desses achados, destaca-se a necessidade de seguimento cuidadoso dos pacientes transplantados renais, com ações no pré e no pós-transplante visando a adequada identificação daqueles sob maior risco para complicações infecciosas pulmonares.

Palavras-chave: transplante de rim; imunossupressão; pneumonia.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation is an efficient treatment for end-stage renal disease. However, due to the state of prolonged immunosuppression and environmental exposures, infectious complications are relatively common, notably lower respiratory tract infections. National literature data are scarce regarding risk factors associated with pulmonary infections in these patients. **Objective:** to evaluate

the etiology and factors associated with lung infections in renal transplant patients. **Methods:** case-control, single-center study carried out in a reference kidney transplant hospital in the State of Minas Gerais - Hospital Felício Rocho - located in Belo Horizonte, carried out from December 2017 to March 2020. The ratio between cases and controls was 1: 1.8. As cases, renal transplant patients, admitted with suspected pulmonary infection, were included. The controls were kidney transplant patients without suspected pulmonary infection, allocated to an outpatient clinic, and matched by sex, age group, and type of donor (living or deceased donors). **Results and Discussion:** 197 patients were included, 70 from the case group and 127 from the control group. The mean age was 55 and 53 years in the case and control group, respectively, with a male predominance in both groups. Patients in the case group body mass index (BMI) lower secondary index when compared to controls ($p = 0.013$). However, unlike general population data, this variable does not represent an additional risk of changes (OR: 0.52 - CI: 0.27 - 0.98). Among the classes of immunosuppressants used, the use of corticosteroids, 67 cases and 106 controls, (OR: 4.4 - CI: 1.3 - 15.4) was associated with risk of infections, associated with the presence of bronchiectasis, 9 cases and 3 controls (OR: 6.1 - CI: 1.6 - 23.2). In the analysis of the isolated case patients, the predominance of ground-glass manifestation was observed in approximately 50% of the patients in the radiological parameter. Regarding the infectious etiology, the high prevalence of fungal agents occurring in the sample stands out, totaling 21.4% of the total of patients, the most prevalent being *Histoplasma capsulatum* (5 cases) and *Cryptococcus neoformans* and *Paracoccidioides brasiliensis*, both with 3 cases. Cytomegalovirus was diagnosed in 14.3% of the case patients. **Conclusion:** In the studied sample, use of corticosteroids in the immunosuppression regimen and the presence of structural lung disease with bronchiectasis were identified as risk factors associated with lung infection in a post-kidney transplant follow-up. The prevalence of endemic mycoses among the identified fungal agents stands out. Thus, the importance of adequate planning and follow-up of kidney transplant patients with pre- and post-transplant actions is highlighted for adequate identification of patients at higher risk for pulmonary infectious complications.

Keywords: Kidney transplantation; immunosuppression; pneumonia.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um grande desenvolvimento da política de saúde pública brasileira referente a transplantes de órgãos sólidos, destacando-se os transplantes de rim e de rim-pâncreas. O Sistema Nacional de Transplantes (SNT) coordena e regulamenta o programa de transplantes do Brasil ⁽¹⁾. Em pacientes no estágio V da doença renal crônica, o transplante renal resulta em melhora da qualidade de vida e da mortalidade quando comparado à terapia renal substitutiva. ^(2,3)

Entretanto, em virtude de fatores ligados à imunossupressão contínua contra a rejeição (geralmente terapia tríplice, envolvendo esteroides, inibidores da calcineurina e agentes antiproliferativos), a ocorrência de complicações infecciosas é frequente, principalmente aquelas envolvendo o trato respiratório. Os pacientes submetidos a transplante doador falecido possuem risco maior de complicações infecciosas pulmonares em ambiente pós transplante renal. ^(4,5)

O Brasil possui peculiaridades distintas em relação à prevalência das manifestações infecciosas em pacientes transplantados renais, possivelmente devido a características de exposição ambiental e perfil populacional, dentre outros fatores, quando comparado ao perfil da população norte-americana e europeia. Como exemplo, podem-se citar estudos brasileiros que apontam para uma maior prevalência de criptococose e histoplasmoze, dentre as doenças fúngicas invasivas⁽⁶⁾. Neste sentido, são escassos no Brasil os dados a respeito da prevalência das complicações infecciosas pulmonares nos diferentes períodos após o transplante renal, os perfis epidemiológicos e, também, se há associação entre eventos infecciosos e características intrínsecas da população transplantada. ⁽⁴⁻⁷⁾

O presente estudo pretende avaliar as associações entre dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais apresentados por pacientes transplantados renais e o acometimento respiratório observado em período pós-transplante (precoce ou tardio) em unidade hospitalar referência a transplantes renais do estado de Minas Gerais.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle, na proporção 1:1,8, unicêntrico realizado em hospital de referência de transplante renal no Estado de Minas Gerais - Hospital Felício Rocho - localizado em Belo Horizonte, realizado no período de dezembro de 2017 a março de 2020. O Hospital Felício Rocho é referência estadual em transplantes de órgãos sólidos.

Foram incluídos como casos pacientes transplantados de rim ou de rim-pâncreas, com idade igual ou superior a 18 anos, internados com suspeita do diagnóstico de infecção pulmonar parenquimatosa caracterizada pela presença de sintomas respiratórios: um ou mais dentre, febre (definida como $Tax > 38,0^{\circ}C$) ou hipotermia ($Tax < 36,0^{\circ}C$), tosse aguda, expectoração purulenta, desconforto torácico ou dispnéia associado à opacidade radiológica nova de natureza supostamente infecciosa, documentada em tomografia de tórax em alta resolução, associados a identificação de agente infeccioso por métodos sorológicos, identificação direta do agente em espécimen pulmonar ou biópsia pulmonar (transbrônquica ou biópsia pulmonar cirúrgica) ou através de métodos indiretos, como a pesquisa de antígenos de superfície ou parede celular e testes de biologia molecular.

Foram incluídos como controles pacientes transplantados de rim ou de rim-pâncreas, sem manifestação respiratória ou opacidade pulmonar de natureza infecciosa, submetidos ao transplante renal no intervalo de até três meses em relação ao caso, recrutados em ambiente de seguimento ambulatorial. Os controles foram pareados por sexo, faixa etária (18-24 anos, 25-34 anos, 35-44 anos, 45-54 anos e 55-64 anos), e tipo de doador (doadores vivos ou falecidos).

Para casos e controles, os critérios de exclusão foram desistência de participação do estudo e presença de prontuários com dados incompletos.

Foram coletados os seguintes dados de todos os pacientes incluídos no estudo: idade, sexo, profissão, tipo de transplante, município e região de residência, tipo de doador (vivo ou falecido), data do transplante, índice de massa corporal, duração da diálise pré-transplante, profilaxia antimicrobiana pós-transplante, infecções pulmonares anteriores ao episódio atual, teste tuberculínico pré-transplante, diagnóstico de diabetes mellitus, tabagismo prévio, diagnóstico de doenças

pulmonares anteriores ao transplante; etiologia da doença renal; doenças cardiovasculares; doenças neoplásicas ativas ou progressas; infecção do trato urinário de repetição; regime de imunossupressão: com determinação de suas respectivas classes farmacológicas (inibidores da calcineurina, inibidores da m-Tor, agentes antiproliferativos e corticosteróides); estado de infecção pelo citomegalovírus (nos pacientes caso); realização de pulsoterapia com metilprednisolona e/ou uso de anticorpo antilinfócitos em período anterior à infecção atual no período pós-transplante e o diagnóstico prévio de rejeição humoral ou celular diagnosticadas.

Em pacientes incluídos no estudo como caso foram adicionadas identificação dos padrões radiológicos predominantes através da tomografia de tórax em alta resolução, assim definidos: vidro fosco, consolidação, derrame pleural, nódulos/micronódulos ou cavitação; coleta de lavado broncoalveolar; culturas de agentes patogênicos, realização de biópsia transbrônquica ou cirúrgica de acordo com a indicação clínica.

Foram realizados procedimentos da coleta do lavado broncoalveolar e da biópsia transbrônquica por fibrobroncoscopia. As amostras do lavado broncoalveolar foram submetidas à bacterioscopia ao Gram, citologia e citometria total e diferencial, cultura de bactérias e antibiograma, pesquisa direta de germes: *Pneumocystis jirovecii*, BAAR, fungos e parasitas. Cultura para micobactérias, para fungos e pesquisa de galactomana em lavado broncoalveolar, além de teste de reação em cadeia de polimerase para o citomegalovírus (PCR-CMV). As amostras de biópsia transbrônquica, quando realizadas foram enviadas ao laboratório de anatomia patológica para realização dos métodos e colorações específicas para detecção de agentes etiológicos.

No caso de pacientes com diagnóstico etiológico indefinido após as etapas preliminares foi considerada a realização de biópsia pulmonar cirúrgica por videotoracoscopia assistida com anestesia geral. Todas as decisões referentes à propedêutica e à terapia dos pacientes incluídos no estudo ficaram a cargo da equipe assistente.

Para análise dos dados foram utilizadas técnicas de estatística exploratórias que permitiram uma melhor visualização das características gerais dos dados. Os dados foram apresentados em tabelas de frequência com as frequências absolutas e suas respectivas porcentagens, assim como as medidas descritivas (média, mediana, desvio padrão, percentis 25 e 75) para os dados quantitativos. As variáveis idade quantitativas foram testadas quanto à normalidade pelo Teste de Kolmogorov - Smirnov. Aquelas que não apresentaram distribuição normal, foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney e as variáveis com distribuição normal comparadas pelo teste T de *Student*.

Em todos os testes, o nível de significância adotado foi de 0,05, bicaudal; portanto, foram consideradas significativas comparações cujo valor p foi inferior ou igual a 0,05. O software utilizado para as análises foi SPSS versão 20.0.

RESULTADOS

Ao todo, foram incluídos 197 pacientes, sendo 70 do grupo caso e 127 do grupo controle. As principais características apresentadas pelos pacientes incluídos estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1: Características gerais e comorbidades dos participantes de acordo com o grupo de alocação, caso ou controle

Variáveis	GRUPO		Total n(%)	OR	IC 95%	Valor p
	Caso (n=70)	Controle (n=127)				
Idade (anos)	55 (44-63)	53 (43 - 59)				0,139*
Tempo de diálise pré-transplante (meses)	60 (19,5 - 84)	44,5 (32 - 72)				0,846*
Sexo						
Feminino	28(40%)	46(36,2%)	74(37,6%)			0,600**
Masculino	42(60%)	81(63,8%)	123(62,4%)			
IMC						
Abaixo do peso	10(14,3%)	5(3,9%)	15(7,6%)	0,52	0,27-0,98	0,013**
Normal	40(57,1%)	62(48,8%)	102(51,8%)			

Sobrepeso	14(20%)	41(32,3%)	55(27,9%)		
Obeso	6(8,6%)	19(15%)	25(12,7%)		
Tipo de transplante					
Renal	63	113	176		
Rim-pâncreas	7	14	21		
Doador					
Cadáver	56(80%)	107(84,3%)	163(82,7%)		0,575**
Vivo	14(20%)	20(15,8%)	34(17,3%)		
Tabagismo	21(30%)	24(18,9%)	45(22,8%)		0,076**
Comorbidades					
DPOC	2(2,9%)	1(0,8%)	3(1,5%)		0,256**
Bronquiectasias	9(12,9%)	3(2,4%)	12(6,1%)	6,1	1,6-23,2 0,003**
Hipertensão arterial pulmonar	2(2,9%)	3(2,4%)	5(2,5%)		1,000**
Asma	3(4,3%)	4(3,1%)	7(3,6%)		0,701**
DM	25(35,7%)	55(43,3%)	80(40,6%)		0,299*
HAS	55(78,6%)	106(83,5%)	161(81,7%)		0,395*
Doença Arterial Coronariana	7(10%)	12(9,4%)	19(9,6%)		0,900*
Insuficiência Cardíaca	11(15,7%)	19(15%)	30(15,2%)		0,888*
Dislipidemia	20(28,6%)	43(33,9%)	63(32%)		0,466
Neoplasia	5(7,1%)	9(7,1%)	14(7,1%)		1,000*
Infecção urinária de repetição	11(15,7%)	17(13,4%)	28(14,2%)		0,654**
Total	70(100%)	127(100%)	197(100%)		

Notas: * Teste Qui-quadrado; ** Teste de Fisher. Os dados são apresentados como n (%) ou mediana (IQR), conforme indicação.

A proporção das comorbidades respiratórias, cardiovasculares, neoplasias e infecção urinária de repetição foi semelhante nos dois grupos.

Pacientes do grupo caso apresentaram índice de massa corporal (IMC) significativamente mais baixo quando comparados aos controles ($p=0,013$).

Apenas a presença de bronquiectasias apresentou maior proporção nos casos (12,9%) comparada aos controles (2,4%), OR: 6,1 – IC: 1,6 - 23,2; $p = 0,003$ (Tabela 1).

Quanto à classe dos imunossupressores usados, apenas o corticosteróide apresentou significância estatística, sendo mais utilizado nos pacientes do grupo caso (95,7% vs. 83,7%; OR:4,4 – IC95%:1,3 a 15,4; $p= 0,012$). O uso dos demais medicamentos para prevenção de rejeições não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 2).

Tabela 2: Classe dos imunossupressores e pulsoterapia de acordo com o grupo de alocação, casos ou controles

Variáveis	GRUPO		Total n(%)	OR	IC 95%	Valor p*
	Caso (n=70)	Controle (n=127)				
Classe dos imunossupressores						
Inibidores da Calcineurina						
Não	16 (22,9%)	18(14,2%)	34(17,3%)			
Sim	54 (77,1%)	109 (85,8%)	163(82,7%)			0,123
Agentes antiproliferativos						
Não	10(14,3%)	21(16,5%)	31(15,7%)			
Sim	60(85,7%)	106(83,5%)	166(84,3%)			0,678
Corticosteróides						

Não	3(4,3%)	21(16,5%)	24(12,2%)			
Sim	67(95,7%)	106(83,5%)	173(87,8%)	4,4	1,3-15,4	0,012
Inibidores da m-TOR						
Não	52(74,3%)	94(74%)	146(74,1%)			
Sim	18(25,7%)	33(26%)	51(25,9%)			0,967
Pulsoterapia com:						
Metilprednisolona						
Não	59(84,3%)	116(91,3%)	175(88,8%)			
Sim	11(15,7%)	11(8,7%)	22(11,2%)			0,158
Uso de Ac antilinfócitos:						
Não	63(90%)	123(96,9%)	186(94,4%)			
Sim	7(10%)	4(3,1%)	11(5,6%)			0,056
Total	70(100%)	127(100%)	197(100%)			

Notas: *Teste Qui-quadrado. Os dados são apresentados como n(%).

A maioria das etiologias da doença renal prévia foi indeterminada em ambos grupos. Entre as etiologias identificadas, houve maior proporção de diabetes mellitus para os casos (17,1%) e para os controles de glomerulopatia (23%) seguido de diabetes mellitus (22,2%; Figura 1).

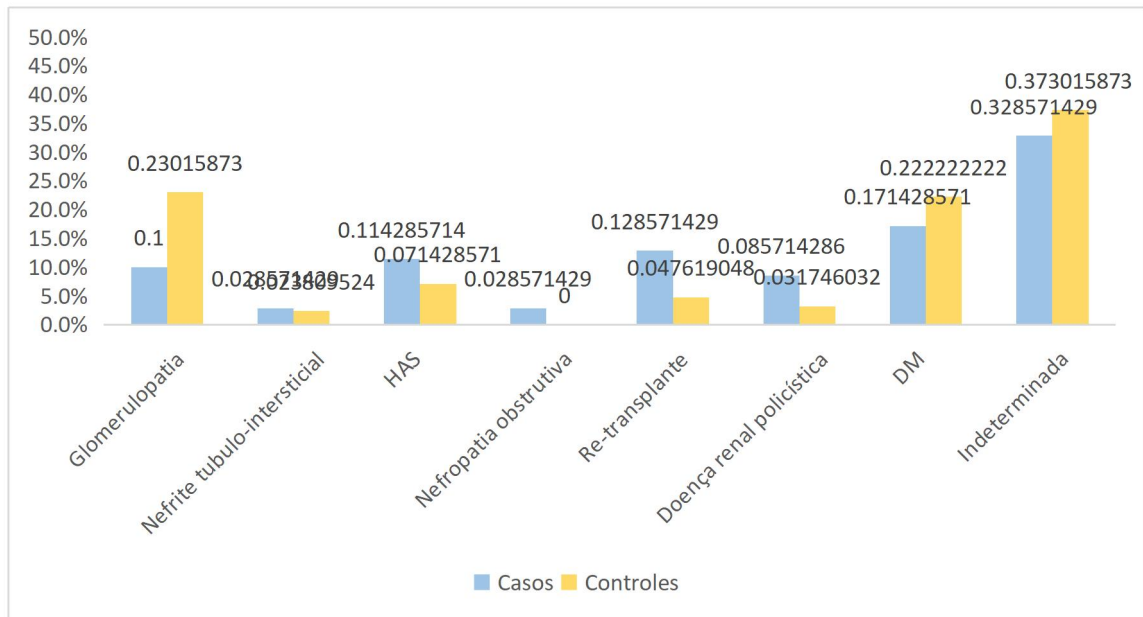


Figura 1: Etiologia da doença renal com os casos e controles.

A Tabela 3 apresenta as características dos casos e controles, considerando a etiologia da insuficiência renal, os padrões radiológicos encontrados, agentes etiológicos e a realização de biópsia transbrônquica ou cirúrgica direcionada para o diagnóstico etiológico específico. As técnicas de identificação utilizadas para o diagnóstico etiológico específico envolveram a realização de biópsia transbrônquica (10), biópsia cirúrgica (11), teste em reação cadeia em polimerase PCR CMV (10), pesquisa direta de agentes (5), pesquisa de antígeno de parede celular (2), pesquisa de bacilo álcool ácido resistente (7), teste molecular para influenza (1), cultura de secreção ou espécimen pulmonar (11).

Tabela 3: Etiologia da insuficiência renal em casos e controle e características relacionadas ao acometimento pulmonar dos pacientes casos

Variáveis	GRUPOS	
	Caso (n=70)	Controle (n=127)
Etiologia da doença renal		
Glomerulopatia	7 (10%)	29(20,7)
Nefrite tubulo-intersticial	2(2,9%)	3(2,1%)
HAS	8(11,4%)	9(6,4%)
Nefropatia obstrutiva	2(2,9%)	0 (0,0%)
Re-transplante	9(12,9%)	6(4,3%)

Doença renal policística	6(8,6%)	4(2,9%)
DM	12(17,1%)	28(20%)
Indeterminada	23(32,9%)	47(33,6%)
Outras	1(1,4%)	
Rejeição Aguda	11(15,7%)	11 (7,9%)
Padrão Radiológico		
Vidro Fosco	35(50%)	
Nódulos	32(45,7%)	
Cavitação	7(10%)	
Consolidação	34(48,6%)	
Derrame pleural	11(15,7%)	
Diagnóstico etiológico		
Fungo	15(21,4%)	
Bacteriano	15(21,4%)	
Viral	11(15,7%)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7(10%)	
Não identificado	21(30%)	
Protozoário	1(1,4%)	
Biópsia		
Transbrônquica	10(14,3%)	
Cirúrgica	11(15,7%)	
Total	70(100%)	127(100%)
Legenda: CMV: citomegalovírus DM:diabetes mellitus HAS:hipertensão arterial sistêmica		

Tabela 4 : Agentes Etiológicos

Agente etiológico	Caso (n=70)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2(2,9%)
Bacilo gram negativo	2(2,9%)
Citomegalovirus	10(14,3%)
Cocos gram positivos isolados e aos pares	1(1,4%)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	3(4,3%)
<i>Eikenella corrodens</i>	1(1,4%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1(1,4%)
<i>Escherichia coli</i>	1(1,4%)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	5(7,1%)
Vírus Influenza	1(1,4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1(1,4%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Moraxella catarrhalis</i>	1(1,4%)
<i>Leishmania braziliensis</i>	1(1,4%)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	7(10%)
Não identificado	21(30%)
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	3(4,3%)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	2(2,9%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5(7,1%)
<i>Streptococcus agalactiae</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1(1,4%)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1(1,4%)
Total	70(100%)

DISCUSSÃO

Segundo o presente estudo, o uso de corticosteróide como estratégia de imunossupressão e a presença de bronquiectasias foram os fatores associados à infecções pulmonares em transplantados renais.

A amostra deste estudo uni-cêntrico caso – controle, foi composta por 70 casos e 127 controles, recrutados no período compreendido entre dezembro de 2017 a março de 2020. Os dois grupos foram submetidos a critérios de pareamento segundo variáveis demográficas e relacionadas ao período de pós-transplante, sendo homogêneos na análise comparativa, incluindo nesta análise a idade e o tempo médio de diálise em período pré-transplante.

Em relação às características gerais, observa-se em maior prevalência do sexo masculino em ambos os grupos, em consonância com a epidemiologia da doença renal crônica estágio V em metanálise nacional ⁽¹¹⁾. Em relação a etiologia da insuficiência renal a maioria dos pacientes tanto no grupo caso quanto controle apresentam a mesma como indeterminada. O diagnóstico é comumente feito tardiamente quando métodos mais precisos para a definição etiológica são incapazes de determinar a patologia principal. ⁽⁸⁻⁹⁾

Na análise relacionada a qualidade nutricional dos pacientes, estimada pelo IMC (índice de massa corpórea), houve diferença significativa entre os grupos com destaque para o menor peso no grupo caso. Estudos anteriores dedicados ao estudo do impacto negativo da subnutrição e infecção documentaram como consequência da mesma à potencial desordem imunológica com leucopenia e redução dos linfócitos CD4+ e anticorpos direcionados para opsonização de germes encapsulados ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Entretanto, diferente do relatado em populacionais gerais, essa variável não representou risco adicional a infecções (OR: 0,52 – IC: 0,27 a 0,98), ao contrário, demonstrou-se ser fator de proteção para infecção respiratória nesta amostra. Não houve, também, associação positiva entre o risco nutricional e a ocorrência de infecções respiratórias.

Entre o perfil dos pacientes transplantados, não houve diferença estatística entre os grupos, prevalecendo o perfil doador falecido. Em metanálise publicada anteriormente, esta característica destacou-se como fator independentemente associado à ocorrência de infecções pulmonares, principalmente quando havia a presença de tempo de isquemia prolongada do órgão.⁽¹²⁾ Nesse mesmo estudo, o tabagismo também se destacou, ainda que de forma não significativa ($p: 0,076$), com maior prevalência entre pacientes com infecções pulmonares.

No presente estudo, dentre todas as classes de imunossuppressores referidas, o uso de corticosteróide associou-se à ocorrência de infecções pulmonares. O uso de Ac antilinfócito não atingiu associação positiva com infecções pulmonares ($p = 0,056$). Nesta última situação, possivelmente o tamanho amostral do estudo tenha impedido a demonstração desta associação. De toda forma, o uso de anticorpos policlonais contra tecido linfóide humano em regime de pulsoterapia para rejeição aguda merece destaque devido à linfopenia e à redução de linfócitos no baço e timo.^(13, 14, 15, 16)

Os corticosteróides possuem inúmeros efeitos terapêuticos, parte deles ainda não compreendidos, e que envolvem bloqueio da expressão de genes responsáveis pela síntese de citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-alfa)^(14,15,16). Em linhas gerais, o uso de corticosteróides em transplantados renais pode associar-se a maior risco maior de complicações de natureza infecciosa. Na amostra estudada, foi documentado uma associação positiva entre o uso de corticosteróide e a ocorrência de infecções respiratórias (OR:4,4 IC: 1,3—15,4). O amplo intervalo de confiança identificado pode ser atribuído ao tamanho da amostra, entretanto, ressalta-se que se trata de população bastante peculiar, estudo unicêntrico, limitando o número de casos. Uma limitação do presente estudo é que não foi possível definir a dose média de corticosteróides utilizada pelos pacientes. O uso de doses mais baixas (2,5-5mg / dia) poderia reduzir os efeitos colaterais indesejáveis e simultaneamente não elevar o risco imunológico⁽¹⁷⁾.

Dentre as comorbidades avaliadas neste estudo, apenas bronquiectasias apresentaram associação com a ocorrência de infecção (OR:6,1 IC: 1,6--23,2). Navamente, ressalta-se que diante da amostra, o intervalo de confiança, se mostrou

de maior amplitude, relacionado ao tamanho da amostra estudada. Segundo as diretrizes mais recentes, bronquiectasias constituem doença respiratória crônica, com a síndrome clínica expressa por tosse, expectoração, infecções brônquicas e no perfil radiológico caracterizado por dilatação anormal e permanente dos brônquios. Há, portanto, doença estrutural pulmonar, com ciclos de reinfecções broncopulmonares como complicação principal, justificando-se a associação de risco entre bronquiectasias, imunossupressão e o maior risco de infecções respiratórias^(18,19). Na avaliação pré-transplante deve-se considerar, de acordo com os resultados desse estudo, a realização sistematizada da tomografia de tórax para diagnósticos de anormalidades estruturais como a bronquiectasia diante da sua potencial relação com infecções respiratórias e considerando a precariedade do radiograma de tórax no diagnóstico.

Na análise dos casos isoladamente, observou-se no parâmetro radiológico o predomínio da manifestação em vidro fosco em cerca de 50% dos pacientes. Esta alteração corresponde ao aumento da densidade do parênquima pulmonar permanecendo visíveis os contornos dos vasos e brônquios no interior da área acometida pela situação patológica. O diagnóstico diferencial é extenso, envolvendo profundo conhecimento dos antecedentes mórbidos do paciente e estado de imunossupressão, podendo-se alinhar intimamente a condições infecciosas^(20,21,23). Em relação a etiologia infecciosa, destaca-se a alta prevalência de agentes fúngicos isolados na amostra, totalizando 21,4% do total de pacientes. Outro agente de destaque é o citomegalovírus, como diagnóstico principal em 14,3% do total de pacientes. Esses achados reforçam a busca sistematizada etiológica exata para a melhor evolução clínica desse grupo de pacientes.

O presente estudo apresenta-se com limitações por se tratar de estudo unicêntrico, com representação principalmente na amostra total dos pacientes casos, além do perfil de estudo caso-controle, sujeito a vieses inerentes a aferição retrospectiva das variáveis preditoras.

CONCLUSÃO

No presente estudo envolvendo pacientes adultos transplantados renais, uso de corticosteróide e presença de bronquiectasias foram associados à ocorrência de infecções pulmonares nesses pacientes. Diferentemente de estudos prévios em população geral, baixo nível nutricional não foi relacionado a risco aumentado de infecções pulmonares nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, Campos Hde H, Sabbaga E. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):472-84.
2. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 1993;270(11):1339-43.
3. De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, Mazza E. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(4):411-9. doi: 10.1097/MCC.000000000000120.
4. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):598-607. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00646.x.
5. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20(4):401-9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x.
6. Guimarães LF, Halpern M, de Lemos AS, de Gouvêa EF, Gonçalves RT, da Rosa Santos MA, et al. Invasive Fungal Disease in Renal Transplant Recipients at a Brazilian Center: Local Epidemiology Matters. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2306-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.06.019.
7. Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S3-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02887.x.
8. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):ITC1-16. doi: 10.7326/AITC201506020.
9. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.

10. Schaible UE, Kaufmann SH. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med.* 2007;4(5):e115. doi: 10.1371/journal.pmed.0040115.
11. Solomons NW. Malnutrition and infection: an update. *Br J Nutr.* 2007;98 Suppl 1:S5-10. doi: 10.1017/S0007114507832879.
12. Taminato M, Fram D, Grothe C, Pereira RR, Belasco A, Barbosa D. Prevalência de infecção em transplante renal de doador vivo versus falecido: revisão sistemática e metanálise [Prevalence of infection in kidney transplantation from living versus deceased donor: systematic review and meta-analysis]. *Rev Esc Enferm USP.* 2015;49(3):509-14. doi: 10.1590/S0080-623420150000300020.
13. Manfro RC, Noronha IL, Silva Filho AP. *Manual de Transplante Renal*. 1.ed. São Paulo: Manole; 2004. 395 p. v. 1.
14. Chandraker A, Sayegh MH, Singh AK. *Core Concepts in Renal Transplantation*. 2. ed. Boston, MA: Springer; 2012. 242 p. v. 1.
15. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy.* 2004 Sep;24(9):1159-76. doi: 10.1592/phco.24.13.1159.38094
16. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2715-29. doi: 10.1056/NEJMra033540.
17. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S, Hauser IA, Walker RG, Grinyo J; FREEDOM Study Group. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(2):307-16. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02057.x.
18. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700629. doi: 10.1183/13993003.00629-2017.
19. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. *Thorax.* 2019;74(Suppl 1):1-69. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212463.
20. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, Kubo M, Ueda K, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol.* 2019;29(11):6089-99. doi: 10.1007/s00330-019-06235-3.
21. Reynolds JH, Banerjee AK. Imaging pneumonia in immunocompetent and immunocompromised individuals. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(3):194-201. doi: 10.1097/MCP.0b013e328351f953.
23. Giacomelli IL, Schuhmacher Neto R, Marchiori E, Pereira M, Hochhegger B. Chest X-ray and chest CT findings in patients diagnosed with pulmonary tuberculosis

following solid organ transplantation: a systematic review. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):161-6. doi: 10.1590/s1806-37562017000000459.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este foi o primeiro trabalho realizado com pacientes transplantados renais no principal centro transplantador de órgãos sólidos do Estado de Minas Gerais. Os pacientes transplantados renais são particularmente susceptíveis a infecções e neoplasias devido ao longo período de imunossupressão que são expostos para a manutenção da viabilidade do enxerto renal. (2, 44)

Dentre as infecções, destacam-se aquelas em trato respiratório inferior, com amplo potencial etiológico associado a riscos individuais. O estudo agregou informações relevantes para o melhor manejo dessas complicações em período pós-transplante.

Ressalta-se que todo o vínculo do paciente desde a etapa pré-operatória e a confecção do mesmo, se dá pelo Sistema Único de Saúde, ou seja, o estudo insere potencial de aplicabilidade dentro de uma realidade loco-regional com potencial de expansão a outros centros transplantadores.

Assim, entende-se que para minimizar o risco de infecções pulmonares em período pós-transplante renal, as etapas se iniciam ainda na fase ambulatorial, com a adequada seleção do receptor, identificação de riscos individuais (ex: baixo peso) e anormalidades estruturais do parênquima pulmonar com uso judicioso da tomografia de tórax de alta resolução. No protocolo da instituição, todos os pacientes, salvo contraindicações absolutas (ex: alergia) recebem profilaxia para infecção relacionada a *Pneumocystis jirovecii* durante três a seis meses com sulfametoxazol-trimetropim, podendo-se explicar em parte a baixa incidência detectada desse agente nesse estudo. A realização do teste tuberculínico ou IGRAs para a identificação de potenciais candidatos a tratamento para tuberculose latente não é sistematizada devido a carência e irregularidade do insumo necessário.

O estudo possui a principal limitação por se tratar de único centro e, portanto, com amostra limitada, porém, se destaca como o maior centro transplantador de Minas Gerais de órgãos sólidos, com amostra representativa de todas as regiões desse estado.

Diante de tal especificidade de abordagem, há a necessidade do desenvolvimento de protocolos específicos de abordagem dos pacientes transplantados renais com

manifestação respiratória e infiltrado pulmonar de origem infecciosa. A abordagem inicia-se ainda no seguimento ambulatorial, rastreando-se os fatores de risco individuais, reduzindo riscos de exposição, como a correção de dose de corticosteróide, manejo nutricional adequado e o reconhecimento pré-transplante renal de potenciais anormalidades estruturais parenquimatosas pulmonares. Na assistência direta ao paciente, é importante a busca sistematizada pelo diagnóstico de precisão etiológica, utilizando-se de biomarcadores, testes moleculares e em situações mais específicas de biópsia para identificação correta dos agentes infecciosos, principalmente em localidades onde há maior diversidade microbiológica oriunda de exposições e estado de imunossupressão.

Posteriormente, após a confecção do transplante, o cuidado principal é o correto manejo dos imunossupressores, identificando-se os riscos individuais mais elevados, além de instituição de medidas de quimioprofilaxia adequada.

Pacientes no período pós-transplante renal são particularmente susceptíveis a infecções por agentes incomuns como as micoses endêmicas. É importante o reconhecimento preciso dos agentes potencialmente envolvidos, integrando estudo sistematizado de avaliação clínica, inquérito demográfico e epidemiológico, avaliação radiológica através da tomografia de alta resolução e uso de biomarcadores associado a testes moleculares para o diagnóstico e tratamento adequados.

Portanto, na abordagem do paciente transplantado renal, devem-se alinhar cuidados em fase de pré e pós-transplante para mitigar o impacto de infecções do trato respiratório inferior. Na fase pré-transplante sugere-se dentre as ações de pré operatório já incorporadas em protocolos institucionais, a realização de tomografia de tórax para avaliação criteriosa do parênquima pulmonar, objetivando-se avaliar possíveis anormalidades estruturais, como bronquiectasias que se apresentou como associação positiva para infecções respiratórias neste estudo. Na fase pós-transplante atentar-se a dose de corticosteróide em uso, objetivando-se sempre reduzir a dose para redução de efeitos colaterais relacionadas a infecções respiratórias, documentado neste estudo e em publicações anteriores.

Na abordagem ao paciente transplantado renal sintomático respiratório, deve-se sistematizar a análise, considerando-se a realização da tomografia de tórax, à admissão para análise de parâmetros radiológicos e potencial correlação a agentes etiológicos. Na sequência, a análise deve envolver todo o parâmetro de imunossupressão prévia, para identificação de riscos individuais. A coleta de biomarcadores de infecção, associado a teste moleculares e antígenos de superfície quando possível, é atitude importante para identificação precisa de agentes patogênicos notadamente os vírus. Na evolução da avaliação, persistindo a dúvida diagnóstica etiológica, a coleta de material de vias aéreas, preferencialmente por fibrobroncospia é ideal, com coleta ampliada de marcadores e pesquisa direta de germes patogênicos. Concluindo-se, a biópsia cirúrgica é alternativa final para o diagnóstico diferencial em casos selecionados, em situações onde o diagnóstico definitivo ou provável não foi possível por medidas não invasivas.

Portanto, o estudo é singular no contexto regional, envolvendo população de pacientes transplantados renais com infecções respiratórias, e, com isso pretende-se melhorar a capacitação e reconhecimento precoce da população especialmente susceptível, inclusive em outros centros nacionais.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Medina-Pestana JO, Galante NZ, Tedesco-Silva H Jr, Harada KM, Garcia VD, Abbud-Filho M, Campos Hde H, Sabbaga E. Kidney transplantation in Brazil and its geographic disparity. *J Bras Nefrol.* 2011;33(4):472-84.
2. Cervera C, Fernández-Ruiz M, Valledor A, Linares L, Antón A, Ángeles Marcos M, et al. Epidemiology and risk factors for late infection in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2011;13(6):598-607. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00646.x.
3. Khardori, N. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Yearbook of Medicine.* 2010;96-97. doi:10.1016/s0084-3873(10)79681-4.
4. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant.* 2006;20(4):401-9. doi: 10.1111/j.1399-0012.2006.00519.x.
5. Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 4:S3-6. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02887.x.
6. Guimarães LF, Halpern M, de Lemos AS, de Gouvêa EF, Gonçalves RT, da Rosa Santos MA, et al. Invasive Fungal Disease in Renal Transplant Recipients at a Brazilian Center: Local Epidemiology Matters. *Transplant Proc.* 2016;48(7):2306-2309. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.06.019.
7. Wang X, Wang Y, Zhu Q, Guo G, Yuan H. Pulmonary infection in the renal transplant recipients: Analysis of the radiologic manifestations. *Radiol Infect Dis.* 2014;1(1):3-6. <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2014.10.001>.
8. Yu XY, Wang Y, Zhong H, Dou QL, Song YL, Wen H. Diagnostic value of serum procalcitonin in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc.* 2014;46(1):26-32. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.074.
9. Brownback KR, Thomas LA, Simpson SQ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(4):322-8. doi: 10.1097/QCO.0000000000000072.
10. Hospital Felício Rocho. Anuário Transplantes renais. 2020. (Banco de dados).
11. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 1993;270(11):1339-43.

12. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(6):1859-65. doi: 10.1681/ASN.2004121092.
13. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Multinational case-control study of risk factors for the development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(2):192-8. doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.016.
14. Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant*. 2012;2(4):51-68. doi: 10.5500/wjt.v2.i4.51.
15. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1159-76. doi: 10.1592/phco.24.13.1159.38094.
16. Alberú J, Urrea EM. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales [Immunosuppression for kidney transplant recipients: current strategies]. *Rev Invest Clin*. 2005;57(2):213-24.
17. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-79. doi: 10.1111/ajt.14208.
18. Splendiani G, Cipriani S, Tisone G, Iorio B, Condo S, Veja A, et al. Infectious Complications in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2005;37(6):2497-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.06.012>.
19. Megan K. Morales. Infections in Kidney and Pancreas Transplantation. In: Safdar AS. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*. New York USA: Springer; 2020. p.85-87. cap. 4.
20. Batista MV, Pierrotti LC, Abdala E, Clemente WT, Girão ES, Rosa DR, et al. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Trop Med Int Health*. 2011;16(9):1134-42. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02816.x.
21. Safdar AS, Armstrong DA. Cytomegalovirus. In: Safdar AS. *Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases*. New York USA: Springer; 2020. p. 611-42. cap. 37.
22. Romão Junior JE. Tuberculosis in renal transplant recipients: challenges in developing countries. *J Bras Nefrol*. 2014;36(4):425-7. doi: 10.5935/0101-2800.20140060.
23. Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel ELN. Prevalência de tuberculose em transplantados renais: revisão sistemática e meta-análise. *J. Bras. Nefrol*. [Internet]. 2013 [citado 2020 Set 16] ; 35(3): 206-13. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002013000300007&lng=en. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130033>.

24. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2058-70. doi: 10.2215/CJN.04410512.
25. Canet E, Osman D, Lambert J, Guitton C, Heng AE, Argaud L, et al. Acute respiratory failure in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Crit Care*. 2011;15(2):R91. doi: 10.1186/cc10091.
26. Guimarães LFA, Halpern M, Lemos AS, Gouvêa EF, Gonçalves RT, Rosa Santos MAA, et al. Invasive Fungal Disease in Renal Transplant Recipients at a Brazilian Center: Local Epidemiology Matters. *Transplantation Proceedings*. 2016;48(7): 2306-9. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.019>.
27. Hage CA, Azar MM, Bahr N, Loyd J, Wheat LJ. Histoplasmosis: Up-to-Date Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(5):729-45. doi: 10.1055/s-0035-1562899.
28. Assi M, Martin S, Wheat LJ, Hage C, Freifeld A, Avery R, et al. Histoplasmosis after solid organ transplant. *Clin Infect Dis*. 2013;57(11):1542-9. doi: 10.1093/cid/cit593.
29. Góes HF, Durães SM, Lima Cdos S, Souza MB, Vilar EA, Dalston MO. Paracoccidioidomycosis in a Renal Transplant Recipient. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58(1):10-2. doi: 10.1590/S1678-9946201658012.
30. Pontes AM, Borborema J, Correia CR, de Almeida WL, Maciel RF. A rare paracoccidioidomycosis diagnosis in a kidney transplant receptor: case report. *Transplant Proc*. 2015;47(4):1048-50. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.03.006.
31. Hakim H, Rao NN, Faull RJ, Coates PT. Nocardiosis presenting as a lung mass in a kidney transplant recipient. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20 Suppl 1:6-9. doi: 10.1111/nep.12420.
32. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al; Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis*. 2007;195(5):756-64. doi: 10.1086/511438.
33. Jiang T, Xue F, Zheng X, Yu H, Tao X, Xiao X, Liu S. Clinical data and CT findings of pulmonary infection caused by different pathogens after kidney transplantation. *Eur J Radiol*. 2012;81(6):1347-52. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.070.
34. Kunihiro Y, Tanaka N, Kawano R, Yujiri T, Kubo M, Ueda K, et al. Differential diagnosis of pulmonary infections in immunocompromised patients using high-resolution computed tomography. *Eur Radiol*. 2019;29(11):6089-99. doi: 10.1007/s00330-019-06235-3.
35. Fritzsche C, Riebold D, Fuehrer A, Mitzner A, Klammt S, Mueller-Hilke B, Reisinger EC. *Pneumocystis jirovecii* colonization among renal transplant recipients. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(5):382-7. doi: 10.1111/nep.12054.

36. ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). Registro Brasileiro de Transplantes – RBT. [Internet].2019;[citado 19 set 2020] Ano XXV (4):1-88. Disponível em:<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2019/RBT-2019-leitura.pdf>.
37. Abad CL, Razonable RR. Non-tuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: An update. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2016;4:1-8. doi: 10.1016/j.jctube.2016.04.001.
38. Mossad SB. Management of Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(3):xiii-xvii. doi: 10.1016/j.idc.2018.06.001.
39. Boucher HW, Mossad SB. Management of Infections in Solid Organ Transplant Recipients. 3. ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 763p. v.1.
40. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektasli AG, Aguado JM; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:89-101. doi: 10.1111/1469-0691.12641.
41. Krishnamoorthy S, Kumaresan N, Zumla A. Latent tuberculosis infection and renal transplantation - Diagnosis and management. *Int J Infect Dis*. 2019;80S:S73-S76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.049.
42. Giacomelli IL, Schuhmacher Neto R, Marchiori E, Pereira M, Hochhegger B. Achados de radiografia e de TC de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos e diagnosticados com tuberculose pulmonar: uma revisão sistemática. *J. bras. pneumol*. [Internet]. 2018 [citado 2020 Sep 16] ; 44(2): 161-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132018000200161&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37562017000000459>.
43. Maciel MMMD, Ceccato MDG, Carvalho WDS, Navarro PD, Farah KP, Miranda SS. Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):461-8. doi: 10.1590/S1806-37562017000000367.
44. Hoyo I, Linares L, Cervera C, Almela M, Marcos MA, Sanclemente G, Cofán F, Ricart MJ, Moreno A. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2938-40. doi: 10.1016/j.transproceed.2010.07.082.
45. Safdar AS, Miko BA, Pereira MR. Respiratory Tract Infections : Sinusitis, Bronchitis and Pneumonia. In: Safdar AS. Principles and Practice of Transplant Infectious Diseases. New York USA: Springer; 2020. p. 339-49. cap. 20.
46. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povia P, et al; Nine-i Investigators. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Med*. 2020;46(2):298-314. doi: 10.1007/s00134-019-05906-5.

47. Muller CIS, Muller NL. Tórax. 1st ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. 712 p. 1 v.

BIBLIOGRAFIA

Affara N, Shaarawy H. Study of the pattern of lower respiratory tract infection within the first year in renal transplant patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2015;64(3):749-53.

Brownback KR, Thomas LA, Simpson SQ. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(4):322-8. doi: 10.1097/QCO.0000000000000072.

Buonfrate D, Gobbi F, Bisoffi Z. Helminths in organ transplantation. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):581-2. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30270-0.

Chandraker A, Sayegh MH, Singh AK. *Core Concepts in Renal Transplantation.* 2. ed. Boston, MA: Springer; 2012. 242 p. v. 1.

De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, Mazza E. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(4):411-9. doi: 10.1097/MCC.000000000000120.

Dizdar OS, Ersoy A, Akalin H. Pneumonia after kidney transplant: incidence, risk factors, and mortality. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(3):205-11.

Dumea R, Siriopol D, Hogas S, Mititiuc I, Covic A. Procalcitonin: diagnostic value in systemic infections in chronic kidney disease or renal transplant patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(2):461-8. doi: 10.1007/s11255-013-0542-8.

Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2601-14. doi: 10.1056/NEJMra064928.

Fishman JA. Pneumocystis jiroveci. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):141-57. doi: 10.1055/s-0039-3399559.

Freitas TVS, Ono G, Corrêa L, Gomes PS, Galante NZ, Tedesco-Silva H et al. Manifestações clínicas e evolução da infecção pelo vírus da influenza A (H1N1) em receptores de transplante renal. *J. Bras. Nefrol.* [Internet]. 2011 [citado 2020 Set 16] ; 33(2): 136-41. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002011000200004&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000200004>.

Greene R. The radiology of pulmonary infection. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman

JA, et al. editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th. New York: McGraw-Hill; 2008. p.2017.

Gupta A, Bhowmik DM, Dogra PM, Mendonca S, Gupta A. Candida lung abscesses in a renal transplant recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(2):315-7.doi: 10.4103/1319-2442.109589.

Hage C, Kleiman MB, Wheat LJ. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):122-3; author reply 123-4. doi: 10.1086/649056.

John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect*. 2002;17(4):274-83. doi: 10.1053/srin.2002.36445.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-31. doi: 10.1097/TP.0000000000002191.

Longworth SA, Vinnard C, Lee I, Sims KD, Barton TD, Blumberg EA. Risk factors for nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: a case-control study. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(1):76-83. doi: 10.1111/tid.12170.

López-Medrano F, Cordero E, Gavaldá J, Cruzado JM, Marcos MÁ, Pérez-Romero P, et al. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(8):526.e1-526.e20. doi: 10.1016/j.eimc.2013.01.013.

Manfro RC, Noronha IL, Silva Filho AP. *Manual de Transplante Renal*. São Paulo: Manole; 2004. 395 p. v. 1.

Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cad. saúde colet*. [Internet]. 2017 [citado 2020 Set 16]; 25(3): 379-88. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300379&lng=en.<http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>.

Marques S, Carmo R, Ferreira I, Bustorff M, Sampaio S, Pestana M. Cryptococcosis in Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2016;48(7):2289-93. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.06.006.

Martin-Gandul C, Stampf S, Héquet D, Mueller NJ, Cusini A, van Delden C, et al; Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Preventive Strategies Against Cytomegalovirus and Incidence of α -Herpesvirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Nationwide Cohort Study. *Am J Transplant*. 2017;17(7):1813-22.doi: 10.1111/ajt.14192.

Munoz P, Alvarez P, de Ory F, Pozo F, Rivera M, Bouza E. Incidence and clinical characteristics of Kaposi sarcoma after solid organ transplantation in Spain: importance of seroconversion against HHV-8. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):293-304. doi: 10.1097/00005792-200207000-00005.

Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.

Poe RH, Wahl GW, Qazi R, Kallay MC, Utell MJ, Morrow GR. Predictors of mortality in the immunocompromised patient with pulmonary infiltrates. *Arch Intern Med*. 1986;146(7):1304-8.

Raño A, Agustí C, Jimenez P, Angrill J, Benito N, Danés C, et al. Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001 ;56(5):379-87. doi: 10.1136/thorax.56.5.379.

Reis-Santos B, Gomes T, Horta BL, Maciel ELN. Prevalência de tuberculose em transplantados renais: revisão sistemática e meta-análise. *J. Bras. Nefrol.* [Internet]. 2013 [citado 2020 Sep. 16] ; 35(3): 206-213. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002013000300007&lng=en. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130033>.

Romão Junior JE. Tuberculosis in renal transplant recipients: challenges in developing countries. *J Bras Nefrol*. 2014 Oct-Dec;36(4):425-7.doi: 10.5935/0101-2800.20140060.

Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-41.

Tepeoglu M, Erinanc H, Ozdemir H, Turan H, Moray G, Haberal M. Pulmonary coccidioidomycosis after a renal transplant in a nonendemic region. *Exp Clin Transplant*. 2014 ;12(1):71-3. doi: 10.6002/ect.2012.0254.

Wilmes D, Coche E, Rodriguez-Villalobos H, Kanaan N. Bacterial pneumonia in kidney transplant recipients. *Respir Med*. 2018;137:89-94. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.022.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, Leonardo Meira de Faria – do Hospital Felício Rocho, estou convidando _____, a participar de um estudo intitulado " **Fatores preditivos para infecções pulmonares em pacientes transplantados renais Estudo caso-controle**",

Este trabalho pretende caracterizar o perfil dos pacientes transplantados renais internados por infecções pulmonares. O Hospital Felício Rocho sendo serviço de referência estadual em transplante renal tem o potencial para agregar informações na literatura brasileira sobre a epidemiologia das infecções pulmonares nos transplantados renais.

a) O objetivo desta pesquisa é conhecer nosso público de pacientes transplantados renais, traçar um plano de atendimento a fim de melhorar o cuidado médico oferecido.

b) Caso você participe da pesquisa, será necessário assinar o TCLE permitindo que possamos coletar os dados constados em seu prontuário, as descrições de procedimentos e resultados de exames a que o participante será submetido durante a internação. Garantindo seu anonimato e privacidade.

c) Todo o anonimato será assegurado durante a confecção do presente estudo, pelo pesquisador responsável, restringindo a apuração das informações para fins epidemiológicos do próprio estudo.

d) Os benefícios esperados com essa pesquisa são tornar o diagnóstico e o tratamento mais precoces, reduzindo assim a morbidade e mortalidade da infecção pulmonar. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

e) O pesquisador Leonardo Meira de Faria responsável por este estudo poderá ser localizado no [Hospital Felício Rocho sala da Medicina Interna no 1º andar, Avenida Contorno, 9530, Barro Preto, Belo Horizonte/MG, e 3514-7000], no horário de 08 horas às 18 horas para esclarecer eventuais dúvidas que você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

f) A sua participação neste estudo é voluntária e se não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu atendimento e tratamento está garantido e não será interrompido caso o desista de participar.

g) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas, como orientador da pesquisa, médico e autoridade sanitária. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida sua confidencialidade.

h) As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

i) Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Hospital Felício Rocho, pelo telefone 35147685, 35147626, Av. do Contorno, 9530 - Barro Preto (6º andar).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

Assinatura do Participante

Leonardo Meira de Faria / pesquisador responsável e aplicador do TCLE

APÊNDICE B – Coleta de dados

Identificação		
Sexo:		Idade:
Doador:	falecido	vivo-relacionado
Profissão:		
Residência / região do Estado de Minas Gerais:		

Transplante (data):
Índice de massa corporal:
Tempo de diálise pré-transplante:
Antibioticoprofilaxia pós-transplante: Sim (sem sim, citar) Não
Infecções pulmonares anteriores pós-transplante:
Teste tuberculínico (pré-transplante): Sim Não
Diabetes mellitus: Sim Não
Tabagismo prévio ou atual:

<p>Doença pulmonar prévia: (marcar)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DPOC: - doença pulmonar parenquimatosa difusa fibrosante: - asma: - bronquiectasias: - hipertensão arterial pulmonar

Co-morbidades

HAS

Dislipidemia

Insuficiência cardíaca

Doença Arterial Coronariana

Infecção urinária de repetição

Neoplasia ativa ou pregressa

Etiologia da Doença Renal:

- glomerulopatia

-HAS

- doença renal policística

- nefrite túbulo-intersticial

- nefropatia obstrutiva

- DM

-Amiloidose

- re-transplante

- indeterminada

Regime de Imunossupressão:

- tacrolimus + micofenolato + prednisona
- tacrolimus + sirolimus + prednisona
- sirolimus+ micofenolato + prednisona
- micofenolato + prednisona
- sirolimus + prednisona
- sirolimus + micofenolato

Classes dos Imunossupressores:

Inibidores da calcineurina:

Inibidores da m-Tor:

Agentes antiproliferativos:

Corticosteróides:

Infecção CMV: : Sim Não

Pulsoterapia com Metilprednisolona : Sim Não

Pulsoterapia com Ac antilinfócitos : Sim Não

Creatinina sérica à época da infecção:

Rejeição aguda?: Sim Não

Tempo de diagnóstico infecção após Transplante

- < 6 meses
- entre 6 e 12 meses
- > 12 meses

Admissão em terapia intensiva: : Sim Não

Ventilação mecânica invasiva: Sim Não

Descrição do perfil radiológico predominante:

Gasometria arterial:

Dosagem sérica de imunossupressores : Sirolimus Tacrolimus

Antibioticoterapia utilizada:

Diálise pós infecção: Sim Não

Síntese do perfil laboratorial:

PCR – admissão

Lavado broncoalveolar:

Descrição da biópsia realizada:

Transbrônquica:

Cirúrgica:

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP (Comitê de Ética em Pesquisa)

HOSPITAL FELÍCIO
ROCHO/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Fatores preditivos para infecções pulmonares em pacientes transplantados renais. Estudo caso-controle

Pesquisador: LEONARDO MEIRA DE FARIA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88306218.5.0000.5125

Instituição Proponente: Hospital Felício Rocho/MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.704.792

Apresentação do Projeto:

Com o desenvolvimento da Política Nacional de Transplantes, houve um expressivo aumento do número de pacientes submetidos a essa modalidade terapêutica. O Hospital Felício Rocho se destaca dentro nesse cenário, confeccionando cerca de 100 -110 transplantes / ano, entre doadores falecidos e vivos-relacionados. Porém dentro do contexto da imunossupressão necessária para manter a integridade do enxerto, advém possibilidades de infecções de natureza etiológica diversa, destacando-se nesse âmbito, as manifestações respiratórias. A literatura nacional é escassa no tocante epidemiológico, e, principalmente a relação de marcadores epidemiológicos, laboratoriais e radiológicos e potencial de relação a desfechos durante a internação. O presente trabalho se trata de estudo tipo caso-controle, desenvolvido em centro de referência de transplante no estado de Minas Gerais. Serão coletados dados epidemiológicos, radiológicos e marcadores laboratoriais para desenvolvimento de metodologia estatística de análise e sua possível relação ou não com desfechos durante a internação hospitalar.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Caracterizar / compreender o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes transplantados renais internados por infecções pulmonares em hospital terciário de alta complexidade do Estado de Minas Gerais.

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530
Bairro: Barro Preto **CEP:** 30.110-934
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 **Fax:** (31)3514-7626 **E-mail:** cep@feliciorocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 2.704.792

Objetivo Secundário:

Identificação de marcadores laboratoriais / radiológicos associados a morbi-mortalidade em pacientes pós transplante renal com infiltrado pulmonar agudo de etiologia infecciosa. Identificar entre a população crescente de transplantados renais, sub-grupos específicos com risco aumentado para infecções pulmonares para implementação de estratégias preventivas individualizadas. Desenvolver uma proposta final de abordagem sistematizada ao transplantado renal com infiltrado pulmonar agudo em hospital terciário de alta complexidade

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Existem riscos mínimos de exposição do paciente, sendo minimizados pelo anonimato. A coleta de laboratorial não implicará riscos ou custos adicionais, devido a demanda da mesma para fins diagnósticos específicos relacionados a própria internação do paciente.

Os resultados da análise do trabalho se tornarão públicos, independente se favoráveis ou não diante dos objetivos iniciais.

Todos os indivíduos considerados- caso serão submetidos a tratamento padrão para a respectiva etiologia infecciosa identificada conforme preceitos da literatura vigente, sendo acompanhados até o desfecho do caso

Benefícios:

O Hospital Felício Rocho sendo serviço de referência estadual em transplante renal, com toda a população assistida nesta linha de tratamento agregada ao SUS.

Este estudo tem o potencial para agregar informações na literatura brasileira sobre a epidemiologia das infecções pulmonares nos transplantados renais, além de coleta de marcadores e sua análise em relação as manifestações clínicas e desfechos diretos ou indiretos.

A perspectiva é de prontamente conhecendo nosso público-alvo, traçar um plano de atendimento a fim de maximizar o cuidado médico oferecido, com uma abordagem sistematizada ao paciente transplantado renal com infiltrado pulmonar agudo em hospital terciário de alta complexidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo unicêntrico, em hospital de referência de transplante renal do estado de Minas Gerais (Hospital Felício Rocho), localizado em Belo Horizonte.

O projeto propõe uma avaliação acerca de características de indivíduos transplantados renais que desenvolvem manifestações infecciosas pulmonares relacionadas tipicamente com a imunossupressão prolongada. Identificando-se o perfil populacional ou fatores ligados diretamente ao desenvolvimento das infecções respiratórias, sustenta-se um plano com caráter

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530
 Bairro: Barro Preto CEP: 30.110-934
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3514-7626 Fax: (31)3514-7626 E-mail: cep@feliciorocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 2.704.792

preventivo e individualizado no pré e pós transplante.

Pretende-se também identificar alguma relação positiva entre determinador marcador nesta população e desfechos (tempo de internação, internação em CTI, ventilação mecânica, óbito, além de complicações diretas e indiretas).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Encontram-se adequados

Recomendações:

recomenda-se pela aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

recomenda-se pela aprovação

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1117011.pdf	20/04/2018 00:28:26		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	20/04/2018 00:27:38	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODECONSENTIMENTOLIVRESCILARECIDO.docx	18/04/2018 15:47:27	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito
Outros	termocompromissodedadosdearquivo.pdf	18/04/2018 15:45:53	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito
Outros	CurriculoLattesRicardodeAmorimCorrea.pdf	18/04/2018 15:45:24	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito
Outros	CurriculoLattesLeonardoMeiradeFaria.pdf	18/04/2018 15:45:08	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaocomprometimentopesquisador.pdf	18/04/2018 15:44:42	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodeinfraestruturaeautorizacaoclinica.pdf	18/04/2018 15:44:25	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodepesquisa.docx	18/04/2018 15:44:10	LEONARDO MEIRA DE FARIA	Aceito

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530

Bairro: Barro Preto

CEP: 30.110-934

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3514-7626

Fax: (31)3514-7626

E-mail: cep@feliciocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO
ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 2.704.792

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 11 de Junho de 2018

Assinado por:
Selme Silqueira de Matos
(Coordenador)

ANEXO B - Carta de aprovação da Câmara Departamental – Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina da UFMG



PARECER CLM-108-18

PARECER SOBRE PROJETO DE PESQUISA

I) Identificação:

Título: "Fatores preditivos para infecções pulmonares em pacientes transplantados renais – um estudo caso-controle"

Pesquisadores Responsáveis:

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa (coordenador)

Prof. Vandack de Alencar Nobre Jr

Mestrando Dr Leonardo Meira de Faria – PPG Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Recebido para análise em: 21/11/2018

Reunião da Câmara em: 05/12/2018

II) Documentos enviados e analisados (Sistema SisPq)

- Protocolo de Pesquisa, modelo CONEP, composto de 21 páginas (incluindo TCLE).
- Carta de encaminhamento à Câmara Departamental do CLM.
- Parecer Consubstanciado do CEP do Hospital Felício Rocho – parecer nº 2.704.792
- *Curriculum vitae* dos pesquisadores na Plataforma *Lattes*.

III) Sumário do Projeto:

Trata-se de estudo caso-controle, unicêntrico, que visa avaliar as associações entre os dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais apresentados por pacientes transplantados renais e o acometimento respiratório, observado em período pós-transplante precoce ou tardio (após o primeiro ano do procedimento). Os pacientes participantes serão avaliados com respeito às características daqueles que desenvolvem

manifestações de infecções pulmonares relacionadas tipicamente com a imunossupressão prolongada. Pretende-se também identificar alguma relação positiva entre determinados marcadores nesta população e desfechos (tempo de internação, internação em CTI, ventilação mecânica, óbito, além de complicações diretas e indiretas). Identificando-se o perfil populacional ou fatores ligados diretamente ao desenvolvimento das infecções respiratórias sustenta-se um plano com caráter preventivo e individualizado no pré e pós-transplante. O estudo será desenvolvido no Hospital Felício Rocho – HFR, hospital de referência de transplante renal em Minas Gerais, realizando mais de 100 transplantes renais ao ano.

IV) Métodos:

Propõe-se um estudo de caso-controle, em indivíduos adultos de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos, transplantados renais ou duplo pâncreas-rim. A proporção entre casos e controles será de 2:1; serão pareados por sexo, faixa etária (18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 anos), tipo de transplante (rim ou pâncreas-rim) e tipo de doador (doadores vivos ou falecidos). A amostra será de conveniência no período do estudo entre dezembro de 2017 e março de 2020, estimando-se inicialmente 300 participantes, divididos em 100 casos e 200 controles. Serão incluídos pacientes transplantados renais adultos, igual ou maior de 18 anos, internados em hospital de referência com suspeita de acometimento infeccioso respiratório: um ou mais dos achados (febre, $Tax > 38^{\circ}C$, ou hipotermia, $Tax < 36^{\circ}C$, tosse aguda, expectoração purulenta, desconforto torácico, dispneia, associado à consolidação pulmonar nova de natureza infecciosa, documentada por tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax e/ou testes microbiológicos positivos). O TCAR será apresentado e assinado. Para inclusão de casos será considerada manifestação radiológica a presença de opacificações pulmonares novas demonstradas pela TCAR do tórax. Serão submetidos à investigação microbiológica ampla, de acordo com a especificidade de cada caso (marcadores séricos, lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica ou cirúrgica) habitualmente realizada na assistência a estes pacientes. Os controles serão selecionados entre aqueles pacientes transplantados renais com características clínicas e epidemiológicas semelhantes aos casos, porém sem manifestação respiratória ou opacidade pulmonar em até 3 meses em relação ao caso, selecionados em ambiente ambulatorial. Os dados obtidos serão organizados em banco de dados utilizando o programa Epiinfo e analisados de forma estatística adequada. Os custos do estudo envolvem questões de revisão bibliográfica e cópias, estimado em R\$1.500,00 que serão arcados pelo pesquisador responsável. Os custos relacionados à assistência (exames e procedimentos) desta população já estão previstos em protocolos no hospital de referência.

V) Mérito:

Considerando a escassez deste tipo de estudo nas publicações científicas brasileiras e em outras regiões da América Latina, este estudo quer caracterizar a prevalência e a incidência de complicações infecciosas pulmonares nos pacientes transplantados renais nos diferentes períodos após o transplante renal

e que são atendidos em hospital terciário de alta complexidade em nosso meio. Serão avaliados os perfis epidemiológicos e se há associação entre eventos infecciosos e características intrínsecas da população transplantada. Pretende-se secundariamente estabelecer um protocolo de abordagem sistematizada ao transplantado renal com opacidade pulmonar aguda em hospital terciário de alta complexidade e sugerir a adoção de estratégias preventivas cabíveis segundo os resultados do estudo. O estudo é relevante, envolve equipe profissional de excelência, com espírito abnegado e científico e ainda estimula novas estratégias na abordagem dos pacientes transplantados renais. A metodologia não envolve custos adicionais à Instituição. O TCLE tem linguagem adequada e contempla todas as recomendações.

Parecer: Pela Aprovação do Projeto.

PARECER APROVADO PELA CÂMARA DEPARTAMENTAL EM 05/12/2018


Profa. Valéria Maria Augusto
Chefe do Departamento de Clínica Médica
Insc. UFMG: 84603 SIAPE: 321673