

SÔNIA REGINA PÉREZ EVANGELISTA DANTAS

**INFECÇÕES HOSPITALARES BACTERIANAS EM
ADULTOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UNICAMP**

CAMPINAS

2005

SÔNIA REGINA PÉREZ EVANGELISTA DANTAS

**INFECÇÕES HOSPITALARES BACTERIANAS EM
ADULTOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL
DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UNICAMP**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica, área de
concentração em Ciências Básicas*

Orientadora: Profa. Dra. Maria Luíza Moretti

CAMPINAS

2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

D235i Dantas, Sônia Regina Pérez Evangelista
Infecções hospitalares bacterianas em adultos receptores de
transplante renal do Hospital das Clínicas - UNICAMP. / Sônia
Regina Pérez Evangelista Dantas. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

Orientador : Maria Luiza Moretti
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Transplantes de órgãos, tecidos, etc. 2. Infecções urinárias. I.
Moretti, Maria Luiza. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(Slp/fcm)

AGRADECIMENTOS

À Deus, que nos ensina que é necessário fazer coisas habituais da vida com extraordinário amor e que uma pequena ação feita com amor, é mais importante que grandes ações feitas para a glória pessoal.

Ao meu marido Venâncio e nossos filhos Lucas e Juliana, que me realizam no amor, na convivência e nos desafios da vida.

Aos meus pais Arlindo e Maria, que não mediram esforços para me dar o melhor de si próprios, alicerçar valores e educar.

Aos meus familiares, minha irmã Mônica, cunhados, sogros e sobrinhos, que nos ensinam a grandeza da diversidade no amor familiar.

À Dra. Maria Luiza, que admiro como modelo de dinamismo e profissionalismo desde o início de minha vida profissional, agradeço pelos ensinamentos, orientação e companheirismo nas várias etapas de minha vida.

Aos amigos da CCIH – Renata, Mirtes, Lisete, Plínio, Luís Gustavo, Mariana e Roseli, que são apoio e incentivo nessa jornada.

Aos amigos do Laboratório de Biologia Molecular, em especial ao Rogério e Márcia, que muito contribuíram para este trabalho.

À todos meus queridos amigos, de maneira especial à minha amiga Silvia, companheira de todas as horas e mão amiga sempre presente...

O meu carinho e sinceros agradecimentos...

“A finalidade de todas as nossas obras é o amor.

Este é o fim; é para alcançá-lo que corremos,

é por ele que corremos; uma vez chegados,

é nele que repousaremos.”

Santo Agostinho

	PÁG.
RESUMO.....	<i>xxxi</i>
ABSTRACT.....	<i>xxxv</i>
1- INTRODUÇÃO.....	39
1.1- Aspectos históricos dos transplantes.....	41
1.2- Aspectos clínicos e cirúrgicos dos transplantes renais.....	44
1.3- Infecções em receptores de transplante renal.....	49
1.4- Patogênese das infecções por enterobactérias.....	54
1.5- Aspectos epidemiológicos da colonização por bactérias multidroga-resistentes.....	56
1.6- Aspectos epidemiológicos da vigilância de infecções endêmicas e epidêmicas.....	59
2- OBJETIVOS.....	63
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	67
3.1- Local do estudo.....	69
3.2- População do estudo.....	69
3.3- Desenho do estudo.....	69
3.4- Critérios de seleção dos pacientes do estudo.....	70
3.5- Critérios de seleção para receptores de rim no HC-Unicamp.....	70
3.6- Critérios de seleção para doadores de rim no HC-Unicamp.....	70
3.7- Monitorização clínico-laboratorial de receptores de rim no HC-Unicamp.....	70

3.8- Protocolos de imunossupressão para receptores renais da disciplina de nefrologia do HC – Unicamp.....	71
3.9- Coleta de dados.....	71
3.9.1- Dados demográficos do receptor.....	71
3.9.2- Dados demográficos do doador cadáver.....	72
3.9.3- Doença de base, comorbidades e infecções prévias.....	72
3.9.4- Tratamentos dialíticos prévios ao transplante.....	72
3.9.5- Dados do transplante.....	73
3.9.6- Complicações pós-transplante.....	73
3.9.7- Procedimentos de risco para infecção hospitalar.....	74
3.9.8- Condições de saída.....	74
3.10- Conceitos e critérios diagnósticos de infecções hospitalares.....	74
3.11- Medidas de frequência de infecções hospitalares.....	75
3.12- Análise clínica e epidemiológica das infecções cirúrgicas.....	77
3.13- Análise clínica e epidemiológica das infecções do trato urinário....	77
3.14- Exames microbiológicos e tipagem molecular.....	78
3.15- Critérios de comparação dos isolados bacterianos.....	80
3.16- Metodologia estatística.....	81
3.17- Aspectos éticos.....	82
4- RESULTADOS.....	83
4.1- População estudada.....	85
4.2- Procedimentos de risco para infecção hospitalar.....	88
4.3- Infecções hospitalares bacterianas pós-transplante.....	93
4.4- Análise dos fatores de risco para infecções da ferida cirúrgica.....	95

4.5- Análise dos fatores de risco para infecção urinária.....	97
4.6- Análise dos fatores de risco para infecção urinária por <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes.....	101
4.7- Análise do perfil epidemiológico dos <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes.....	103
4.8- Análise molecular dos isolados de <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes.....	107
5- DISCUSSÃO.....	113
6- CONCLUSÕES.....	127
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	131
8- ANEXOS.....	149
9- APÊNDICE.....	181

LISTA DE ABREVIATURAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Ac	anticorpos
ASA	"American Society of Anesthesiology"
AZA	azatioprina
CDC	"Centers for Disease Control"
CIM	concentração inibitória mínima
CMV	citomegalovírus
CSA	ciclosporina
CVC	cateter vascular central
DNA	ácido desoxirribonucléico
FK506	tacrolimus
HBV	vírus da hepatite B
HCV	vírus da hepatite C
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HLA	antígenos leucocitários humanos
HTLV	vírus T-linfotrópicos humanos
IFC	infecção da ferida cirúrgica
IH	infecção hospitalar
IRIC	índice de risco de infecção cirúrgica
ITU	infecção do trato urinário
MDR	multidroga-resistente
MHC	complexo maior de histocompatibilidade

MIC	“minimal inhibitory concentration”
MMF	micofenolato mofetil
NNISS	"National Nosocomial Infections Study Surveillance"
OKT3	Anticorpo monoclonal anti CD3
PCR	"polymerase chain reaction"
PFGE	"pulsed field gel electrophoresis"
PRA	anticorpos reativos contra painel
PRED	prednisona
RAD	everolimus
RAPA	rapamicina
RCP	reatividade contra painel
RR	risco relativo
SSI	“surgical site infection”
SNT	Sistema Nacional de Transplantes
SVD	sondagem vesical de demora
TGI	trato gastrointestinal
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	transaminase glutâmico-pirúvica
TX	transplante
UTI	"urinary tract infections"
VEB	Epstein-Baar vírus

	PÁG.
Tabela 1- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com características demográficas, clínicas e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	87
Tabela 2- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com os tratamentos de imunossupressão e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	90
Tabela 3- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com a ocorrência e duração dos procedimentos de risco e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	91
Tabela 4- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com os procedimentos de risco para infecção da ferida operatória e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	92
Tabela 5- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com as complicações pós-transplante e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	93
Tabela 6- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com a localização topográfica da infecção e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	94

Tabela 7-	Distribuição dos 163 receptores de rim de acordo com o cirurgião e a incidência de infecção cirúrgica associada ao cirurgião – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	95
Tabela 8-	Distribuição das infecções de ferida cirúrgica em 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	96
Tabela 9-	Distribuição de 94 microrganismos isolados de infecções hospitalares em receptores de transplante renal de acordo com a localização topográfica das infecções hospitalares e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	98
Tabela 10-	Distribuição das infecções urinárias em 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	99
Tabela 11-	Regressão logística multivariada dos fatores de risco para infecção urinária entre 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	101
Tabela 12-	Distribuição das infecções urinárias por <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes em 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	102

Tabela 13-	Características dos 18 receptores renais infectados por <i>E. cloacae</i> multidroga- resistentes - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	104
Tabela 14-	Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de 18 isolados de <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes em receptores renais - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	105
Tabela 15-	Características dos 9 isolados de <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes em urina de acordo com o receptor e perfil de sensibilidade.....	108
Tabela 16-	Características dos 6 isolados de <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes em urina de 4 pacientes não transplantados da unidade de Nefrologia acordo com a data de isolamento.....	109

	PÁG.
Figura 1- Transplantes renais no HC-UNICAMP de acordo com a origem do órgão, de 1984 a 2002.....	44
Figura 2- Etiologia e períodos de risco das infecções pós transplante renal.....	50
Figura 3- Análise por PFGE dos 9 isolados de <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes em urina de 6 receptores renais.....	107
Figura 4- Dendrograma dos 9 isolados de <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes em urina de 6 receptores renais.....	108
Figura 5- Análise por PFGE dos 6 isolados de <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes em urina de 4 pacientes não transplantados da unidade de Nefrologia.....	110

	<i>PÁG.</i>
Gráfico 1- Distribuição dos 18 receptores com infecção por <i>E. cloacae</i> multidroga-resistentes de acordo com a data de isolamento do agente e o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos isolados - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.....	106

RESUMO

OBJETIVOS: Determinar a incidência de infecções hospitalares em receptores adultos de transplante renal de acordo com a origem do enxerto e estudar os fatores de risco associados com a ocorrência de infecções urinárias e de ferida cirúrgica, na unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas- Unicamp.

MÉTODOS: No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001 foi realizado um estudo prospectivo de coorte para determinação dos fatores de risco para aquisição de infecções hospitalares do trato urinário (ITU) e da ferida cirúrgica pós-transplante renal, onde foram comparados receptores com e sem infecção. Também foi realizado um estudo do perfil genômico das cepas de *Enterobacter cloacae* multidroga-resistentes, encontrados como agentes etiológicos de maior incidência em urina desta população.

RESULTADOS: Foram estudados 163 receptores de rim durante a hospitalização, 98 (60,1%) do sexo masculino e 65 (39,9%) do feminino. Cento e dez (67,5%) dos receptores eram de enxertos de doadores cadáveres e 53 (32,5%) de doadores vivos relacionados. Infecção hospitalar de origem bacteriana ocorreu em 89 (54,6%) receptores, sendo 21 (39,6%) de doador vivo e 68 (61,8%) de doador cadáver ($p=0,019$). Vinte e nove (17,8%) receptores tiveram dois ou mais episódios de infecção durante a hospitalização. Foram diagnosticados 121 episódios de infecção hospitalar bacteriana, 82 (67,8%) ITU, 1 (0,8%) pielonefrite, 10 (8,3%) pneumonias, 18 (14,9%) da ferida cirúrgica, 7 (5,8%) primária da corrente sanguínea, 1 (0,8%) sanguínea relacionada ao cateter vascular central de curta permanência e 2 (1,6%) outras infecções. Na análise multivariada dos fatores de risco para infecção urinária a regressão logística demonstrou que a infecção urinária foi relacionada com a duração de uso de cateter vesical prévio à infecção ($OR=1,5$ [IC95%=1,1; 1,9]), tempo de internação antes da infecção ($p=0,0002$; $OR=0,9$ [IC95%=0,8; 0,9]), enxerto de doador cadáver ($p=0,006$; $OR=6,6$ [IC95%=2,2;19,5]) e troca do esquema imunossupressor de manutenção ($p=0,0001$; $OR=17,0$ [IC95%=4,0;71,5]). Na análise univariada dos fatores de risco para infecção cirúrgica a troca do tratamento de imunossupressão de manutenção e o cirurgião estiveram relacionados com a aquisição desta infecção. Seis diferentes perfis de DNA de *Enterobacter cloacae* multidroga-resistentes foram identificados em urina de 6 receptores renais e foi documentado um caso de contaminação cruzada.

CONCLUSÕES: A ITU é a infecção hospitalar de maior incidência pós-transplante renal com significativa diferença entre receptores de doador vivo ou cadáver. A ocorrência de ITU nos primeiros dias após o transplante sugere que a manipulação do trato urinário durante a cirurgia pode ser causa de contaminação e infecção nesta população.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the incidence of nosocomial infections in renal transplant recipients as well as the risk factors associated with urinary tract infections (UTI) and surgical sites of infection (SSI) in patients hospitalized in the University hospital of the State University of Campinas, São Paulo, Brazil.

METHODS: A prospective cohort study was done from January 2000 through December 2001, to determine the rate of bacterial nosocomial infections in renal transplant recipients. The patients were divided into two groups according to the origin of the allograft, namely deceased or living related donors. The strains of *Enterobacter cloacae*, the most prevalent multidrug-resistant bacteria isolated from UTI, were determined based on genomic analysis using pulsed-field gel electrophoresis (PFGE).

RESULTS: One hundred and sixty-three patients who received renal transplants were reviewed during hospitalization. In 110 (67.5%) renal transplants, the kidneys were from deceased donors and in 53 (32.5%) they were from living related donors. The median of length hospitalization was 12 days (range, 9 to 75 days) for transplants from living related donors and 26 days (range, 2 to 98 days) for transplants from deceased donors ($P<0.0001$). Twenty-one (39.6%) recipients of kidneys from living related donors and 68 (61.8%) recipients of kidneys from deceased donors had bacterial nosocomial infections episodes ($P=0.019$). The post-transplant nosocomial infections diagnosed during hospitalization included UTI (44.8%), SSI (11%), pneumonia (6.1%), bloodstream catheter-related infections (0.6%) and others (1.3%). Multivariate analysis showed that the risk factors for UTI included a kidney from deceased donor recipient, substitution of the initial immunosuppressive regimen, the duration of urinary bladder catheterization and the length of hospitalization before the infection. The median delay until the diagnosis of UTI in patients with an indwelling urinary catheter was five days (ranging from 3 to 35 days). Substitution of the initial protocol of the post-transplant immunosuppressive regimen and of the surgeon was also associated with SSI. Six *E. cloacae* strains with multiple resistance to antibiotics were identified in UTI and hospital dissemination was documented.

CONCLUSIONS: UTI was the single most important type of hospital infection in renal transplant patients, with a significant difference in the incidence of UTI between recipients of living related donors and those who received a kidney from deceased donors. The high incidence of UTI in the early post-transplant period suggested that manipulation of the urinary tract during surgery may be an important cause of UTI.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aspectos históricos dos transplantes

Os transplantes (TX) de órgãos, que hoje representam uma realidade terapêutica para insuficiências crônicas de órgãos, há milênios são parte da Mitologia da Medicina, onde aparecem como símbolos de milagres e cura de diversos tipos de doenças. Na História da Medicina Chinesa, o cirurgião Pien Chi'ao (400 anos a.C.) é citado como o responsável pela troca de órgãos entre dois irmãos. Na Idade Média, tornou-se célebre a lenda dos Santos Cosme e Damião, que realizaram o transplante da perna de um gladiador morto em um sacristão romano (BOLLINGER e STICKEL, 1986; LEITE, 2000; PEREIRA, 2000).

Nos séculos XV e XVI começam a ser descritos os primeiros transplantes em pessoas e animais. Entretanto, a maioria relatava tentativas fracassadas, principalmente por problemas técnico-cirúrgicos e complicações infecciosas. No final do século XIX, com o início da implantação dos princípios básicos da cirurgia moderna e novas técnicas de anastomose vascular, é que começam a surgir os primeiros relatos de transplantes bem sucedidos. Em 1890, o cirurgião Mac Ewen, em Glasgow, Escócia, realizou com êxito o primeiro transplante ósseo em uma criança de 3 anos. Em 1902, os cirurgiões Ullman, De Castello e Carrel, trabalhando independentemente, realizaram os primeiros auto e alotransplantes em diferentes espécies animais, desenvolvendo técnicas de suturas vasculares com fios e agulhas finas (BOLLINGER e STICKEL, 1986; KAHAN e TRONCOSO, 1998).

Em 1933 foi realizado o primeiro transplante renal em humanos, pelo cirurgião ucraniano Yu Yu Voronoy, porém sem sucesso. Em 1947, Hume, um cirurgião de Boston, Estados Unidos, realizou com sucesso o primeiro transplante renal de doador cadáver. No início da década de 50, cirurgiões americanos e franceses, como Hume, Kuss, Sevelle e Dubost, realizaram com sucesso transplantes renais alogênicos em humanos. Em 1952, Dausset, em Paris, França, descobre os antígenos de histocompatibilidade e Joseph Murray, em Boston (1954), realizou o primeiro transplante renal isogênico com sucesso. Com o desenvolvimento de uma droga antimitótica, a 6-mercaptopurina (1960), houve melhora da rejeição dos enxertos e posteriormente, a azatioprina (AZA), (derivada da 6-mercaptopurina) foi utilizada com bons resultados, dando início à Era moderna dos transplantes. Com a adição de esteróides à azatioprina (1963), fica estabelecido o padrão de

imunossupressão de órgãos sólidos. Neste mesmo ano, Starzl, em Denver, Estados Unidos, foi o primeiro a realizar um transplante de fígado e, em 1967, Kelly, em Minneapolis, Estados Unidos, o primeiro transplante de pâncreas. Também em 1967, o cirurgião Christian Barnard, na Cidade do Cabo, África do Sul, foi o responsável pelo primeiro transplante de coração. No Brasil, o primeiro transplante renal foi realizado em 1965, em São Paulo, pelos cirurgiões Pedro Abdala e Alberto Gentile e o primeiro cirurgião a realizar um transplante de coração foi Euriclides de Jesus Zerbini, em 1968 (BARKER et al., 1986; GARCIA, 2000; LEITE, 2000; PEREIRA, 2000).

O aprimoramento da técnica cirúrgica, a introdução de novos medicamentos imunossupressores, a descoberta da compatibilidade imunológica, o aparecimento de soluções de preservação de órgãos, a evolução dos protocolos de profilaxia e terapia antimicrobiana e tantos outros avanços tecnológicos de diagnóstico e tratamento na área da saúde, têm contribuído para o aumento crescente da sobrevida de pacientes transplantados (PESTANA, SILVA-FILHO, MELARAGNO, 2004).

O primeiro programa de transplante renal na América do Sul foi implantado em 1965, pelo Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto foi o responsável pela realização do primeiro transplante renal de doador cadáver, em 1967 (GARCIA, 2000; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2003).

Em 19 de dezembro de 1986 foi criada na cidade de São Paulo, a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, com o objetivo de auxiliar nas legislações e agilizar a realização dos transplantes no país. Apenas em 1988 a Constituição Brasileira, em seu artigo 199, proibiu expressamente o comércio de órgãos e tecidos do corpo humano. Em 1991, o Conselho Federal de Medicina regulamentou o diagnóstico de morte encefálica para pessoas com idade superior a dois anos (Resolução nº 1.346/91). Em 1992 e 1993, a Lei nº 8.489 e o Decreto Presidencial nº 879 respectivamente, revogaram a Lei nº 5.479/68. Em 1997 foi promulgada a Lei nº 9.434, revogando a de 1992, que estabelece os novos parâmetros legais para os transplantes no Brasil. Neste mesmo ano é regulamentado o Sistema Nacional de Transplantes (SNT), que tem como componentes

principais a Coordenação Nacional, as Centrais de Captação, Notificação e Distribuição de Órgãos, regionais e estaduais e os estabelecimentos de saúde onde são realizados os transplantes. O SNT tem por atribuição o desenvolvimento do processo de captação e distribuição de tecidos, órgãos e partes retiradas do corpo humano para finalidades terapêuticas e transplantes (GARCIA, 2000; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2003).

A portaria GM/MS nº 3.407 de 05/08/1998, estabelece a obrigatoriedade de que todo serviço de diálise do país inscreva seus pacientes, no prazo de 30 dias após o início do tratamento, no cadastro técnico da Central de Transplantes com jurisdição na sua localidade ou na Secretaria Estadual de Saúde (LEITE, 2000). Estima-se que no Brasil existam em torno de 47.000 pacientes em diálise e que aproximadamente 50% destes estejam em fila de espera para transplante renal (COELHO, 2004; PESTANA, SILVA-FILHO, MELARAGNO, 2004; SESSO, 2004).

Os critérios de classificação para transplantes renais determinados pela Central de Transplantes do estado de São Paulo são: compatibilidade HLA, idade, tempo decorrido desde a entrada na lista única de transplantes e indicação de transplante combinado de rins e pâncreas. Os critérios de exclusão são: amostra sorológica fora do prazo de validade e incompatibilidade sangüínea do sistema ABO entre doador e receptor (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2003).

No Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC - UNICAMP) os primeiros transplantes renais começaram a ser realizados em 1984 e em 1992 foi implantado o serviço de Organização e Procura de Órgãos da instituição. Até o final do ano 2002 já haviam sido realizados 1091 transplantes renais - pediátricos e adultos, com uma média de 80 transplantes por ano, sendo cerca de 70% receptores de doador cadáver (FIGURA 1) (ANUÁRIO ESTATÍSTICO DE TRANSPLANTE RENAL HC - UNICAMP, 1984 - 2002).

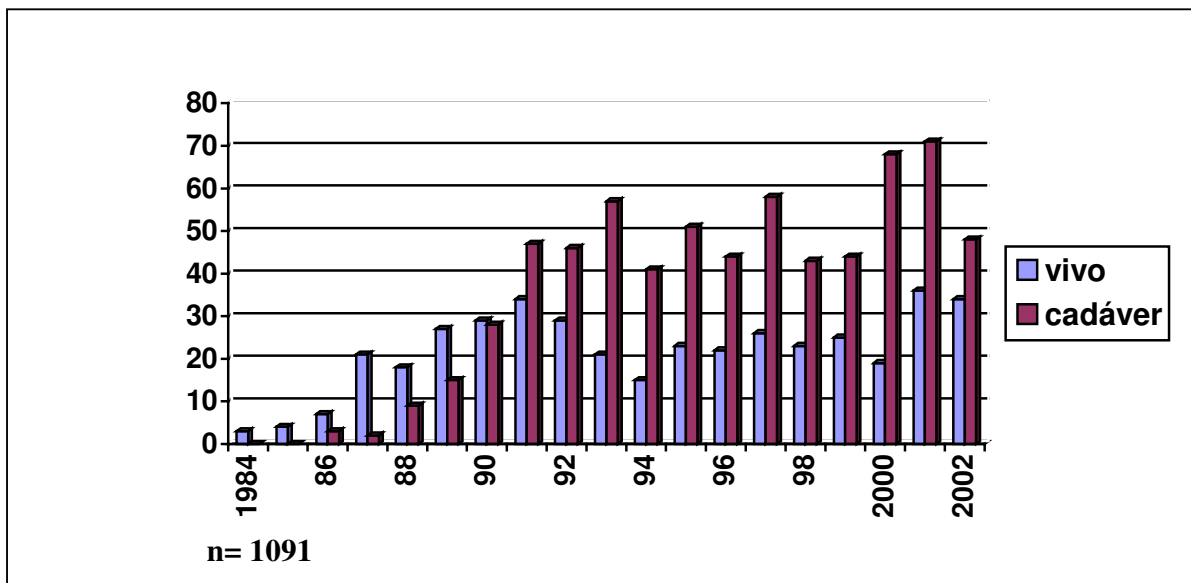


Figura 1- Transplantes renais no HC-UNICAMP de acordo com a origem do órgão, de 1984 a 2002.

1.2- Aspectos clínicos e cirúrgicos dos transplantes renais

Estima-se que 500 mil pessoas desenvolvam insuficiência renal crônica anualmente em todo o mundo e que sejam necessários aproximadamente 60 transplantes renais por milhão de população por ano (GARCIA, 2000). Estes transplantes representam uma opção terapêutica de sobrevida e reabilitação para este enorme contingente de indivíduos, além de ser uma alternativa social de baixo custo, quando comparados aos tratamentos de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal), uma vez que a grande maioria dos receptores são pessoas dependentes de programas dialíticos (EVANS e KITZMANN, 1998; GARCIA, 2000).

A principal distinção entre um transplante renal e outras cirurgias do mesmo porte, é a necessidade da utilização de um órgão proveniente de um doador vivo ou cadáver.

A demanda de doadores cadáveres é insuficiente na grande maioria dos países, e um dos principais fatores impeditivos deste tipo de doação é o fato de que em menos de 10% dos casos de óbitos hospitalares consegue-se o diagnóstico de morte encefálica, definida como ausência irreversível das funções encefálicas – incluindo hemisférios e tronco encefálico, condição essencial para a remoção do órgão (DANTAS FILHO et al., 1996; VAN DER WERF et al., 1998; GARCIA, 2000).

O doador vivo, normalmente possui algum grau de parentesco com o receptor e é selecionado através de exames de compatibilidade ABO/Rh, tipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA A, B, DR) e provas cruzadas através de cultura mista de linfócitos. Após os exames imunológicos são realizados exames clínicos e laboratoriais para avaliação da função renal, condições gerais do organismo e detecção de doenças contagiosas de risco para o receptor. Posteriormente o doador é submetido a um estudo anatômico do trato urinário (urografia excretora, aortografia ou arteriografia renal seletiva bilateral), com o objetivo de diagnosticar variações anatômicas da irrigação renal (MAZZALI e ALVES-FILHO, 1997; KASISKE, 1998; MAGALHÃES et al., 2000; SALOMÃO FILHO et al., 2000; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2003).

Para seleção do doador cadáver é necessário o diagnóstico de morte encefálica, tipagem ABO/Rh e prova cruzada com linfócitos T e B, em receptores selecionados a partir do grau de compatibilidade HLA. Os fatores impeditivos destes transplantes são complicações infecciosas sistêmicas, neoplasias generalizadas, choque prolongado com possibilidade de comprometimento da função renal e infecções ativas ou latentes que incluem testes sorológicos para vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e 2 (HIV 1 e 2), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (HBV), sífilis, vírus T-linfotrópicos humanos tipo I e II (HTLV I / II), *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* (CMV) e Epstein-Barr (VEB). (KASISKE, 1998; VAN DER WERF et al., 1998; MAGALHÃES et al., 2000; SALOMÃO FILHO et al., 2000; SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2003). Enxertos de doadores soropositivos para HIV1 ou HIV2 são contra-indicados para

transplante. Para HBV e HCV é controverso e, para CMV, *T. gondii* e VEB não há contra-indicação (PATEL e PAYA, 1997).

A compatibilidade imunogenética entre doador e receptor está diretamente relacionada com a sobrevida do enxerto (VALENTE e ALEXANDER, 1998; NASCIMENTO, 2000). Os exames utilizados para avaliação imunogenética pré-transplante são a tipagem HLA e a prova cruzada para linfócitos. A semelhança HLA entre doador e receptor é classificada de acordo com a recombinação gênica em: HLA I – haplótipos idênticos; HLA II – haplótipos parcialmente idênticos e HLA III – haplótipos distintos (VALENTE e ALEXANDER, 1998; NASCIMENTO, 2000).

O grau de reatividade contra painel de linfócitos (PRA) é utilizado como exame de rotina dos pacientes que estão na lista de espera do transplante, visando avaliar periodicamente (a cada 3 meses) os anticorpos anti-HLA, com o objetivo de orientar a terapia imunossupressora. A classificação do painel de reatividade de acordo com a concentração de anticorpos é: reatividade normal (<10%), reatividade baixa (<20%), reatividade média (<50%), reatividade alta (<80%) e reatividade muito alta (>80%) (NASCIMENTO, 2000).

O procedimento cirúrgico do transplante renal compreende a nefrectomia e dissecação do pedículo, artérias e veias renais do doador, perfusão do enxerto e implante do órgão no receptor. A conservação adequada do enxerto é de extrema importância para o sucesso do transplante (ODLAND, 1998; SALOMÃO FILHO et al., 2000). Desde sua retirada do doador até o implante no receptor, há dois períodos de isquemia: quente e fria.

A isquemia quente tem início com o bloqueio da perfusão sangüínea do órgão do doador *in situ* até o resfriamento do mesmo pela solução de conservação. A isquemia fria compreende o período de conservação *ex vivo* do órgão que foi retirado, desde o final da perfusão da solução de conservação até a anastomose vascular e o restabelecimento do fluxo sangüíneo no receptor. Durante este processo há possibilidade de complicações denominadas lesões de isquemia-reperfusão (KASISKE, 1998; ODLAND, 1998; VAN DER WERF et al., 1998; MAGALHÃES et al., 2000; SALOMÃO FILHO et al., 2000).

A solução de Collins é a mais utilizada para a conservação de rins e permite uma utilização segura por períodos de 30 a 40 horas. O local de implante do enxerto é geralmente a fossa ilíaca direita quando o rim doado é o esquerdo, sendo o contrário no caso de doação do rim direito. A anastomose da artéria renal é normalmente realizada na artéria hipogástrica do receptor e a veia do enxerto é anastomosada em posição término-lateral com a veia ilíaca. A parede lateral da bexiga é dissecada para permitir o reimplante ureteral e em alguns procedimentos são utilizados drenos no espaço peri-vesical e implantes ureterais (KASISKE, 1998; VAN DER WERF et al., 1998; MAGALHÃES et al., 2000).

Nas primeiras horas de pós-operatório é freqüente a instabilidade hemodinâmica e necessidade de reposição parenteral de líquidos, por esta razão, nas primeiras 24h a maioria dos receptores permanecem em unidades de terapia intensiva. Não é recomendado que os receptores permaneçam com cateterização vesical de demora por períodos superiores à 7 dias. Protocolos de imunossupressão e hidratação têm início no pré-operatório e de profilaxia antibacteriana cirúrgica no intra-operatório (ODLAND, 1998; SALOMÃO FILHO et al., 2000).

No pós-operatório há possibilidade de três situações clínicas quanto à função do enxerto: diurese imediata, com redução do nível de metabólitos; débito urinário normal, mas sem adequada excreção de metabólitos; anúria ou oligúria, seguida de diurese e excreção de produtos nitrogenados. As condutas clínicas são específicas à cada situação e envolvem estudos diagnósticos da disfunção do enxerto, como exame de imagem por radionucleotídeo, ultra-sonografia com Doppler ou biópsia renal (SALOMÃO FILHO et al., 2000).

As complicações não infecciosas mais freqüentes após o transplante renal são a necrose tubular aguda, complicações cirúrgicas e rejeição. A necrose tubular aguda é de maior incidência em enxertos de doador cadáver e está associada às condições hemodinâmicas do doador, ao tempo de isquemia fria do enxerto e ao grau de sensibilização do receptor. As complicações cirúrgicas mais freqüentes são as fístulas urinárias, trombose vascular e coleções peri-renais como hematomas ou linfocele (ALMOND et al., 1993; PESTANA, SILVA-FILHO, MELARAGNO, 2004).

A rejeição hiperaguda é a que ocorre em minutos ou poucas horas após o desclampe vascular em consequência da presença prévia de anticorpos citotóxicos contra os antígenos HLA ou da incompatibilidade ABO. A rejeição acelerada ocorre entre o primeiro e quarto dia pós-operatório e caracteriza-se com piora súbita da função renal acompanhado de vasculite necrotizante, que denota componente humoral. A rejeição aguda ocorre mais frequentemente nos primeiros três meses após o transplante. O diagnóstico da rejeição aguda baseia-se na diminuição da diurese, febre, aumento da pressão arterial e ganho de peso, associados a aumento da creatinina sérica e quadro histológico com infiltrado linfoplasmocitário intersticial. A rejeição crônica pode ocorrer a qualquer momento desde a primeira semana após o transplante e é caracterizada pelo lento e progressivo aumento de creatinina, proteinúria e hipertensão arterial com quadro histopatológico de fibrose intersticial, atrofia tubular associada ou não a progressiva obliteração do lúmen vascular e glomerulosclerose (PESTANA, SILVA-FILHO, MELARAGNO, 2004).

Os protocolos de imunossupressão são utilizados com o objetivo de prevenir a rejeição aguda e crônica, mas podem aumentar os riscos de efeitos adversos e infecções (PATEL e PAYA, 1997; KAHAN e TRONCOSO, 1998; SIA e PAYA, 1998). A terapêutica imunossupressora para transplantes inter-vivos têm início um ou dois dias antes da cirurgia e para os receptores de órgãos de cadáver, imediatamente antes do ato operatório (VALENTE e ALEXANDER, 1998; LIMA e COSTA, 2000; NASCIMENTO, 2000).

Os principais medicamentos imunossupressores podem ser divididos em medicamentos de indução, manutenção ou resgate. Os medicamentos de indução são: metilprednisolona, Zenapax ou Simulect (Ac anti CD25) ou anticorpos monoclonais anti CD3 (OKT3). Os medicamentos de manutenção são: medicamentos com ação anti proliferativa (azatioprina – AZA e micofenolato mofetil - MMF), mediadores de interleucina 2 (ciclosporina – CSA e Tacrolimus) ou os inibidores de receptor de IL2 (Rapamicina e Everolimus). Os medicamentos de resgate são o OKT3 ou metilprednisolona (FIRST, 1998; LIMA e COSTA, 2000).

Os corticoesteróides podem ser utilizados em doses anti-inflamatórias ou imunossupressoras e são os medicamentos de escolha para o tratamento da rejeição aguda. Como imunossupressores, eles inibem a ativação e proliferação de linfócitos-T, inibem a ativação de linfócitos-B imaturos, com repercussão mínima na resposta mediada por anticorpos, mas responsável por uma profunda diminuição na resposta mediada por células, alterando os sintomas e sinais clínicos e retardando o diagnóstico de infecções. Os medicamentos mais utilizados são a prednisona, prednisolona e a metilprednisolona (FIRST, 1998; LIMA e COSTA, 2000).

1.3- Infecções em receptores de transplante renal

Desde o início dos transplantes, as complicações infecciosas sempre foram uma das maiores preocupações destes procedimentos. Na primeira década da Era dos Transplantes (anos 60), aproximadamente 70% dos receptores desenvolviam sérias complicações infecciosas, com mortalidade atribuível de 11 a 40% dos casos (SIA e PAYA, 1998). Estudos mais recentes mostram uma redução significativa das complicações infecciosas, com índices de 15 a 44% e taxa de mortalidade inferior a 5% (RUBIN et al., 1981; TOLKOFF-RUBIN e RUBIN, 1992; MARMOL et al., 1996; SIA e PAYA, 1998).

Diversos fatores contribuíram para a redução dos índices de complicações infecciosas em receptores renais, tais como: o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas, alterações e melhorias nas terapias imunossupressoras, uso de profilaxia antimicrobiana, melhores subsídios diagnósticos e meios efetivos de prevenção e tratamento para diversos tipos de infecção (MARTIN, 1996; PATEL e PAYA, 1997; SIA e PAYA, 1998).

Os riscos de infecção em receptores de transplante renal são determinados basicamente por dois fatores: exposições passadas ou recentes a agentes infecciosos e nível de imunossupressão antes e depois do transplante (PATEL e PAYA, 1997; SIA e PAYA, 1998; SCHMIDT e OBERBAUER, 1999). As fontes de agentes infecciosos são microrganismos endógenos do receptor, do próprio enxerto ou do meio ambiente.

A clássica seqüência temporal da ocorrência de complicações infecciosas pós-transplante renal é dividida em: primeiro mês após o transplante, de 2 a 6 meses e após 6 meses. A FIGURA 2 mostra os principais agentes etiológicos das infecções pós-transplante renal nas diferentes fases de manifestação das doenças (RUBIN et al., 1981; FISHMAN e RUBIN, 1998; KUSNE e KRYSTOFIAK, 1998; RESENDE e OLIVEIRA, 2000).

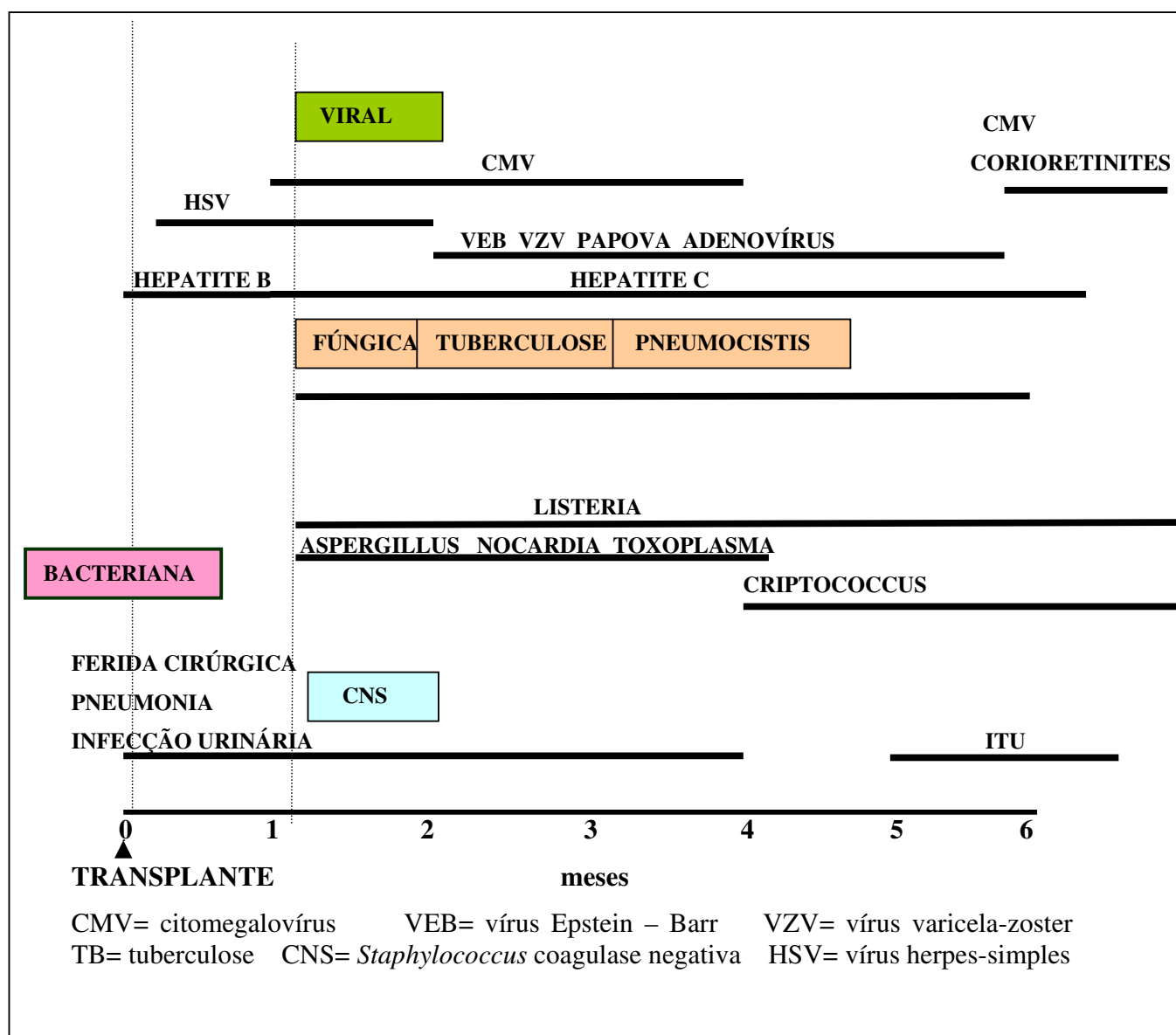


Figura 2- Etiologia e períodos de risco das infecções pós transplante renal (adaptado de RUBIN et al., 1981).

As infecções em receptores renais diagnosticadas no primeiro mês após o transplante são semelhantes às que ocorrem nos demais pacientes em pós-operatório sem uso de imunossupressores e caracterizam-se pelas infecções bacterianas e fúngicas da ferida operatória, pneumonia, infecção urinária e sangüínea (RUBIN et al., 1981; TOLKOFF-RUBIN e RUBIN, 1992; MARMOL et al., 1996; MARTIN, 1996; PATEL e PAYA, 1997; COCKERILL III, 1998; KUSNE e KRYSTOFIAK, 1998; SIA e PAYA, 1998; SCHMIDT e OBERBAUER, 1999). As infecções da ferida cirúrgica (IFC) são freqüentemente causadas por *Staphylococcus* spp ou uropatógenos e podem ocorrer no local da incisão, no próprio rim transplantado ou espaço ao redor deste. As IFC por *Staphylococcus* spp tendem a ser superficiais, de manifestação rápida (média de 18 dias do pós operatório) e sem complicações (RUBIN et al., 1981; ENGELHARD e GELLER, 1998). Entretanto, as causadas por bacilos Gram-negativos normalmente ocorrem mais tardiamente (média 28 dias), são profundas e freqüentemente estão associadas a complicações como bacteriemia, perda do órgão e morte (RUBIN et al., 1981; WALKER, 1998).

A técnica cirúrgica é o mais importante fator na prevenção deste tipo de infecção e o uso correto de profilaxia cirúrgica antimicrobiana pode reduzir a incidência de IFC (MANGRAN et al., 1999). Os fatores de risco associados são: nível de creatinina plasmática no ato operatório, infecção urinária, diabetes, hematoma ou fístula pós operatória (RUBIN et al., 1981; LOBO et al., 1982, PATEL e PAYA, 1997).

A incidência de infecções bacterianas do trato urinário em receptores de transplante renal varia de 35 a 79% podendo manifestar-se após alta hospitalar em 28 a mais de 90% dos casos (MARMOL et al., 1996; PATEL e PAYA, 1997; SIA e PAYA, 1998). Os agentes etiológicos são semelhantes aos que ocorrem nas demais ITUs hospitalares: *P. aeruginosa* e demais bactérias Gram-negativas entéricas, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus* spp e fungos (RENOULT et al., 1994; SIA e PAYA, 1998).

As ITUs hospitalares tendem a ser de maior gravidade e estão mais associadas a complicações como pielonefrite, bacteriemia e aumento da morbidade e mortalidade atribuível (MARTIN, 1996). A cateterização do trato urinário e a duração de uso do cateter são apontados como os fatores de maior risco para esta infecção, associados ao local de

inserção do cateter (uretral, supra-púbico ou renal), tipo de matéria prima do cateter (látex, téflon ou silicone), tipo de sistema de drenagem da urina (aberto ou fechado), sexo feminino, uso de antimicrobiano e cateteres ureterais (LAPCHIK et al., 1992; STAMM, 1992; GARIBALDI, 1993; STAMM e HOOTON, 1993; RENOULT et al., 1994, MELCHOR e GRACIDA, 1996, PATEL e PAYA, 1997). As ITUs podem ocorrer em circunstâncias endêmicas ou epidêmicas e podem ser fonte de disseminação de infecções cruzadas entre pacientes (MARTIN, 1996).

As pneumonias bacterianas ocorrem com maior frequência no primeiro mês pós-transplante e normalmente estão associadas à hospitalização. As pneumonias causadas por CMV, *Pneumocystis jiroveci*, fungos, *Nocardia* e *Legionella* normalmente são mais tardias e estão associadas a duração da imunossupressão (MARTIN, 1996; TOLLEMAR, 1998).

As infecções relacionadas ao uso de cateteres vasculares centrais (CVC) podem ocorrer no local de inserção do cateter ou ter repercussão sistêmica, com complicações como trombose séptica, endocardite ou osteomielite (MERMEL et al., 2001). Os receptores de transplante renal sem fístula artério-venosa e que necessitam de hemodiálise pós- transplante, tornam-se mais susceptíveis a estas infecções (PEARSON, 1996). As bactérias Gram-positivas são os agentes etiológicos de maior incidência e as principais medidas de prevenção são a inserção e manutenção asséptica do cateter e remoção precoce do dispositivo (MARTIN, 1996; PEARSON, 1996).

As terapias de imunossupressão são fundamentais para a prevenção da rejeição do órgão e em receptores renais objetiva o controle das subpopulações de linfócitos T, que reconhecem os antígenos HLA de histocompatibilidade do órgão transplantado, evitando a sua ativação e proliferação. Este tratamento promove a destruição dos linfócitos e inibição das linfocinas liberadas por estes linfócitos ativados. No entanto, os medicamentos atualmente utilizados são inespecíficos e acabam inibindo subpopulações de linfócitos responsáveis principalmente pela imunidade celular, tornando o receptor susceptível às complicações infecciosas para patógenos intracelulares (*Toxoplasma gondii* e HSV) e neoplasias (AMOS e SANFILIPPO, 1986; BARKER et al., 1986; MARTIN, 1996; PATEL e PAYA, 1997).

Anormalidades metabólicas (desnutrição protéica, uremia, hiperglicemia), descontinuidade na barreira cutâneo-mucosa, dispositivos invasivos (cateteres vasculares e vesicais, entubação oro-traqueal e outros) e a presença de infecções virais imunomoduladoras (CMV, VEB, HIV, HBV ou HCV) são fatores adicionais que acentuam o nível de imunossupressão e consequentemente com o aumento do risco de aquisição de infecções durante e após a hospitalização.

No período de 2 a 6 meses pós-transplante, a imunossupressão pode predispor ao desenvolvimento de infecções oportunistas causadas por CMV, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Listeria monocytogenes* e *Aspergillus* spp. Após este período as complicações infecciosas tornam-se menos freqüentes e caracterizam-se pela exposição a agentes presentes na comunidade, tais como *H. influenza* e *S. pneumoniae* ou pela reativação de infecções virais crônicas adquiridas antes do transplante, tais como a hepatite, CMV, corioretinites ou VEB (RUBIN et al., 1981; MARTIN, 1996; PATEL e PAYA, 1997; SIA e PAYA, 1998).

As infecções do enxerto estão relacionadas a agentes etiológicos que podem estar no rim, sangue ou demais fluídos corporais do doador e que podem ser transmitidos ao receptor susceptível. Estas infecções podem ser virais (HIV, HBV, HCV e CMV), bacterianas (*Pseudomonas aeruginosa*) ou fúngicas (*Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*) (RUBIN et al., 1981, MARTIN, 1996; PATEL e PAYA, 1997; DE PAUW et al., 1998; SIA e PAYA, 1998; STANDAERT e DUMMER, 1998).

O CMV é o mais importante microrganismo das infecções virais desta população e sua transmissão pode ocorrer através do transplante do enxerto de um doador infectado ou através da transfusão de produtos sangüíneos com este agente (PATEL e PAYA, 1997). A reativação viral é a causa mais freqüente de infecção ativa por CMV e o comprometimento do sistema de defesa orgânico é um dos principais fatores de risco em receptores renais (COSTA et al., 1999).

Após 6 meses do transplante os receptores que não desenvolvem rejeição aguda ou crônica, normalmente já estão recebendo uma menor carga de imunossupressores e por esta razão as infecções tendem a ser semelhantes às da população geral. Neste período

entretanto, podem surgir infecções crônicas e progressivas por vírus da hepatite B e C, CMV ou papilomavírus, além de certos tipos de neoplasias (RUBIN et al., 1981; MARTIN, 1996; PATEL e PAYA, 1997; SIA e PAYA, 1998; RESENDE e OLIVEIRA, 2000).

Os princípios clínicos para o controle das infecções oportunistas em receptores renais são: medidas preventivas de contaminação do paciente, diagnóstico e tratamento precoce das infecções e uso de profilático de antimicrobianos, principalmente para as infecções da ferida cirúrgica e trato urinário (TOLKOFF-RUBIN e RUBIN, 1992). Entretanto, o uso inadequado dos antimicrobianos aumenta a incidência de colonização e/ou infecção por bactérias multidroga-resistentes (WEINSTEIN, 1992; JARVIS, 1996; CALIL et al., 2001).

1.4- Patogênese das infecções por enterobactérias

As infecções por bactérias Gram-negativas são uma importante causa de mortalidade em transplantes de órgãos sólidos e as enterobactérias são os principais agentes etiológicos de infecções urinárias, da ferida cirúrgica, pneumonia, sepsis e peritonite nesta população (WALKER, 1998).

A família *Enterobacteriaceae* compreende um vasto número de bacilos Gram-negativos não esporulados cujos reservatórios são o solo, a água, plantas e o trato gastrointestinal de humanos e animais. As *Enterobacteriaceae* compreendem 80% ou mais de todos os Gam-negativos de importância clínica e são bactérias anaeróbias facultativas, fermentadoras de açúcares, oxidase negativas e redutoras de nitrato a nitrito. Incluem espécies móveis e imóveis, sendo que as primeiras possuem flagelo peritríquio. Muitas espécies possuem fímbrias que auxiliam na aderência às superfícies de membranas mucosas e o *pilus* sexual especializado que auxilia na transferência de informações genéticas entre as células, que muitas vezes inclui resistência antimicrobiana (JANDA e ABBOTT, 1998).

Estes microrganismos são responsáveis por aproximadamente 30% das infecções hospitalares (HARIHARAN e WEINSTEIN, 1996) e são isolados principalmente como agentes etiológicos de infecções sangüíneas, do trato urinário, da ferida operatória e de pneumonias (WEINSTEIN, 1992; BRASIL, 2000).

A patogênese das infecções por enterobactérias é multifatorial e está relacionada com os fatores específicos de cada espécie de microrganismo (presença de cápsula, capacidade de adesão, fatores de virulência e mecanismos de resistência); com os fatores relacionados ao hospedeiro (doença, idade, anomalias anatômicas e outros) e com os dispositivos diagnósticos e terapêuticos invasivos, que servem de facilitadores da colonização e infecção (HARIHARAN e WEINSTEIN, 1996; JANDA e ABBOTT, 1998).

A flora endógena do trato gastrointestinal (TGI) é fonte comum de enterobactérias, que podem ser encontradas na orofaringe de aproximadamente 18% dos indivíduos normais e em até 60% de alcoolistas. No ambiente hospitalar, estes microrganismos podem aumentar o número de colônias colonizantes tanto pela pressão seletiva dos antimicrobianos quanto pelo tempo de hospitalização. Estas bactérias também podem contaminar materiais e equipamentos como umidificadores, água destilada e soluções de infusão parenteral que servem de reservatório para a contaminação do paciente (JANDA e ABBOTT, 1998).

A contaminação exógena pode ocorrer através das mãos do pessoal da assistência, pelo contato com materiais e equipamentos contaminados ou quebra de técnicas assépticas (HARIHARAN e WEINSTEIN, 1996; HARBARTH et al., 2000).

As enterobactérias de maior incidência como agentes etiológicos de infecção urinária são a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp e *P. mirabilis*. Os riscos destas infecções estão mais relacionados ao hospedeiro e ao dispositivo invasivo de drenagem de diurese do que ao microrganismo. Sexo feminino, tipo de drenagem de urina, duração da cateterização, obstruções do trato urinário e descuidos com o sistema de drenagem são apontados como os principais fatores de risco para estas infecções. Estima-se que 70% dos casos de bacteriúria em mulher com cateter vesical ocorrem pela migração periuretral de enterobactérias que colonizam o períneo. Em homens cateterizados a contaminação mais freqüente ocorre através do lume do catéter, por falhas na manipulação do sistema. Antibióticos de espectro expandido alteram a flora do TGI e aumentam a colonização por enterobactérias resistentes, consequentemente, aumentam a probabilidade de ITU por estas espécies (HARIHARAN e WEINSTEIN, 1996; SCHMIDT e OBERBAUER, 1999).

Enterobacter spp são descritos como o terceiro agente mais comum de infecções hospitalares por Gram-negativos. São susceptíveis aos aminoglicosídeos, carbapenems, cefalosporinas de 3^a e 4^a geração e fluoroquinolonas; possuem susceptibilidade variável às cefalosporinas de 2^a e 3^a, monobactams, penicilinas de espectro expandido e sulfametoxazol + trimetoprima e são resistentes às penicilinas, aminopenicilinas, cefalosporinas de 1^a geração, tetraciclinas e cloranfenicol, considerando-se uma pequena variação entre espécies (JANDA e ABBOTT, 1998).

E. cloacae e *E. aerogenes* são os microrganismos que mais tem apresentado resistência a múltiplos antimicrobianos. O fator de resistência de *Enterobacter* spp pode ser devido a mediação cromossômica ou plasmidial de β lactamase de espectro expandido (ESBL), que concede resistência à maioria dos antimicrobianos β lactâmicos, exceto imipenem. A resistência é um fenômeno rápido e pode ocorrer durante ou após os tratamentos com antimicrobianos (SHLAES e RICE, 1996; MARTINO et al., 2000; RESENDE e OLIVEIRA, 2000; RIBEIRO FILHO, 2000; KUBOYAMA, 2002).

A prevenção e controle de infecções por enterobactérias envolve uma série de medidas assistenciais e educativas: higienização rotineira das mãos (que podem servir de reservatórios quando contaminadas); identificação de reservatórios destes microrganismos (como contaminantes ambientais, fonte comum ou pacientes colonizados ou infectados); prevenção da disseminação de cepas resistentes (através de precauções por contato para pacientes colonizados ou infectados, separação de susceptíveis e identificação e eliminação de fonte comum); prevenção da progressão de colonização para infecção (através da remoção precoce de dispositivos invasivos) e modificação dos riscos do hospedeiro (com a racionalização do uso de antimicrobianos, tratamento da doença e suas complicações) (SHLAES e RICE, 1996; CALIL et al., 2001).

1.5- Aspectos epidemiológicos da colonização por bactérias multi droga-resistentes (MDR)

Define-se como bactéria MDR a que apresenta resistência a dois ou mais antibióticos aos quais esta bactéria normalmente é considerada susceptível (WEINSTEIN, 1992; FILE, 1999). A resistência bacteriana pode ser definida como a

concentração inibitória mínima (CIM) para um determinado antimicrobiano, acima da usualmente determinada por laboratórios de referência (RIBEIRO FILHO, 2000). A resistência bacteriana é um fenômeno através do qual algumas espécies tornam-se aptas a sobreviver na presença de antimicrobianos e demonstra a capacidade que o microrganismo possui para evitar a atividade inibitória ou letal determinada pelo medicamento (WEINSTEIN, 1992; RIBEIRO FILHO, 2000).

As bactérias podem desenvolver mecanismos de resistência através de alterações nos sítios de ligação da droga, pela produção bacteriana de enzimas específicas que inativam ou destroem a droga, ou pela alteração da permeabilidade da membrana celular bacteriana que diminui a entrada ou aumenta a saída da droga do interior da célula. A resistência pode ser um fenômeno natural (intrínseca) ou adquirido. A resistência natural é característica de determinadas espécies que desenvolvem resistência a um antimicrobiano específico e que pode transmiti-la para as células-filhas. A resistência adquirida acontece a uma espécie primitivamente sensível que passa a ter capacidade de transmitir esta característica tanto para sua como para outras espécies. Este fenômeno de modificação do padrão de resposta ao antimicrobiano pode ocorrer via cromossomos, por mutação ou variação genética, ou através de plasmídeos, bacteriófagos ou transposons (RIBEIRO FILHO, 2000).

O aparecimento de cepas MDR de forma epidêmica no âmbito hospitalar teve início na década de 60 e foram inicialmente identificadas na Europa e Estados Unidos (WEINSTEIN, 1992; HARTSTEIN e MULLIGAN, 1996; VOELKER, 1996; MENDONÇA, 1997). O fenômeno de resistência vem se desenvolvendo não apenas em função da consequência natural do uso dos antibióticos, mas principalmente pelo uso intenso e extenso destas drogas (EICKHOFF, 1992; SWENSON et al., 1995; ARNOW e FLAHERTY, 1996; HARTSTEIN e MULLIGAN, 1996; MENDONÇA, 1997; BOWTON, 1999; WEBER et al., 1999). A utilização dos antimicrobianos em doses, concentrações, espectro de ação e tempo incorretos, também contribuem para a emergência de cepas MDR (BURGESS, 1999; FILE, 1999; YATES, 1999).

A resistência bacteriana pode ocorrer tanto na comunidade como no hospital (WEINSTEIN, 1992; MENDONÇA, 1997; FILE, 1999). Na comunidade tem sido encontrado cepas resistentes de *Salmonella* spp, *Shigella* spp, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoea*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (WEINSTEIN, 1992). Em hospitais, as cepas que mais frequentemente apresentam resistência não usual aos antibióticos são as de *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativo*, *Enterococcus* spp e *Corynebacterium* spp (WEINSTEIN, 1992; MEYER et al., 1993; MENDONÇA, 1997; GOLDMAN e HUSKINS, 1997; FILE, 1999).

A emergência e o comportamento das bactérias MDR variam de hospital para hospital e entre os diversos setores de um mesmo hospital (WEINSTEIN, 1992; VOELKER, 1996). Muitas destas bactérias têm a capacidade de colonizar ou infectar pacientes e podem ser facilmente disseminadas por contaminação de mãos, superfícies e objetos (WEINSTEIN, 1992; WEBER e RUTALA, 1993; ARNOW e FLAHERTY, 1996; MENDONÇA, 1997; BERNARDS et al., 1998; MCDONALD et al., 1998). Para cada paciente com diagnóstico de infecção por um microrganismo MDR, pode haver muitos outros pacientes susceptíveis também colonizados por contaminação cruzada (efeito “iceberg”) e a colonização do hospedeiro é um pré-requisito para o desenvolvimento de infecção (PITTET et al., 1996; WEINSTEIN, 1992; PAPIA et al., 1999).

Vários são os fatores de risco associados com a colonização ou infecção por bactérias resistentes em pacientes hospitalizados: estado nutricional, doença de base, coma, drogas antimicrobianas e imunossupressoras, tempo de hospitalização, idade, intubação endotraqueal, traqueostomia, instrumentação do trato urinário, cânulas vasculares, procedimentos cirúrgicos, sonda nasogástrica, admissão em unidades de terapia intensiva, entre outras (GANTZ, 1985; WEINSTEIN, 1992; GREENE, 1996; BOWTON, 1999; WEBER et al., 1999; YATES, 1999).

Diversas espécies de microrganismos colonizantes podem ser encontradas em diferentes locais do hospedeiro e em superfícies inanimadas. Cepas de *Staphylococcus aureus* colonizam frequentemente a região anterior das fossas nasais, o trato respiratório superior, quebras de barreira cutâneo-mucosa (feridas, úlceras e estomas), períneo e reto

(WEBER e RUTALA, 1993; FAZAL et al., 1996; HARTSTEIN e MULLIGAN, 1996; BERNARDS et al., 1998; MCDONALD et al., 1998; PAPIA, et al., 1999). Os *Acinetobacter* spp são microrganismos que podem ser encontrados no ambiente hospitalar tanto em superfícies úmidas (pias, colchões, equipamentos de ventilação mecânica e outros), como em superfícies secas (fórmica, polivinil, cerâmica e aço), além da capacidade de colonizarem pele e intestino de pacientes e pessoal da saúde (WEBER e RUTALA, 1993; ARNOW e FLAHERTY, 1996; LEVIN et al., 1997; BERNARDS et al., 1998; MCDONALD et al., 1998). A *Pseudomonas aeruginosa* também é um germe amplamente distribuído no ambiente hospitalar com predileção por locais úmidos como equipamentos respiratórios, soluções de limpeza, pias, panos de chão, medicamentos e desinfetantes. Em indivíduos saudáveis, coloniza preferencialmente o períneo, as axilas e os ouvidos (WEBER e RUTALA, 1993; ARNOW e FLAHERTY, 1996; LEVIN et al., 1997). Diversos estudos têm demonstrado que a colonização de pacientes hospitalizados pode ocorrer rapidamente por microrganismos da flora hospitalar (exógena) e torna-se ainda mais rápida quando em terapia intensiva (ATHERTON e WHITE, 1978; DU MOULIN et al., 1982; KERVER et al., 1987; PFALLER, 1993, MENDONÇA, 1997).

1.6- Aspectos epidemiológicos da vigilância de infecções endêmicas e epidêmicas

A investigação epidemiológica de infecções hospitalares endêmicas e epidêmicas deve ser realizada por um Programa de Controle de Infecções Hospitalares (BRASIL, 1987; BRASIL, 1998). Infecções endêmicas ou esporádicas são as que ocorrem devido às características inerentes do paciente e tratamentos diagnósticos e terapêuticos específicos da hospitalização. Muitas destas infecções podem ser prevenidas através de atividades específicas de controle (GANTZ, 1985; BRACHMAN, 1992; DIXON, 1992; PITTET et al., 1996; WEINSTEIN, 1992).

Infecções que ocorrem como parte de uma epidemia são tradicionalmente consideradas como as mais preveníveis de todas as infecções (DIXON, 1992). Por definição, uma epidemia ou surto é a ocorrência de uma doença não usual ou aumento de incidência estatisticamente significativa de uma doença em particular. Usualmente, o

fenômeno ocorre em um curto intervalo de tempo, envolvendo uma parcela específica da população com fatores de susceptibilidade definidos e é causada pela mesma espécie de microrganismo (BECK-SAGUÉ et al., 1990; DIXON, 1992; BRANCHINI et al., 1993; JARVIS, 1994; LEVIN et al., 1997).

A investigação de surtos ou epidemias de infecções bacterianas requer a identificação e diferenciação das cepas causadoras do surto (cepas epidêmicas) dos demais microrganismos do mesmo gênero ou espécie que, embora presentes, não estejam envolvidos no processo (cepas endêmicas). A identificação de cepas bacterianas pode ser feita através de métodos laboratoriais de fenotipagem ou de genotipagem (MC GOWAN, 1992; PFALLER, 1993; WOODS e WASHINGTON, 1995; GREENE e STRATTON, 1996; TENOVER et al., 1997; WEBER et al., 1997).

Os métodos de fenotipagem diferenciam as cepas através da análise dos produtos de expressão genética da bactéria, tais como: o perfil bioquímico, tipos de bacteriófagos, presença de antígenos na superfície celular e susceptibilidade antimicrobiana (BAUER et al., 1996; GREENE e STRATTON, 1996). Os métodos de genotipagem analisam a estrutura genética do microrganismo (MC GOWAN, 1992; MILLER e HOLMES, 1995; TENOVER et al., 1995; GREENE e STRATTON, 1996; KONEMAN et al., 1997; WEBER et al., 1997).

Na investigação de surtos, os métodos de genotipagem são comprovadamente mais sensíveis e específicos para a distinção da cepa epidêmica das demais cepas endêmicas não envolvidas no evento. Esta afirmação deve-se ao fato de, muitas vezes, os microrganismos envolvidos possuírem os mesmos marcadores fenotípicos, mas serem genotipicamente diferentes (TOWNSEND et al., 1985; EISENSTEIN, 1990; PIGNATARI et al., 1990; LUPSKI, 1993; JARVIS, 1994; PODZORSKI e PERSING, 1995; GREENE e STRATTON, 1996; SADER et al., 1996; SNELLING et al., 1996; KONEMAN et al., 1997; TENOVER et al., 1997; BRANCHINI, 1993).

Os métodos de biologia molecular trouxeram um enorme avanço nas investigações de surtos, mostrando alto poder discriminatório, ampla aplicação a várias espécies bacterianas e rapidez de execução. Entretanto, tais métodos devem

obrigatoriamente estar associados a evidências clínicas e epidemiológicas, pois, dados laboratoriais sem estudos epidemiológicos podem levar a interpretações errôneas dos resultados (GREENE e STRATTON, 1996; TENOVER et al., 1997).

As técnicas moleculares baseadas no estudo do DNA dos microrganismos são usualmente utilizadas com finalidades epidemiológicas e, embora consideradas menos sujeitas às variações naturais, podem ser afetadas por deleções ou inserções de DNA dentro do cromossomo, ganho ou perda de DNA extra-cromossomal ou mutações aleatórias que podem criar ou eliminar sítios de ligação de enzimas de restrição de endonucleases (DARNELL et al., 1990; SCHABERG, 1992; PODZORSKI e PERSING, 1995; KONEMAN et al., 1997; TENOVER et al., 1997; WEBER et al., 1997).

Entre os métodos moleculares aplicados em estudos de patógenos hospitalares com base no do DNA podem ser citados: análise do perfil plasmidial, análise do perfil do DNA cromossômico com enzimas de restrição de endonucleases em eletroforese convencional, análise do perfil do DNA cromossômico com eletroforese em campo pulsátil ("pulsed field gel electrophoresis" - PFGE), técnica da reação em cadeia da polimerase, entre outros.

O PFGE é considerado um eficiente método para tipagem de diversas cepas bacterianas e fungos (SCHABERG et al., 1981; ANAND e SOURTHEN, 1990; PRÉVOST et al., 1991; BRANCHINI et al., 1993; JARVIS, 1994; TENOVER et al., 1995; GREENE e STRATTON, 1996; TENOVER et al., 1997). Ele é capaz de separar moléculas de DNA com tamanho superior a 50 Kb e o genoma bacteriano é digerido com uma enzima de restrição com poucos sítios de reconhecimento, gerando aproximadamente 10 a 30 fragmentos de restrição com 10 a 800 Kb. Neste método, as amostras de DNA são colocadas em uma matriz sólida (geralmente agarose gel ou poliacrilamida) e são induzidas a movimentar-se de uma extremidade a outra sob a influência de dois campos elétricos. O ângulo entre os dois campos é sempre perpendicular, eles não são uniformes em força e são pulsados alternadamente (ANAND e SOURTHEN, 1990; WEBER et al., 1997). A ativação das moléculas do DNA por ativação alternada permite o realinhamento das moléculas do DNA e os fragmentos são separados de acordo com o peso molecular. A separação e mobilidade das moléculas de DNA podem ser alteradas pela composição e concentração do

gel, pelo tampão, temperatura e gradiente de voltagem do campo elétrico (ANAND e SOUTHERN, 1990; BRANCHINI et al., 1993; TENOVER et al., 1995; WEBER et al., 1997). Esta técnica pode ser utilizada tanto para Gram-positivos quanto para Gram-negativos e é considerada altamente discriminatória e reprodutível para análise de cepas endêmicas e epidêmicas (ANAND e SOUTHERN, 1990; BRANCHINI et al., 1993; JARVIS, 1994; TENOVER et al., 1995; GREENE e STRATTON, 1996).

O reduzido número de trabalhos nacionais e internacionais de avaliação da incidência e dos fatores de risco de aquisição de infecções bacterianas pós transplante renal no período de hospitalização, nos conduziu à realização deste estudo. O conhecimento das principais infecções hospitalares nesta população e dos fatores de risco associados, nos permitirá a adoção de medidas preventivas junto às equipes médicas e de enfermagem envolvidas.

2- OBJETIVOS

- 2.1-** Determinar a incidência e fatores de risco de infecções hospitalares em receptores adultos de transplante renal identificando a frequência, localização topográfica e agentes etiológicos de acordo com a origem do enxerto, na unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas – UNICAMP.
- 2.2-** Identificar o perfil epidemiológico dos *Enterobacter cloacae* multidroga-resistentes nos receptores renais, através do estudo genômico por PFGE.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Local do estudo

A unidade de Nefrologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP) possui 18 leitos e está localizada no 5º andar do hospital e não é exclusiva para transplantes. Trata-se de um serviço de referência para o sudeste do estado de São Paulo e sul de Minas Gerais.

3.2- População do estudo

Receptores de transplante renal com idade superior a 16 anos, admitidos para transplante na unidade de Nefrologia do HC – UNICAMP, desde sua admissão na unidade de internação até a saída, por alta, transferência ou óbito.

3.3- Desenho do estudo

Os indicadores de frequência de IHS e frequência relativa dos agentes etiológicos das infecções hospitalares foram obtidos através de um estudo prospectivo, descritivo e longitudinal, para os pacientes descritos no item 3.2 e comparados de acordo com a origem do enxerto. Foram analisados os receptores de transplante renal internados para a realização do transplante na unidade de Nefrologia do HC – UNICAMP no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2002.

Para a determinação dos fatores de risco para a aquisição de IH (urinária, urinária por *E. cloacae* multidroga-resistente e da ferida cirúrgica) pós-transplantes foi realizado um estudo prospectivo de coorte, onde foram comparados os pacientes com e sem IH na população descrita.

Para identificação do perfil epidemiológico de *E. cloacae* MDR isolados em urina foi realizado um estudo de análise molecular por PFGE.

3.4- Critérios de seleção dos pacientes do estudo

Todos os pacientes adultos receptores de rim descritos no item 3.2. foram incluídos no estudo, exceto os receptores de transplante combinado rins e pâncreas.

3.5- Critérios de seleção para receptores de rim no HC-UNICAMP

Os receptores de doador vivo e doador cadáver foram selecionados através de exames de histocompatibilidade ABO/Rh, provas cruzadas e tipagem HLA A, B, DR. A cultura mista de linfócitos foi realizada apenas para os receptores de doador vivo.

3.6- Critérios de seleção para doadores de rim no HC-UNICAMP

Os doadores renais foram selecionados de acordo com os protocolos ativos de transplantes da disciplina de Nefrologia da FCM-UNICAMP (ANEXO 1).

3.7- Monitorização clínico-laboratorial de receptores de rim no HC-UNICAMP

Os receptores renais foram tratados de acordo com os protocolos ativos de transplantes da disciplina de Nefrologia da FCM-UNICAMP (ANEXO 2).

A observação clínica realizada em todos os receptores foi constituída por anamnese, exame físico e exames subsidiários: hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, glicemia, coagulograma, transaminases, eletrocardiograma, prova cruzada ABO/Rh e tipagem de HLA.

O receptor de rim de doador vivo foi internado 48h antes do transplante e submetido a profilaxia de parasitose intestinal por 5 dias e hemodiálise na véspera do transplante (capilar 1.0, durante 4h com 1mL de heparina em dose fracionada).

O receptor de rim de doador cadáver foi internado no pré operatório imediato e submetido ao procedimento dialítico pré operatório quando indicado (hipervolemia ou hiperpotassemia).

Todos os receptores foram submetidos a sondagem vesical de demora na sala operatória.

3.8- Protocolos de imunossupressão para receptores renais da disciplina de nefrologia do HC – UNICAMP

Nos receptores renais do HC-UNICAMP os protocolos de imunossupressão foram realizados de acordo com os protocolos ativos de transplantes da Disciplina de Nefrologia da FCM-UNICAMP (2001) e determinados de acordo com o tipo de doador, faixa etária e raça do receptor, doença renal primária, risco imunológico e grau de compatibilidade HLA (ANEXO 3). As alterações de prescrição dos protocolos de manutenção de imunossupressão foram baseadas em efeitos colaterais e episódios de rejeição aguda. Sempre que possível, as trocas foram realizadas para medicamentos da mesma classe.

3.9- Coleta de dados

Para facilitar a coleta de dados, foi elaborado um formulário específico para o seguimento dos receptores de transplante renal (APÊNDICE 1), onde foram registrados dados de identificação, observação clínica, exames laboratoriais e tratamento.

As variáveis analisadas neste estudo foram:

3.9.1- Dados demográficos do receptor

- idade em anos
- sexo: masculino e feminino

- etnia: caucasóide, negróide ou asiático
- condições de alta hospitalar: com ou sem recuperação da função renal ou óbito. Foi considerada não recuperação da função renal a necessidade de hemodiálise no pós transplante.

3.9.2- Dados demográficos do doador cadáver

- idade em anos
- tempo de internação em unidade de terapia intensiva
- causa *mortis*

3.9.3- Doença de base, comorbidades e infecções prévias

A doença que motivou o transplante (insuficiência renal de causa indeterminada, nefrosclerose hipertensiva, nefropatia túbulo intersticial, glomerulonefrite crônica, nefropatia diabética, doença policística hepato-renal e outras).

A presença de doenças associadas tais como: hipertensão arterial severa, diabetes, hepatite, citomegalovirose, infecção urinária de repetição, refluxo vésico-ureteral ou rins policísticos.

3.9.4- Tratamentos dialíticos prévios ao transplante

- tempo de hemodiálise
- tempo de diálise peritoneal

3.9.5- Dados do transplante

- origem do enxerto: vivo relacionado ou cadáver
- creatinina sérica na data do transplante
- critérios de histocompatibilidade doador-receptor: HLA I, II ou III para doador vivo. Compatibilidade não aplicável para doador cadáver.
- transplante anterior
- cirurgias: primeiro cirurgião (responsável pelo procedimento)
- tempo de duração da cirurgia
- classificação do risco anestésico-cirúrgico segundo a "American Society of Anesthesiology" (ASA)
- tipo de anestesia
- uso de profilaxia antimicrobiana: tipo
- índice de risco de infecção cirúrgica (IRIC) de acordo com critérios do "National Nosocomial Infections Study Surveillance - NNISS" (MANGRAN et al., 1999)
- uso de cateteres ureterais ("pig tail") e drenos
- complicações intra-operatórias

3.9.6- Complicações pós-transplante

- infecção hospitalar: topografia e agentes etiológicos
- rejeição aguda
- necrose tubular aguda
- nefrectomia do enxerto
- linfocele
- fístula urinária

3.9.7- Procedimentos de risco para infecção hospitalar

- uso de antibióticos prévios à infecção: tipo
- esquema imunossupressor: inicial e alterações durante a internação
- tratamento de rejeição
- cateter venoso central: tipo e duração de uso
- hemodiálise pós transplante: tempo e tipo de acesso vascular
- sonda vesical de demora: duração de uso
- tempo de internação prévio ao diagnóstico da infecção

3.9.8- Condições de saída

- alta hospitalar com recuperação da função renal
- alta hospitalar sem a recuperação da função renal
- óbito

3.10- Conceitos e critérios diagnósticos de infecções hospitalares

O diagnóstico das IHs foi realizado através de vigilância ativa pela própria pesquisadora, de acordo com os critérios do “Centers for Disease Control (CDC) and Prevention” de Atlanta, Estados Unidos (GARNER et al., 1988) (ANEXO 4).

As definições foram baseadas nos seguintes princípios:

- a) a informação utilizada para determinar a presença e a classificação de uma infecção envolveu a combinação de vários achados clínicos específicos, resultados de exames laboratoriais e outros testes diagnósticos.
- b) o diagnóstico do médico ou do cirurgião, resultante da observação direta durante a cirurgia, exame endoscópico ou outro estudo diagnóstico e baseado em avaliação clínica, foi um critério aceitável para diagnóstico de infecção, exceto na existência de uma evidência que provasse o contrário (ex: informação escrita no prontuário ou uma suspeita diagnóstica não confirmada por estudos subsequentes). Na ausência de critérios bem definidos de infecção, o diagnóstico clínico teve validade quando acompanhado pelo início da terapia antimicrobiana adequada.
- c) para definição de infecção hospitalar não foram considerados os casos de evidência de infecção presente ou em incubação no momento da admissão. Somente a infecção adquirida na internação foi considerada hospitalar.
- d) não foi considerada como infecção hospitalar: infecção associada a uma complicação ou extensão de infecções já presentes na admissão, exceto nos casos de mudança de patógeno ou sintomas de aquisição de uma nova infecção.

3.11- Medidas de frequência de infecções hospitalares

A análise epidemiológica das IHS em receptores de transplante renal foi baseada nas seguintes medidas de frequência:

$$\text{Taxa de incidência de IH} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de IH em TX renal}}{\text{n}^\circ \text{ de TX no período}} \times 1000$$

Densidade de incidência de IH = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de IH em TX renal}}{\text{total de pacientes transplantados} - \text{dia}}$ x 1000

total de pacientes transplantados – dia

onde: pacientes transplantados-dia = Σ dias de internação de todos os pacientes transplantados

Densidade de incidência de ITU = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de ITU pós-transplante}}{\text{total de pacientes transplantados} - \text{dia}}$ x 1000

total de pacientes transplantados – dia

Densidade de incidência de ITU = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de casos ITU em pacientes com cateter}}{\text{n}^\circ \text{ de cateter vesical} - \text{dia}}$ x 1000

associada ao cateter vesical $\text{n}^\circ \text{ de cateter vesical} - \text{dia}$

onde: cateter vesical-dia = Σ dias de uso de cateter vesical de todos os pacientes transplantados

Taxa de utilização de cateter vesical = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de cateter vesical} - \text{dia}}{\text{n}^\circ \text{ de pacientes transplantados} - \text{dia}}$

$\text{n}^\circ \text{ de pacientes transplantados} - \text{dia}$

Densidade de incidência de IFC = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de IFC pós-transplante}}{\text{total de pacientes transplantados} - \text{dia}}$ x 1000

total de pacientes transplantados – dia

Taxa de IFC por cirurgião = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de casos de IFC por cirurgião}}{\text{total de cirurgias}}$

total de cirurgias

Taxa de mortalidade = $\frac{\text{n}^\circ \text{ de óbitos em receptores TX renal}}{\text{n}^\circ \text{ total de TX renal no período}}$ x 1000

$\text{n}^\circ \text{ total de TX renal no período}$

Risco relativo de infecção = $\frac{\text{Taxa infecção cirúrgica pós transplante renal por cirurgia cirúrgica pós transplante renal por cirurgia}}{\text{Taxa média de infecção cirúrgica de todos os cirurgiões do transplante renal no período}}$

3.12- Análise clínica e epidemiológica das infecções cirúrgicas

A análise das infecções cirúrgicas foi realizada de acordo com o componente cirúrgico do NNISS e classificadas como incisional superficial, incisional profunda ou de órgão/espaco (GARNER, et al., 1988) (ANEXO 4).

Foram coletadas informações sobre fatores de risco para aquisição de infecção hospitalar de todos os receptores de transplante renal desde a data da cirurgia até a alta hospitalar.

Os pacientes foram estratificados de acordo com o índice de risco de infecção cirúrgica (IRIC) do NNISS, com pontuação variável de 0 a 3 de acordo com o tempo máximo de duração da cirurgia, classificação do grau de contaminação do procedimento e classificação ASA (STARLING, PINHEIRO, COUTO, 1993; MANGRAN et al., 1999). A categoria de risco foi calculada através da somatória de pontos de acordo com a presença ou ausência destes fatores de risco.

Todos transplantes renais deste estudo foram classificados como cirurgias potencialmente contaminadas e o ponto de corte em horas do tempo máximo de duração da cirurgia foi de 3:30h. A técnica cirúrgica foi padrão, envolvendo anastomose arterial e venosa e reimplante ureteral através da técnica de Gregoir.

3.13- Análise clínica e epidemiológica das infecções do trato urinário

Foram coletadas informações sobre fatores de risco para aquisição de ITU de todos os receptores de transplante renal a partir da data da internação para a realização do transplante até a alta hospitalar.

O diagnóstico das ITUs foi realizado de acordo com os critérios do CDC (GARNER et al., 1988) (ANEXO 4), baseado nos critérios clínicos e laboratoriais estabelecidos pela equipe médica da unidade de Nefrologia do hospital.

Bacteriúria ou Candidúria foi caracterizada como a presença de bactéria ou fungo na urina sem evidência clínica, histológica ou imunológica de infecção e o receptor não foi submetido a terapia antimicrobiana. Nesta casuística estes diagnósticos não foram incluídos como critérios de infecção.

Infecção urinária foi caracterizada como a presença de sinais e sintomas (disúria, urgência e aumento da frequência miccional) associado com a presença de 10^5 bactérias/mL de urina ou, a presença de sinais e sintomas associados a leucocitúria (>5 leucócitos/campo) e o receptor foi submetido a terapia antimicrobiana.

Pielonefrite foi caracterizada como uma síndrome clínica caracterizada por febre e dor em flanco, associada à disúria, urgência e aumento de frequência miccional e presença de 10^5 bactérias/mL de urina ou leucocitúria (>5 leucócitos/campo) e o receptor foi submetido a terapia antimicrobiana.

Exames laboratoriais físico-químicos ou microbiológicos de urina no pré-operatório foram colhidos apenas nos casos de receptores sintomáticos e com presença de diurese.

3.14- Exames microbiológicos e tipagem molecular

O estudo laboratorial foi realizado com as amostras de urina para cultura coletadas pela rotina da unidade de nefrologia do hospital. Estes exames foram processados pelo Laboratório de Microbiologia da Divisão de Patologia Clínica do HC – U NICAMP.

O isolamento das bactérias foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelo “Manual of Clinical Microbiology” (MURRAY et al., 1999). A identificação e o antibiograma dos isolados foram processados pelo equipamento automatizado Vitek ® Biolab Mérieux.

As cepas de bactérias Gram-negativas não fermentadoras foram inicialmente cultivadas em placas de Agar Cled e Mac Conkey, identificadas pelo método convencional de Gram, prova da oxidase e inoculadas em cartões de identificação apropriados do sistema Vitek® para os seguintes antimicrobianos: ampicilina, carbenicilina, ticarcilina, cefazolina, cefalotina, cefoxitima, cefotaxima, ceftazidima, cefoperazona, ceftriaxona, cefepima, gentamicina, amikacina, netilmicina, tobramicina, tetraciclina, cloranfenicol, imipenem, ofloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina, sulfametoxazol + trimetoprima e ampicilina + subactan.

As cepas de bactéria Gram-positivas foram inicialmente cultivadas em placas de Agar sangue 5%, identificadas pelo sistema Vitek® de identificação e antibiograma para os seguintes antimicrobianos: ampicilina, oxacilina, penicilina G, cefalotina, ceftriaxona, gentamicina, tetraciclina, cloranfenicol, clindamicina, vancomicina, sulfametoxazol + trimetoprima, pefloxacina, ciprofloxacina e ofloxacina.

O critério adotado para definição de *Enterobacter cloacae* multidroga-resistente foi a resistência a fluoroquinolonas (ciprofloxacina MIC ≥ 4 mcg/mL) e cefalosporinas de terceira geração (ceftazidima MIC ≥ 32 mcg/mL; ceftriaxona MIC ≥ 64 mcg/mL) (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, 2000).

As cepas de *Enterobacter cloacae* multidroga-resistentes de infecções hospitalares isoladas em urina de receptores de transplante renal foram submetidas a um estudo genômico no Laboratório de Epidemiologia Molecular e Fungos da Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas–Unicamp. Foi utilizado o método de análise do DNA cromossômico por PFGE.

O DNA genômico foi preparado segundo o método de GOERING e DUENSING (1990) modificado. Cinco a dez colônias de bactérias MDR foram semeadas em 10mL de caldo de soja (TSB) (Difco Labs. Detroit, Mi.) e incubadas por 24h a 37°C. Foram centrifugadas e lavadas duas vezes com solução salina 0,9%. Após a centrifugação, as células foram suspensas em solução de TEM (TRIS 100mM, pH7,5; NaCl 150mM; EDTA 100mM, pH7,5). As células lavadas foram padronizadas por peso e diluídas igualmente (peso/volume) em tampão TEM. Foram transferidas para um novo tubo

Eppendorf, 30µl de células adicionados de 45µl de TEM e 0,675ml de Agarose de baixo ponto de fusão a 1% dissolvida em tampão TEM e dispensadas em moldes acrílicos. Os moldes de Agarose foram incubados a 37°C por 24h em 2ml de tampão EC contendo: Lisozima (10mg/ml; Lysosyme – Sigma Chemical Co.) e 10µl de RNase 10mg/mL. Esta solução foi trocada por ESP (EDTA 0,4M, pH 9,3; Sarkosyl 1%; Proteinase K, 1mg/ml) e incubadas novamente por 24h a 50°C. Os moldes de Agarose foram então lavados quatro vezes com solução TE (TRIS 0,1M, pH7,5; EDTA 0,1M, pH7,5). Para a realização da digestão do DNA genômico por enzima de restrição de endonuclease, um terço de cada bloco de Agarose foi incubado por 24h, à temperatura ambiente, com 20U de enzima de restrição *Spe* I (Invitrogen Life Technologies, USA) e tampão, de acordo com orientações do fabricante. Os blocos de Agarose contendo DNA digerido foram inseridos em géis de Agarose a 1%, em solução tampão 0,5X TBE. Os padrões eletroforéticos utilizados foram: 6 volts; tempo de pulsos intercalados de 5 a 60 segundos, a 14°C. Um marcador de peso molecular (Lambda Ladder PFGE – New England Bio Labs) foi inserido no primeiro poço de cada gel. Os géis foram corados por brometo de etídio e fotografados sob luz ultravioleta (Polaroide: 5.6/B/Colunas:70 e 16).

3.15- Critérios de comparação dos isolados bacterianos

Os perfis cromossômicos observados foram denominados por letras em ordem alfabética sequencial. A relação de similaridade entre dois isolados foi estimada com base nos critérios de interpretação para os padrões de fragmentos de bandas produzidos pela digestão do DNA cromossômico, de acordo com as categorias de relacionamento genético e epidemiológico (TENOVER et al., 1995):

- Isolados indistintos: dois isolados foram considerados geneticamente idênticos quando os padrões de fragmentos de restrição presentes em ambos os isolados, apresentaram o mesmo número de bandas e o mesmo peso molecular. Estes isolados foram considerados como derivados de uma mesma cepa.

- Isolados com estreita relação: isolados foram considerados muito relacionados quando o padrão de PFGE diferiu em duas ou três bandas.
- Isolados possivelmente relacionados: isolados foram considerados possivelmente relacionados quando as modificações consistiram em até dois eventos genéticos independentes. Esse fato gerou diferenças de 4 a 6 bandas, que poderiam ser explicadas por simples inserções ou deleções de DNA ou de ganho e perda de sítios de restrição. Essas variações podem ser observadas entre isolados coletados em intervalos de tempos longos (> 6 meses) ou coletados de um grande número de pacientes envolvidos em surtos prolongados.
- Isolados diferentes: isolados foram considerados diferentes ou não relacionados, quando o padrão de PFGE diferiu por mudanças consistentes de três ou mais eventos genéticos independentes gerando sete ou mais bandas diferentes.

3.16- Metodologia estatística

Os dados foram registrados em um banco de dados através do programa Epi Info (versão 6.04b do CDC, Atlanta, GA). A análise descritiva para caracterização dos grupos estudados foi realizada através de tabelas de frequência para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para as contínuas. Para verificar associação ou comparar proporções utilizou-se o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, quando necessário. Na comparação de variáveis contínuas ou ordenáveis entre 2 grupos foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Para categorizar as variáveis que influenciam na ocorrência de infecções do trato urinário e da ferida operatória foi utilizado o método de análise de regressão logística para resposta dicotômica – modelo logito, univariada e multivariada. O critério de seleção de variáveis adotado foi o “stepwise”. O nível de significância adotado em todos os testes foi de 5%.

3.17- Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, com dispensa do Termo de Consentimento livre e esclarecido.

4- RESULTADOS

4.1- População estudada

A Tabela 1 mostra as características da população estudada. Foram incluídos 163 receptores de rim, 98 (60,1%) do sexo masculino e 65 (39,9%) do feminino; a mediana de idade foi 38 anos (Mín=15; Máx=67). Cento e vinte e oito (78,5%) receptores eram caucasóides, 32 (19,6%) negróides e 3 (1,9%) asiáticos.

A maioria (67,5%) dos receptores era de enxertos de doadores cadáveres e 53 (32,5%) de doadores vivos relacionados.

As doenças de base responsáveis pelo transplante foram insuficiência renal crônica de causa indeterminada (30,0%), glomerulonefrite crônica (29,5%), nefroesclerose hipertensiva (20,9%), nefropatia túbulo intersticial (7,4%), doença policística hepato-renal (6,1%), nefropatia diabética (5,5%) e outras (0,6%). Cento e dois (62,6%) receptores tinham uma comorbidade associada e 34 (20,8%) mais do que uma comorbidade. As comorbidades mais frequentes foram a hipertensão arterial (84,5%) e a infecção pelo vírus de hepatite B e C (18,3%).

Em relação ao método dialítico pré transplante, cento e quarenta e sete (90,2%) receptores faziam hemodiálise antes do transplante e 16 (9,8%) diálise peritoneal. A mediana de tempo de tratamento dialítico antes do transplante foi de 1 ano e 5 meses (Mín=3 meses; Máx=6 anos) entre receptores de doador vivo e 5 anos (Mín=11 meses; Máx=14 anos) entre receptores de doador cadáver ($p<0,0001$).

A mediana do tempo de internação hospitalar foi de 12 dias (Mín=9; Máx=75) entre os receptores de doador vivo e 26 dias (Mín=2; Máx=98) entre os receptores de doador cadáver ($p<0,0001$). A mediana de tempo de internação prévio ao transplante foi de 2 dias (Mín=1; Máx=3) para receptores de doador vivo e todos os receptores de doador cadáver receberam o transplante no mesmo dia da internação.

Cento e cinquenta e nove (98,1%) dos receptores fizeram monitorização pós-operatória imediata na unidade de terapia intensiva e a mediana de tempo de internação nesta unidade foi de 1 dia (Mín=1; Máx=4).

Doze (7,4%) renais crônicos receberam 2º ou 3º transplante renal e a mediana de tempo entre os transplantes foi de 9 anos (Mín=1; Máx=12). A mediana do valor de creatinina no dia do transplante foi de 9,1 md/dL tanto para receptores de doador vivo quanto de doador cadáver (Mín=3,6; Máx=18,4) (p=0,808).

O grau de compatibilidade HLA para os receptores de rim de doador vivo relacionada foi HLA I (32,1%), HLA II (66%) e HLA III (1,9%). Em relação aos doadores cadáveres, 110 renais crônicos receberam rins de 59 doadores. A utilização de ambos os rins ocorreu em 51 doadores (102 receptores “irmãos de rim”). Em 8 situações, apenas 1 dos rins foi utilizado em receptor adulto, incluído neste estudo. Os outros rins destes doadores ou não foram utilizados por alterações anatômicas ou foram utilizados em receptores pediátricos, em transplante duplo ou foram encaminhados para outros Centros de Transplante.

Trinta e seis (61,0%) doadores cadáver eram do sexo masculino e as principais causas de morte foram traumatismo craniencefálico (42,4%), acidente vascular cerebral hemorrágico (27,1%), hemorragia subaracnóide (13,6%) e ferimento por arma de fogo (8,5%). A mediana de idade dos doadores cadáver foi de 36 anos (Mín=14; Máx=59) e a maioria (86,4%) permaneceu internado em unidades de terapia intensiva por 3 dias (Mín=1; Máx=12).

A maioria dos receptores (n=144, 88,4%) tiveram alta com recuperação da função renal, 10 (6,1%) sem recuperação da função renal e 9 (5,5%) evoluíram a óbito durante o período do estudo. A taxa de mortalidade total foi de 5,5% sem diferença estatisticamente significativa entre receptores de doador vivo ou cadáver (p=0,624).

A creatinina sérica por ocasião da alta hospitalar foi menor ou igual a 1,5 mg/dL em 31 receptores (21,5%), entre 1,5 e 3,0 mg/dL em 96 receptores (66,7%) e maior do que 3 mg/dL em 17 (11,8%).

Tabela 1- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com características demográficas, clínicas e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Característica*	Origem do Vivo (n=53)	enxerto Cadáver (n=110)	Total (n=163)	Valor de p
Sexo				
Masculino	37 (69,8)	61 (55,5)	98 (60,1)	0,079
Feminino	16 (30,2)	49 (44,5)	65 (39,9)	
Mediana da idade[§] (Mín-Máx)	32 (15-58)	42,5 (17-67)	38 (15-67)	---
Etnia				
Caucasóide	44 (83,0)	84 (76,4)	128 (78,5)	---
Negróide	9 (17,0)	23 (20,9)	32 (19,6)	
Asiática	0 (0,0)	3 (2,7)	3 (1,9)	
Doença de base				
Glomerulonefrite crônica	17 (32,1)	31 (28,2)	48 (29,5)	---
Insuficiência renal de causa indeterminada	18 (33,9)	31 (28,2)	49 (30,0)	
Nefroesclerose hipertensiva	10 (19,0)	24 (21,8)	34 (20,9)	
Nefropatia túbulo intersticial	4 (7,5)	8 (7,3)	12 (7,4)	
Doença policística hepato-renal	0 (0,0)	10 (9,1)	10 (6,1)	
Nefropatia diabética	4 (7,5)	5 (4,5)	9 (5,5)	
Outras	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Comorbidade				
Presente = 1	32 (60,4)	70 (63,6)	102 (62,6)	---
Presente > 1	7 (13,2)	27 (24,6)	34 (20,8)	
Ausente	14 (26,4)	13 (11,8)	27 (16,6)	
Tratamento dialítico prévio ao transplante				
Hemodiálise	44 (83,0)	103 (93,6)	147 (90,2)	---
Diálise peritoneal	9 (17,0)	7 (6,4)	16 (9,8)	
Transplante prévio				
Sim	1 (1,9)	11 (10,0)	12 (7,4)	0,105
Não	52 (98,1)	99 (90,0)	151 (92,6)	
Condições de alta hospitalar				
com recuperação da função renal	49 (92,4)	95 (86,4)	144 (88,4)	0,624
sem recuperação da função renal	2 (3,8)	8 (7,3)	10 (6,1)	
Óbito	2 (3,8)	7 (6,3)	9 (5,5)	
Mediana do tempo de diálise prévio ao transplante (Mín-Máx)[§]	1a 5m (3m-6a)	5a (11m-14a)	3a 6m (3m-14a)	<0,0001
Valor de creatinina no dia do transplante (Mín-Máx)^{**}	9,1 (3,6-18,4)	9,1 (4,6-14,2)	9,1 (3,6-18,4)	0,808
Mediana do tempo de Internação (Mín-Máx)^{***}	12 (9-75)	26 (2-98)	22 (2-98)	<0,0001

* os valores representam n (%) de pacientes

§ Idade em anos

** valores mg/dL

***tempo de internação em dias

§ m= meses; a= anos

4.2- Procedimentos de risco para infecção hospitalar

Para análise de fatores de risco para infecções hospitalares foram considerados os tratamentos de imunossupressão (Tabela 2) e os demais procedimentos considerados de risco para infecções hospitalares (Tabela 3).

Oitenta e dois (50,3%) receptores receberam como esquema imunossupressor de manutenção AZA/PRED/CSA, 29 (17,8%) MMF/PRED/CSA, 19 (11,7%) MMF/PRED, 12 (7,4%) MMF/FK506/PRED, 10 (6,1%) RAD/PRED/CSA, 9 (5,5%) PRED/CSA, 1 (0,6%) PRED/RAPA/CSA e 1 (0,6%) FK506/PRED/AZA. Terapia de indução foi necessária em 28 renais crônicos (17,2%), sendo que 24 (14,7%) receberam Basiliximab e 4 (2,5%) OKT3 (Tabela 2).

Vinte e nove (17,8%) receptores precisaram de troca do esquema imunossupressor inicial (Tabela 2). As principais complicações responsáveis pela troca do esquema foram rejeição aguda (70,4%) e leucopenia induzida pela azatioprina (18,5%). Os tratamentos mais utilizados como segundo esquema imunossupressor foram a substituição de AZA por MMF (34,5%) e de CSA por FK506 (44,8%).

Quarenta e quatro (27,0%) receptores receberam tratamento imunossupressor de resgate devido rejeição do enxerto, 42 (25,8%) com metilprednisolona e 2 (1,2%) com OKT3 (Tabela 2). Dos receptores que tiveram rejeição tratada com metilprednisolona, trinta e cinco (83,3%) receberam um único pulso (3 dias) e 7 (16,7%) mais de um pulso de 3 dias. Cinquenta e seis (34,4%) receptores foram submetidos a biópsia do enxerto após o transplante (Tabela 4).

Todos os receptores utilizaram sonda vesical de demora e a mediana de tempo de uso foi de 5 dias (Mín=1; Máx=35). Quarenta e sete (28,8%) receptores receberam profilaxia antibacteriana com sulfametoxazol+trimetoprima após o transplante e 4 (2,5%) com fluoroquinolona (Tabela 3).

Cento e quarenta e quatro (88,3%) utilizaram cateter venoso central de curta permanência e a mediana de tempo de uso foi de 2 dias (Mín=1; Máx=9). Tratamento dialítico pós transplante foi necessário em 11 (20,7%) receptores de doador vivo e 80

(72,7%) de doador cadáver ($p<0,0001$), sendo que em 22 (24,2%) foi necessário a utilização de cateter central temporário de hemodiálise, e em 69 (75,8%) foi utilizada a fístula artério-venosa (Tabela 3). Cinquenta e seis (34,4%) receptores foram submetidos a biópsia do enxerto após o transplante (Tabela 4).

Os fatores de risco para infecções hospitalares da ferida operatória estão representados na Tabela 4. Cento e sessenta e dois (99,4%) receptores receberam profilaxia cirúrgica com cefazolina e a mediana de tempo de uso foi de 5 dias (Mín=4; Máx=5). A mediana de tempo de cirurgia foi de 3h30min (Mín=2; Máx=6) e 15 (9,2%) receptores tiveram complicações intra-operatória. Todos os receptores receberam anestesia geral. Cento e cinquenta e um (92,6%) receptores foram classificados como ASA=3 durante o procedimento anestésico e 154 (94,4%) com IRIC=1 (Tabela 4).

Os transplantes desta amostra foram realizados por um total de 15 cirurgiões. Os percentuais do número de cirurgias por cirurgião estão demonstrados na Tabela 7. Cento e cinquenta e sete (96,3%) receptores utilizaram dreno e 33 (20,3%) cateter ureteral pós operatório.

Tabela 2- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com os tratamentos de imunossupressão e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Característica*	Origem do Vivo (n=53)	enxerto Cadáver (n=110)	Total (n=163)	Valor de p
Tratamento de Indução				
OKT3				
Sim	0 (0,0)	4 (3,6)	4 (2,5)	---
Não	53 (100,0)	106 (96,4)	159 (97,5)	
BASILIXIMAB				
Sim	1 (1,9)	23 (20,9)	24 (14,7)	0,0001
Não	52 (98,1)	87 (79,1)	139 (85,3)	
Tratamento de Manutenção				
MMF/PRED	17 (32,1)	2 (1,8)	19 (11,7)	---
AZA/PRED/CSA	25 (47,2)	57 (51,8)	82 (50,3)	
MMF/PRED/CSA	6 (11,3)	23 (20,9)	29 (17,8)	
PRED/RAPA/CSA	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
RAD/PRED/CSA	4 (7,5)	6 (5,5)	10 (6,1)	
MMF/FK506/PRED	1 (1,9)	11 (10,0)	12 (7,4)	
FK506/PRED/AZA	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
PRED/CSA	0 (0,0)	9 (8,2)	9 (5,5)	
Troca do Tratamento				
Imunossupressor				
Sim	8 (15,1)	21 (19,1)	29 (17,8)	0,532
Não	45 (84,9)	89 (80,9)	134 (82,2)	
Tratamento de Resgate				
Metilprednisolona	14 (26,4)	28 (25,5)	42 (25,8)	0,794
OKT3	1 (1,9)	1 (0,9)	2 (1,2)	
Não utilizou	38 (71,7)	81 (73,6)	119 (73,0)	

* os valores representam *n* (%) de pacientes

MMF= micofenolato mofetil; PRED= prednisona; AZA= azatioprina; CSA= ciclosporina;

RAPA= rapamicina; RAD= everolimus; FK506= tacrolimus

Tabela 3- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com a ocorrência e duração dos procedimentos de risco e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Procedimento de risco*	Origem do Vivo (n=53)	enxerto Cadáver (n=110)	Total (n=163)	Valor de p
Sonda vesical de demora				
Sim	53 (100,0)	110 (100,0)	163 (100,0)	---
Não	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
CVC de curta permanência[§]				
Sim	49 (92,5)	95 (86,4)	144 (88,3)	---
Não	4 (7,5)	15 (13,6)	19 (11,7)	
CVC para hemodiálise				
Sim	3 (5,7)	19 (17,3)	22 (13,5)	---
Não	50 (94,3)	91 (82,7)	141 (86,5)	
Hemodiálise pós transplante				
Sim	11 (20,7)	80 (72,7)	91 (55,8)	<0,0001
Não	42 (79,3)	30 (27,3)	72 (44,2)	
Biópsia				
Sim	10 (18,9)	46 (41,8)	56 (34,4)	0,003
Não	43 (81,1)	64 (58,2)	107 (65,6)	
Mediana de tempo de uso de CVC curta permanência (Mín-Máx)**	1 (1-5)	2 (1-9)	2 (1-9)	---
Mediana de tempo de uso de SVD (Mín-Máx)**	5,0 (1,0-24)	5,0 (3,0-35)	5,0 (1,0-35)	---
Profilaxia antibacteriana				
Sulfametoxazol+trimetoprima	13 (24,5)	34 (30,9)	47 (28,8)	0,286
Fluoroquinolona	0 (0,0)	4 (3,6)	4 (2,5)	
Não utilizou	40 (75,5)	72 (65,4)	112 (68,7)	

*os valores representam *n* (%) de pacientes

** tempo em dias SVD= sondagem vesical de demora

[§]CVC = cateter venoso central

Tabela 4- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com os procedimentos de risco para infecção da ferida operatória e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Procedimento de risco*	Origem Vivo (n=53)	do enxerto Cadáver (n=110)	Total (n=163)	Valor de p
Dreno				
Sim	52 (98,1)	105 (95,5)	157 (96,3)	---
Não	1 (1,9)	5 (4,5)	6 (36,7)	
Cateter ureteral				
Sim	7 (13,2)	26 (23,6)	33 (20,3)	0,120
Não	46 (86,8)	84 (76,4)	130 (79,7)	
Profilaxia cirúrgica antibacteriana				
Cefazolina				
Outra droga	52 (98,1)	110 (100,0)	162 (99,4)	---
	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Complicação intra-operatória				
Sim	5 (9,4)	10 (9,1)	15 (9,2)	1,000
Não	48 (90,6)	100 (90,9)	148 (90,8)	
ASA				
1	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	---
2	1 (1,9)	2 (1,8)	3 (1,9)	
3	51 (96,2)	100 (90,9)	151 (92,6)	
4	1 (1,9)	7 (6,4)	8 (4,9)	
IRIC				
0	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	---
1	47 (88,7)	107 (97,3)	154 (94,5)	
2	6 (11,3)	2 (1,8)	8 (4,9)	
3	0 (0,0)	0 (0,0)		
Mediana de tempo de cirurgia[§]	3:30h	3h	3:30h	---
(Mín-Máx)	(2:30h-6h)	(2h-5:30h)	(2h-6h)	

*os valores representam n (%) de pacientes

[§] tempo de cirurgia em horas e minutos

As complicações não infecciosas ocorreram em dezoito (33,9%) receptores de doador vivo e 64 (58,1%) de doador cadáver após o transplante (p=0,005). As principais complicações foram rejeição (53,6%), necrose tubular aguda (21,9%), fístula ureteral (12,1%) e linfocele (8,5%). Por complicações não infecciosas foram necessárias nove (5,5%) nefrectomias do enxerto (Tabela 5).

Tabela 5- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com as complicações pós-transplante e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Complicação*	Origem Vivo (n=53)	do enxerto Cadáver (n=110)	Total (n=163)	Valor de p
Não infecciosa				
Sem complicação	35 (66,0)	46 (41,8)	81 (49,7)	0,005
Rejeição	9 (16,9)	17 (15,5)	26 (15,9)	
Rejeição + nefrectomia do enxerto	2 (3,8)	2 (1,8)	4 (2,5)	
Rejeição + Necrose tubular aguda	1 (1,9)	6 (5,5)	7 (4,3)	
Rejeição + Fístula ureteral	2 (3,8)	4 (3,6)	6 (3,7)	
Rejeição + Linfocele	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Nefrectomia do enxerto por complicações cirúrgicas	1 (1,9)	4 (3,6)	5 (3,0)	
Necrose tubular aguda	0 (0,0)	10 (9,0)	10 (6,2)	
Necrose tubular aguda + Fístula ureteral	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Fístula ureteral	0 (0,0)	3 (2,8)	3 (1,8)	
Linfocele	0 (0,0)	6 (5,5)	6 (3,7)	
Outras	2 (3,8)	11 (10,0)	13 (8,0)	
Infecciosa hospitalar				
Sem complicação	32 (60,4)	42 (38,1)	74 (45,4)	0,019
Episódio único	16 (30,2)	44 (40,1)	60 (36,8)	
Mais que um episódio	5 (9,4)	24 (21,8)	29 (17,8)	

*os valores representam n (%) de pacientes

4.3- Infecções hospitalares bacterianas pós transplante

Infecção hospitalar de origem bacteriana ocorreu em 89 (54,6%) receptores, sendo 21 (39,6%) de doador vivo e 68 (61,8%) de doador cadáver (p=0,019). Vinte e nove (17,8%) receptores tiveram dois ou mais episódios de infecção durante a hospitalização (Tabela 5).

Entre os receptores renais desta casuística foram diagnosticados 121 episódios de infecção hospitalar bacteriana em um total de 4327 pacientes-dia (27,9 infecções hospitalares/1000 pacientes-dia). Oitenta e duas (67,8%) ITU, 1 (0,8%) pielonefrite, 10 (8,3%) pneumonias, 18 (14,9%) da ferida cirúrgica, 7 (5,8%) primária da corrente sanguínea, 1 (0,8%) sanguínea relacionada ao cateter vascular central de curta permanência e 2 (1,6%) outras infecções.

A densidade de incidência de infecção hospitalar foi de 6,0 infecções por 1000 pacientes-dia para receptores de doador vivo e de 21,9 infecções para receptores de doador cadáver.

Entre os 102 receptores de doador cadáver com “irmão de rim”, 6 (5,8%) tiveram infecções hospitalares semelhantes (mesma localização topográfica e agente etiológico), com 2 casos de infecção urinária por *E.cloacae* multidroga-resistente, 2 casos de infecção urinária por *P.aeruginosa* e 2 casos de infecção cirúrgica de órgão/espaco.

Tabela 6- Distribuição de 163 receptores de rim de acordo com a localização topográfica da infecção e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Infecção*	Origem Vivo (n=53)	do enxerto Cadáver (n=110)	Total (n=163)	Valor de p
Trato urinário				
Sem infecção	40 (75,5)	49 (44,5)	89 (54,6)	0,001
Infecção urinária	12 (22,6)	61 (55,5)	73 (44,8)	
Pielonefrite	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	
Ferida cirúrgica				
Sem infecção	45 (84,9)	100 (90,9)	145 (89,0)	0,252
Superficial	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	
Profunda	2 (3,8)	3 (2,7)	5 (3,1)	
Órgão ou espaço	4 (7,5)	7 (6,4)	11 (6,7)	
Trato respiratório				
Sem infecção	52 (98,1)	101 (91,8)	153 (93,9)	0,168
Pneumonia	1 (1,9)	9 (8,2)	10 (6,1)	
Sangüínea primária				
Sem infecção	51 (96,2)	105 (95,5)	156 (95,7)	---
Confirmada laboratorialmente	1 (1,9)	4 (3,6)	5 (3,1)	
Septicemia clínica	1 (1,9)	1 (0,9)	2 (1,2)	
Relacionada ao CVC**				
Sem infecção	53 (100,0)	109 (99,1)	162 (99,4)	---
Infecção sangüínea relacionada ao cateter	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,6)	
Outras				
Não	52 (98,1)	109 (99,1)	161 (98,7)	---
Sim	1 (1,2)	1 (0,9)	2 (1,3)	

* os valores representam n (%) de pacientes

** CVC = cateter venoso central

4.4- Análise dos fatores de risco para infecções da ferida cirúrgica

Os dados relativos a ocorrência de infecção da ferida cirúrgica estão demonstrados nas Tabelas 7 e 8 de acordo com o cirurgião, tipo de enxerto, doença de base, IRIC, uso de cateter ureteral, complicação intra-operatória, retransplante, tratamento imunossupressor de manutenção, uso de OKT3 ou uso de basiliximab para indução, troca do tratamento imunossupressor de manutenção e tratamento imunossupressor de resgate.

As taxas de infecção cirúrgica por cirurgião estão demonstradas na Tabela 7. A taxa média de infecção cirúrgica pós transplante renal por cirurgião no período do estudo foi de 0,7%. O risco relativo de adquirir infecção cirúrgica pós-transplante renal foi 5,1 vezes maior para os que operaram com o cirurgião K; 3,5 vezes maior com o cirurgião F; 1,8 vezes maior com o cirurgião C e 0,8 vezes maior com os cirurgiões D, E, G, H, J e M quando comparado aos demais cirurgiões. A troca do tratamento de imunossupressão de manutenção esteve relacionada com a aquisição de infecção da ferida cirúrgica ($p=0,021$). Os demais fatores de risco analisados não apresentaram significância estatística para infecção cirúrgica (Tabela 8).

Tabela 7- Distribuição dos 163 receptores de rim de acordo com o cirurgião e a incidência de infecção cirúrgica associada ao cirurgião – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Cirurgião	Número de Cirurgias			Taxa de Infecção Cirúrgica (%)	RR§
	Vivo (n=53)	Cadáver (n=110)	Total (n=163)		
A	0 (0,0)	10 (9,1)	10 (6,1)	0,0	0,0
B	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (0,7)	0,0	0,0
C	1 (1,9)	12 (10,9)	13 (8,0)	1,3	1,8
D	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,7)	0,6	0,8
E	3 (5,7)	9 (8,2)	12 (7,3)	0,6	0,8
F	7 (13,2)	12 (10,9)	19 (11,6)	2,5	3,5
G	3 (5,7)	2 (1,8)	5 (3,1)	0,6	0,8
H	8 (15,0)	29 (26,4)	37 (22,7)	0,6	0,8
I	1 (1,9)	1 (0,9)	2 (1,2)	0,0	0,0
J	19 (35,8)	0 (0,0)	19 (11,6)	0,6	0,8
K	2 (3,8)	25 (22,7)	27 (16,6)	3,6	5,1
L	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	0,0	0,0
M	0 (0,0)	5 (4,6)	5 (3,1)	0,6	0,8
N	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	0,0	0,0
O	4 (7,5)	4 (3,6)	8 (4,9)	0,0	0,0
TOTAL	53 (100,0)	110 (100,0)	163 (100,0)	11,0	

§ RR= risco relativo

*os valores representam n (%) de pacientes

Tabela 8- Distribuição das infecções de ferida cirúrgica em 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Característica§	Infecção Presente (n=18)	Cirúrgica Ausente (n=145)	Valor de p
Tipo de enxerto*			
HLA1	4 (22,2)	13 (9,0)	0,236
HLA2	4 (22,2)	31 (21,5)	
Cadáver	10 (55,6)	100 (69,4)	
Doença de base**			
Insuficiência renal de causa indeterminada	4 (22,2)	45 (31,3)	0,209
Nefroesclerose hipertensiva	8 (44,4)	26 (18,0)	
Glomerulonefrite crônica	4 (22,2)	44 (30,6)	
Nefropatia túbulo intersticial	0 (0,0)	12 (8,3)	
Nefropatia diabética	1 (5,6)	8 (5,6)	
Doença policística hepato-renal	1 (5,6)	9 (6,2)	
IRIC			
0	0 (0,0)	1 (0,7)	0,304
1	16 (88,9)	138 (95,2)	
2	2 (11,1)	6 (4,1)	
Cateter ureteral			
Sim	2 (11,1)	31 (21,4)	0,532
Não	16 (88,2)	114 (78,6)	
Complicação intra-operatória			
Sim	1 (5,6)	14 (9,8)	1,000
Não	17 (94,4)	129 (90,2)	
Retransplante			
Sim	1 (5,6)	11 (7,6)	1,000
Não	17 (94,4)	134 (92,4)	
Tratamento imunossupressor de manutenção***			
MMF/PRED			0,173
AZA/PRED/CSA	4 (22,2)	15 (10,5)	
MMF/PRED/CSA	7 (38,9)	72 (52,5)	
RAD/PRED/CSA	6 (33,3)	23 (16,0)	
MMF/FK506/PRED	0 (0,0)	10 (7,0)	
PRED/CSA	0 (0,0)	12 (8,4)	
	1 (5,6)	8 (5,6)	
OKT3 para indução			
Sim	0 (0,0)	4 (2,8)	1,000
Não	18 (100,0)	141 (97,2)	
Basiliximab para indução			
Sim	1 (5,6)	23 (15,9)	0,477
Não	17 (94,4)	122 (84,1)	
Troca do Tratamento imunossupressor de manutenção			
Sim	7 (38,9)	22 (15,2)	0,021
Não	11 (61,1)	123 (84,8)	
Tratamento imunossupressor de resgate			
Metilprednisolona	7 (38,9)	37 (25,5)	0,262
Não utilizou	11 (61,1)	108 (74,5)	

§ os valores representam n (%) de pacientes

* não foi incluído um paciente HLA3

** não foi incluído um paciente com outras doenças

*** não foram incluídos dois pacientes com protocolos FK506/PRED/AZA e PRED/RAP/CSA

MMF= micofenolato mofetil; PRED= prednisona; AZA= azatioprina; CSA= ciclosporina;

RAPA= rapamicina; RAD= everolimus; FK506= tacrolimus

4.5- Análise dos fatores de risco para infecção urinária

No período do estudo ocorreram 82 episódios de ITU em 73 pacientes, sendo 12 (22,6%) receptores de doador vivo e 61 (55,5%) de doador cadáver ($p=0,001$) (Tabela 6). Episódios recorrentes de ITU durante a hospitalização ocorreram em 1 (1,9%) receptor de doador vivo e 8 (7,3%) de doador cadáver.

A incidência de infecção urinária foi de 13,9 infecções por 1000 cateter vesical-dia para receptores de doador vivo e 74,3 para receptores de doador cadáver.

A mediana de tempo de internação até o diagnóstico da ITU foi de 5 dias (Mín=3; Máx=35) para receptores com SVD (Tabela 10).

Os agentes etiológicos mais freqüentes isolados em urina foram *Enterobacter cloacae* 25 (30,4%), *Pseudomonas aeruginosa* 11 (13,4%), *Serratia marcescens* 6 (7,3%), *Klebsiella pneumoniae* 6 (7,3%), *Escherichia coli* 6 (7,3%), *Enterobacter aerogenes* 5 (6,0%), *Acinetobacter baumannii* 5 (6,0%) e *Enterococcus* sp 5 (6,0%) (Tabela 9).

Dois (3,7%) receptores de doador vivo e 21 (19,1%) de doador cadáver tiveram infecção urinária por bactérias multidroga-resistentes ($p=0,008$). Os microrganismos multidroga-resistentes isolados em urina foram o *E. cloacae* 15 (65,2%), *P. aeruginosa* 3 (13,0%), *A. baumannii* 3 (13,0%), *K. pneumoniae* 1 (4,3%) e *E. coli* 1 (4,3%).

Os dados relativos a ocorrência de ITU estão demonstrados na Tabela 10 de acordo com o sexo, tipo de enxerto, doença de base, uso de profilaxia antibacteriana, uso de cateter ureteral, tratamento imunossupressor de manutenção, uso de OKT3 ou uso de basiliximab para indução, troca do tratamento imunossupressor de manutenção, tratamento imunossupressor de resgate, duração da cateterização vesical e tempo de internação até a ocorrência da infecção.

Tabela 9- Distribuição de 94 microrganismos isolados de infecções hospitalares em receptores de transplante renal de acordo com a localização topográfica das infecções hospitalares e origem do enxerto – Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

	Trato urinário		Ferida cirúrgica		Sangüínea		Outras		Total
	Vivo	Cad.	Vivo	Cad.	Vivo	Cad.	Vivo	Cad.	
<i>E.cloacae</i>	2	23				1		2	28 (29,8)
<i>P.aeruginosa</i>		11				2			13 (13,8)
<i>E. coli</i>	2	4							6 (6,4)
<i>S. marcescens</i>	3	3							6 (6,4)
<i>K. pneumoniae</i>		6						1	7 (7,4)
<i>E. aerogenes</i>		5		1					6 (6,4)
<i>Enterococcus sp</i>		5		2	1	1			9 (9,5)
<i>A. baumannii</i>	2	3							5 (5,3)
<i>C. freundii</i>		3							3 (3,2)
<i>K. oxytoca</i>	1	2							3 (3,2)
<i>M.morganii</i>		1							1 (1,1)
<i>P. fluorescens</i>		1							1 (1,1)
<i>Proteus sp</i>	1								1 (1,1)
<i>S. aureus</i>			1						1 (1,1)
Outros*	1	3							4 (4,2)
Total	12	70	1	3	1	3		4	94 (100,0)

^s os valores representam *n* (%) de microrganismos isolados

* fungos (*Candida sp*)

Tabela 10- Distribuição das infecções urinárias em 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Característica§	Infecção Urinária Presente (n=73)	Ausente (n=90)	Valor de p	OR [IC 95%]
Sexo				
Feminino	33 (45,2)	32 (35,6)	0,211	1,49 [0,79-2,81]
Masculino	40 (54,8)	58 (64,4)		
Tipo de enxerto*				
HLA1	4 (5,5)	13 (14,5)		referência
HLA2	8 (10,9)	27 (30,0)	0,957	0,96 [0,24-3,79]
Cadáver	61 (83,6)	49 (54,5)	0,020	4,04 [1,24-13,19]
Doença de base**				
Causa indeterminada	24 (33,3)	25 (27,8)	0,956	0,96 [0,27-3,39]
Nefroesclerose hipertensiva	15 (20,9)	19 (21,1)	0,610	0,78 [0,21-2,95]
Glomerulonefrite crônica	16 (22,2)	32 (35,6)	0,050	0,50 [0,13-1,80]
Nefropatia túbulo intersticial	6 (8,3)	6 (6,7)		referência
Nefropatia diabética	4 (5,6)	5 (5,5)	0,777	0,80 [0,14-4,53]
Doença policística hepato-renal	7 (9,7)	3 (3,3)	0,131	2,33 [0,40-13,60]
Profilaxia antibacteriana				
Sulfametoxazol+trimetoprima	21 (28,8)	26 (28,9)	0,986	0,99 [0,50-1,96]
Não	52 (71,2)	64 (71,1)		
Cateter ureteral				
Sim	16 (21,9)	17 (18,9)	0,632	1,205 [0,56-2,59]
Não	57 (78,1)	73 (81,1)		
Tratamento imunossupressor de manutenção***				
MMF/PRED	4 (5,6)	15 (16,9)	0,025	0,13 [0,02-0,78]
AZA/PRED/CSA	34 (47,2)	48 (53,9)	0,161	0,35 [0,08-1,51]
MMF/PRED/CSA	18 (25,0)	11 (12,4)	0,802	0,81 [0,16-3,95]
RAD/PRED/CSA	4 (5,6)	6 (6,7)	0,251	0,33 [0,05-2,17]
MMF/FK506/PRED	6 (8,3)	6 (6,7)	0,447	0,50 [0,08-2,99]
PRED/CSA	6 (8,3)	3 (3,4)		referência
OKT3 para indução				
Sim	2 (2,7)	2 (2,2)	0,832	1,23 [0,17-9,02]
Não	71 (97,3)	88 (97,8)		
Basiliximab para indução				
Sim	13 (17,8)	11 (12,2)	0,319	1,55 [0,65-3,71]
Não	60 (82,2)	79 (87,8)		
Troca do tratamento imunossupressor de manutenção				
Sim	20 (27,4)	9 (10,0)	0,005	3,39 [1,43-8,02]
Não	53 (72,6)	81 (90,0)		
Tratamento imunossupressor de resgate				
Metilprednisolona				
Não utilizou	25 (34,3)	19 (21,1)	0,062	1,94 [0,96-3,91]
	48 (65,7)	71 (78,9)		
Mediana de dias de internação prévio a infecção	14 (3-60)	16 (2-75)	0,259	0,98 [0,96-1,01]
Mediana de dias de cateter vesical prévio a infecção	5 (3-35)	5 (1-8)	0,006	1,42 [1,10-1,84]

§ os valores representam n (%) de pacientes

* não foi incluído um paciente HLA3

** não foi incluído um paciente com outras doenças

*** não foram incluídos dois pacientes com protocolos FK506/PRED/AZA e PRED/RAP/CSA

MMF= micofenolato mofetil; PRED= prednisona; AZA= azatioprina; CSA= ciclosporina;

RAPA= rapamicina; RAD= everolimus; FK506= tacrolimus

Como fatores de risco para ITU foi encontrada correlação com rim oriundo de doador cadáver ($p=0,020$), duração do uso de cateter vesical prévio à infecção ($p=0,006$) e troca do tratamento de imunossupressão de manutenção ($p=0,005$). A presença de glomerulonefrite crônica ($p=0,050$; $OR=0,50$ [IC95%=0,13-1,80]) e o uso de MMF/PRED ($p=0,025$; $OR=0,13$ [IC95%=0,02-0,78]) foram fatores de proteção. Os demais fatores de risco analisados não apresentaram significância estatística para infecção urinária (Tabela 10).

Na análise multivariada dos fatores de risco para ITU a regressão logística demonstrou que a infecção urinária foi relacionada com a duração de uso de cateter vesical prévio à infecção ($p=0,004$) e que o aumento de 1 dia de uso de sonda vesical aumentou em 1,5 vezes a chance de ter ITU ($OR=1,5$ [IC95%=1,1; 1,9]).

O enxerto de doador cadáver foi fator de risco para ITU. Os receptores que recebem enxerto de doador cadáver tiveram 3,6 vezes mais chances de ter infecção do que os pacientes que recebem enxerto HLA I ($p=0,043$; $OR=3,6$ [IC95%=1,0;12,7]) e 6,6 mais chances de infecção do que os pacientes que recebem enxerto HLA II ($p=0,006$; $OR=6,6$ [IC95%=2,2;19,5]).

Os receptores que tiveram troca do esquema imunossupressor de manutenção tiveram 17 vezes mais chances de ITU ($p=0,0001$; $OR=17,0$ [IC95%=4,0;71,5]) (Tabela 11).

A análise do tempo de internação até a ocorrência da infecção demonstrou que o risco de ITU é maior nos primeiros dias de internação ($p=0,0002$; $OR=0,9$ [IC95%=0,8; 0,9]).

Tabela 11- Regressão logística multivariada dos fatores de risco para infecção urinária entre 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Variável	Parâmetro estimado	p	OR	IC95%
Enxerto de cadáver x HLA I	1,293	0,043	3,64	[1,03-12,79]
Enxerto de cadáver x HLA II	1,888	0,006	6,60	[2,23-19,50]
Enxerto HLA II x HLA I	-0,594	0,448	0,55	[0,11-2,56]
Duração de uso do cateter vesical prévio à infecção	0,409	0,004	1,50	[1,13-1,99]
Tempo de internação até a ocorrência da infecção	-0,082	0,0002	0,92	[0,88-0,96]
Troca do tratamento imunossupressor de manutenção	2,835	0,0001	17,04	[4,06-71,55]

4.6- Análise dos fatores de risco para infecção urinária por *E. cloacae* multidroga-resistente

Infecção urinária hospitalar por *E. cloacae* multidroga-resistente ocorreu em 15 pacientes, sendo 1 (1,9%) receptor de doador vivo e 14 (12,7%) doador cadáver (p=0,099). A análise multivariada não identificou nenhum fator de risco para ITU por *E. cloacae* multidroga-resistente entre os parâmetros analisados (Tabela 12).

Tabela 12- Distribuição das infecções urinárias por *E. cloacae* multidroga-resistentes em 163 receptores de transplante renal de acordo com características clínicas - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Característica§	Infecção Urinária <i>E.cloacae</i>		Valor de p
	Presente (n=15)	Ausente (n=148)	
Tipo de enxerto*			
HLA1	0 (0,0)	17 (11,6)	0,099
HLA2	1 (6,7)	34 (23,1)	
Cadáver	14 (93,3)	96 (65,3)	
Profilaxia antibacteriana			
Sulfametoxazol+trimetoprima	3 (20,0)	44 (29,7)	0,557
Não	12 (80,0)	104 (70,3)	
Tratamento imunossupressor de manutenção***			
MMF/PRED	0 (0,0)	19 (12,9)	0,297
AZA/PRED/CSA	7 (50,0)	75 (51,0)	
MMF/PRED/CSA	4 (28,6)	25 (17,0)	
RAD/PRED/CSA	0 (0,0)	10 (6,8)	
MMF/FK506/PRED	1 (7,1)	11 (7,5)	
PRED/CSA	2 (14,3)	7 (4,8)	
OKT3 para indução			
Sim	0 (0,0)	4 (2,7)	1,000
Não	15 (100,0)	144 (97,3)	
Basiliximab para indução			
Sim	4 (26,7)	20 (13,5)	0,240
Não	11 (73,3)	128 (86,5)	
Troca do tratamento imunossupressor de manutenção			
Sim	5 (33,3)	24 (16,2)	0,147
Não	10 (66,7)	124 (83,8)	
Tratamento imunossupressor de resgate			
Metilprednisolona			0,551
Não utilizou	5 (33,3)	39 (26,3)	
	10 (66,7)	109 (73,7)	
Mediana de dias de internação até a ocorrência da infecção	36 (18-73)	21 (2-98)	0,236

§ os valores representam n (%) de pacientes

* não foi incluído um paciente HLA3

** não foi incluído um paciente com outras doenças

*** não foram incluídos dois pacientes com protocolos FK506/PRED/AZA e PRED/RAP/CSA

MMF= micofenolato mofetil; PRED= prednisona; AZA= azatioprina; CSA= ciclosporina;

RAPA= rapamicina ; RAD= everolimus; FK506= tacrolimus

4.7- Análise do perfil epidemiológico dos *E. cloacae* multidroga-resistentes

Além dos 15 casos de ITU hospitalar por *E. cloacae* multidroga-resistente anteriormente descritos, foram identificados nesta casuística mais 3 receptores com infecções pelo mesmo agente etiológico, mas que não preencheram os critérios de inclusão no primeiro grupo: 1 isolado em líquido de drenagem pleural, 1 hemocultura e 1 urina diagnosticada na segunda internação após o transplante e que não preencheu os critérios de IH.

A Tabela 13 demonstra as características dos receptores renais com infecção por *E. cloacae* multidroga-resistente de acordo com o sexo, tipo de enxerto, data do transplante, material biológico de isolamento do microrganismo, data do exame, perfil de susceptibilidade do agente e PFGE.

O receptor letra O teve 4 amostras de urina com *E. cloacae* em diferentes datas e o receptor L três amostras. Os pacientes “irmãos de rim” L e P tiveram infecção urinária pelo *E. cloacae* com o mesmo perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos (Tabela 13).

A Tabela 14 demonstra os perfis de sensibilidade aos antimicrobianos dos 18 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes.

Tabela 13- Características dos 18 receptores renais infectados por *Enterobacter cloacae* multidroga- resistentes - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

Pacientes# /sexo	Tipo de enxerto	Data do transplante	Material	Data do isolamento	Susceptibi- lidade**	PFGE Ordem
A/M	Vivo	04/09/2001	Líq. de dreno	14/09/2001	A	--
B/M	Vivo	06/02/2001	Urina	05/04/2001	B	4
C/F	Cadáver	01/05/2001	Urina	15/06/2001	B	3
D/M	Cadáver	03/05/2001	Urina	10/05/2001	B	--
E/M	Cadáver	27/04/2001	Urina	17/05/2001	B	2
F/M	Cadáver	26/07/2001	Sangue	01/09/2001	A	--
G/M	Cadáver	15/07/2001	Urina	04/08/2001	A	--
H/M	Cadáver	15/06/2001	Urina	02/07/2001	C	--
I/F	Cadáver	25/12/2000	Urina	25/01/2001	C	--
J/F	Cadáver	11/12/2001	Urina	29/12/2001	C	5
K/F	Cadáver	17/12/2002	Urina	21/12/2002	B	--
L/M	Cadáver	23/12/2000	Urina	20/01/2001	C	--
L/M	Cadáver	23/12/2000	Urina	04/04/2001	C	6
L/M	Cadáver	23/12/2000	Urina	20/08/2001	C	10
M/M	Cadáver	22/01/2001	Urina	19/02/2001	C	--
N/F	Cadáver	28/08/2002	Urina	12/09/2002	C	--
O/M*	Cadáver	25/01/2001	Urina	22/03/2001	C	--
O/M*	Cadáver	25/01/2001	Urina	11/04/2001	C	7
O/M*	Cadáver	25/01/2001	Urina	18/04/2001	C	8
O/M*	Cadáver	25/01/2001	Urina	15/05/2001	C	9
P/M	Cadáver	24/12/2000	Urina	14/01/2001	C	--
Q/M	Cadáver	26/03/2001	Urina	07/05/2001	B	--
R/M	Cadáver	08/04/2001	Urina	02/05/2001	B	--

pacientes identificados por letras

* isolado após alta hospitalar

** A= sensível a amicacina, gentamicina e imipenem e resistente a cefalosporinas de terceira geração (Ceftazidima e Ceftriaxona), ciprofloxacina e sulfametoxazol+ trimetoprima.

B= sensível a amicacina e imipenem e resistente a gentamicina, cefalosporinas de terceira geração, ciprofloxacina e sulfametoxazol+trimetoprima.

C= sensível a imipenem e resistente a amicacina, gentamicina, cefalosporinas de terceira geração, ciprofloxacina e sulfametoxazol+trimetoprima.

Tabela 14- Perfil de sensibilidade aos antimicrobianos de 23 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes em receptores renais - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

ANTIMICROBIANO	Número de cepas	
	Sensíveis (%)	Testadas
Amicacina	9 (39,1)	23
Ampicilina+sulbactam	0 (0,0)	18
Cefazolina	0 (0,0)	14
Cefepima	5 (29,4)	17
Ceftazidima	0 (0,0)	23
Ceftriaxona	0 (0,0)	23
Ciprofloxacina	0 (0,0)	23
Gentamicina	3 (13,0)	23
Imipenem	23 (100,0)	23
Sulfametoxazol+trimetoprima	0 (0,0)	23

O Gráfico 1 demonstra a distribuição temporal dos 18 pacientes infectados por *E. cloacae* MDR de acordo com a data de isolamento do agente e perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos isolados. Dezesesseis (88,9%) cepas foram isoladas em 2001 e 2 (11,1) em 2002. Para os receptores com mais de um isolado foi considerada a data do primeiro isolamento.

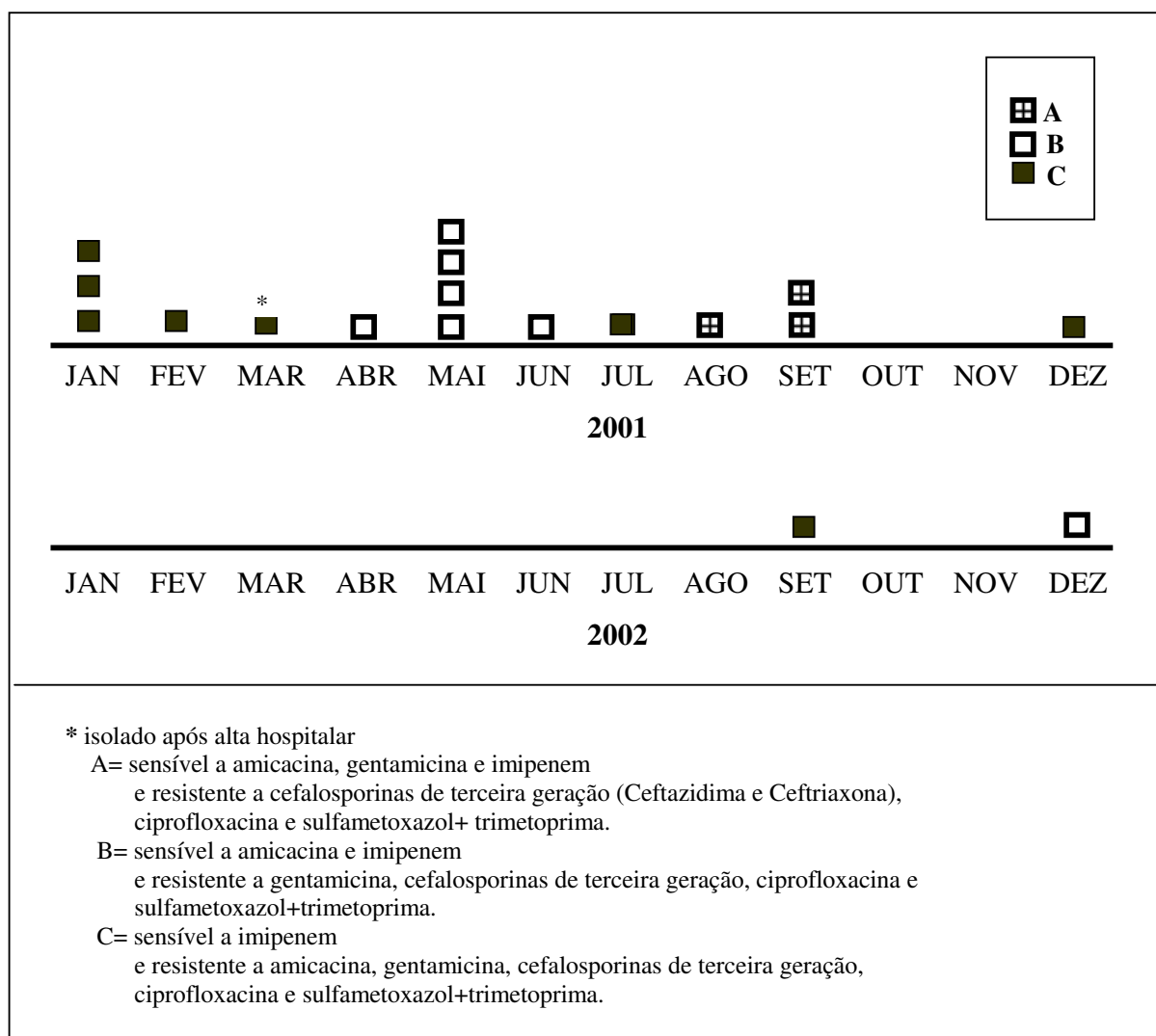


Gráfico 1- Distribuição dos 18 receptores com infecção por *E. cloacae* multidroga-resistentes de acordo com a data de isolamento do agente e o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos dos isolados - Unidade de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, 2001 a 2002.

4.8- Análise molecular dos isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes

Foram analisadas 9 cepas de *E. cloacae* multidroga-resistente isolados em urina de 6 receptores renais desta casuística pela técnica de PFGE (Figura 3 e 4; Tabela 15) e comparados com 6 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistente em urina de 4 pacientes da unidade de Nefrologia internados no mesmo período do estudo e não submetidos a transplante (Figura 5 e Tabela 16).

Paciente	E	C	B	J	L	O	O	O	L
Ordem	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Marcador	1726	2493	1309	1791	2590	282	713	1042	901

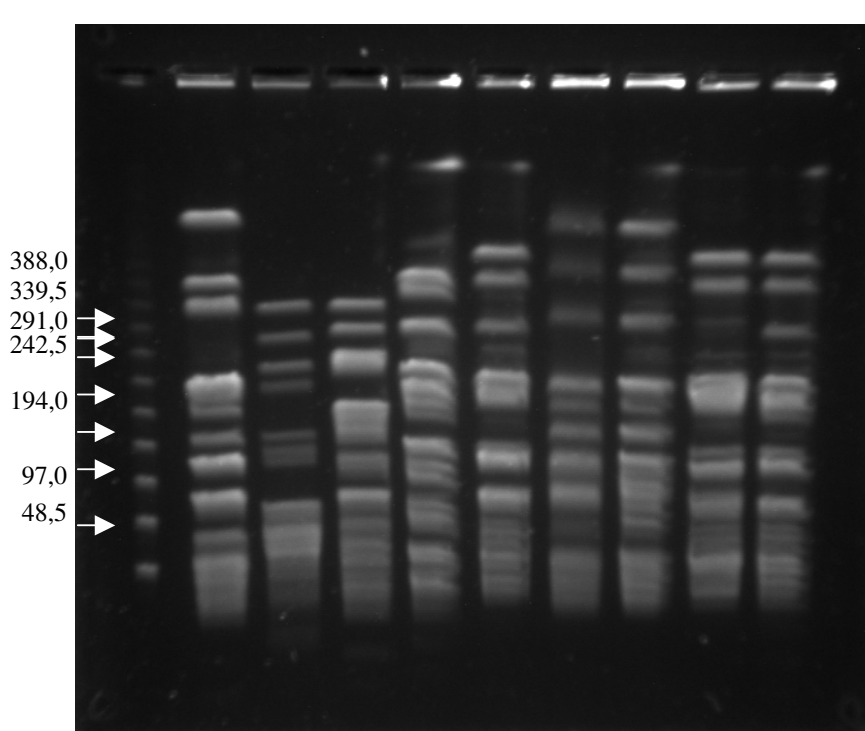


Figura 3- Análise por PFGE dos 9 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes em urina de 6 receptores renais.

Tabela 15- Características dos 9 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes em urina de acordo com o receptor e perfil de sensibilidade.

Ordem	No. da cepa	Letra de identificação do paciente	Data de isolamento
2	1726	E	23/05/2001
3	2493	C	21/06/2001
4	1309	B	18/07/2001
5	1791	J	20/12/2001
6	2590	L	04/04/2001
7	282	O	11/04/2001
8	713	O	18/04/2001
9	1042	O	15/05/2001
10	901	L	20/08/2001

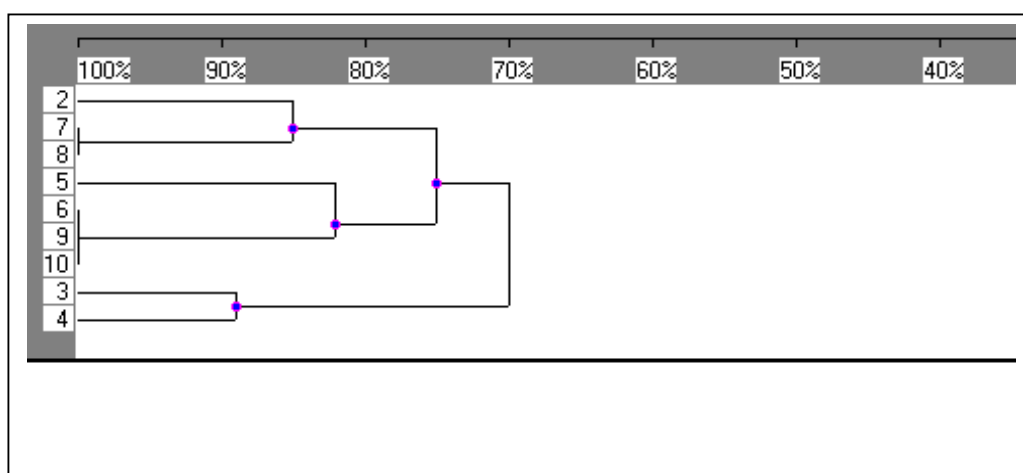


Figura 4- Dendrograma dos 9 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes em urina de 6 receptores renais.

A análise molecular das cepas de *E. cloacae* multidroga-resistentes dos receptores renais mostrou seis diferentes perfis de DNA (Figura 3). Cada receptor teve um único perfil de DNA. Uma cepa do receptor O isolada em 15/05/2001 e as cepas do receptor L isoladas em 4/4/2001 e 20/08/2001 (Figura 3, linhas 6, 9 e 10) tiveram o mesmo perfil de DNA, sugerindo transmissão cruzada entre estes receptores. O receptor O teve duas cepas isoladas em 11 e 18/04/2001, respectivamente, com o mesmo perfil genômico e uma terceira cepa isolada em 15/05/2001 (Figura 3, linhas 7, 8 e 9) com um diferente perfil de DNA, sugerindo que este receptor teve um segundo episódio de ITU. O dendrograma (Figura 4) mostra que as cepas 7 e 8 do receptor O são idênticas, como também são idênticas as cepas 6, 9 do receptor L e 10 do receptor O.

Tabela 16- Características dos 6 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes em urina de 4 pacientes não transplantados da unidade de Nefrologia acordo com a data de isolamento.

Ordem	No. da cepa	Iniciais do Nome	Data de isolamento
2	3125	S	04/07/2001
3	1573	T	21/10/2001
4	1654	U	20/02/2001
5	544	U	08/05/2001
6	344	S	09/05/2002
7	2030	V	26/08/2002

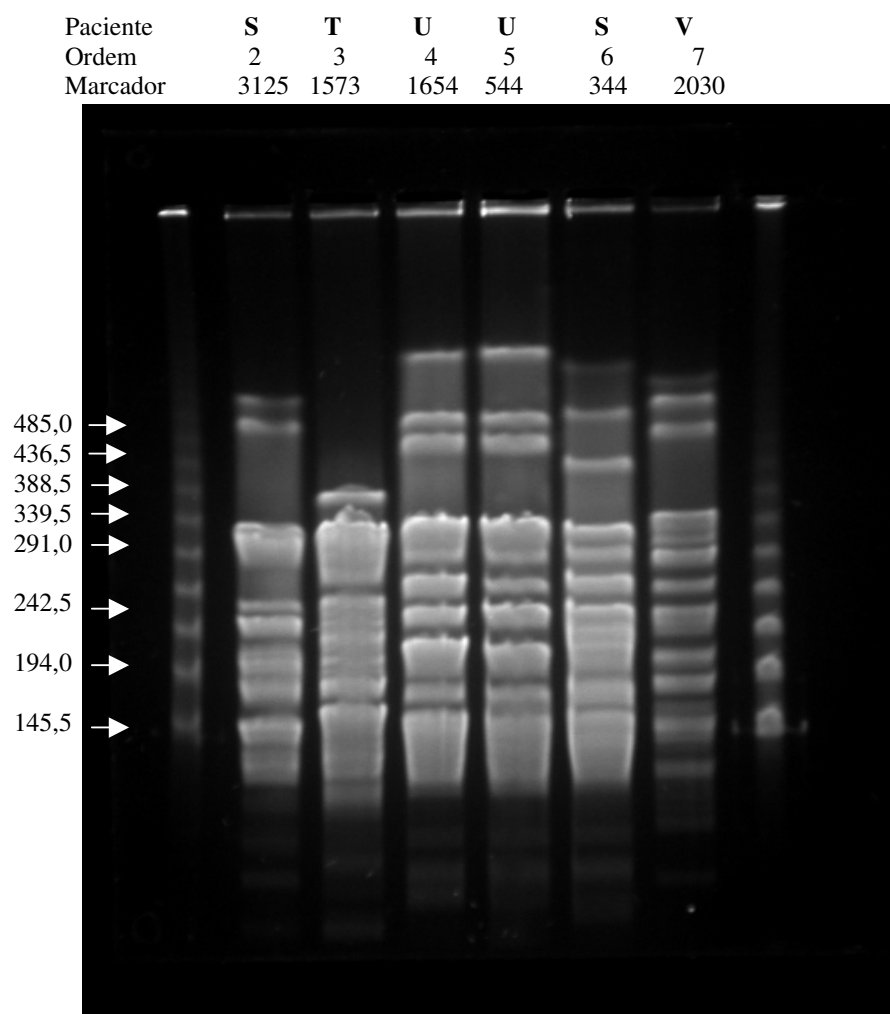


Figura 5- Análise por PFGE dos 6 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes em urina de 4 pacientes não transplantados da unidade de Nefrologia.

A análise molecular de 6 isolados de *E. cloacae* multidroga-resistentes isolados de urina de 4 pacientes não transplantados renais, internados na Unidade de Nefrologia no mesmo período deste estudo demonstrou que cada paciente teve um diferente perfil de DNA (Figura 5). O paciente U teve a mesma cepa isolada em 20/02/2001 e 08/05/2001 (Figura 5, linhas 4 e 5). O paciente S teve duas cepas distintas (Figura 5, linhas 2 e 6) isoladas respectivamente em 04/07/2001 e 09/05/2002, sugerindo dois episódios de ITU por diferentes clones de *E. cloacae*. Não houve semelhança quando comparadas as cepas de *E. cloacae* multidroga-resistentes entre os receptores renais e os não receptores deste estudo.

5- DISCUSSÃO

Na análise descritiva de nossa casuística observamos que 67,5% dos transplantes renais foram de doadores cadáver. De modo semelhante, a SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO (2003) relatou que dos 4.346 transplantes renais cadastrados até fevereiro de 2004, 56,7% foram de doador cadáver. O elevado percentual de doadores cadáver deveu-se provavelmente ao processo de conscientização e informação sobre doação de órgãos que vem ocorrendo desde o início da década de 90, período onde observamos avanços científicos nos critérios de morte encefálica e na técnica cirúrgica, além da criação de políticas nacionais para captação e distribuição de órgãos. Estes fatos, associados à existência de uma Central de Captação de Órgãos em nosso hospital, provavelmente contribuíram para o elevado percentual de transplantes renais de doador cadáver.

No período deste estudo foram realizados 163 transplantes renais e diagnosticados 121 episódios de infecção hospitalar bacteriana, com diferença significativa na incidência entre receptores de doador vivo (6 infecções por 1.000 pacientes-dia) e cadáver (21,9 infecções por 1.000 pacientes-dia) ($p=0,019$) (Tabelas 5 e 6). Na literatura não há consenso no estabelecimento do enxerto de doador cadáver como fator de risco para infecção. LAPCHIK e cols. (1992), em um estudo caso-controle envolvendo 72 receptores renais (36 pares) encontraram o enxerto de doador cadáver como fator de risco independente para ITU e infecção da ferida cirúrgica; do mesmo modo, BRAYMAN e cols. (1992) em um estudo prospectivo envolvendo 604 receptores de transplante renal encontraram diferença significativa na incidência geral de infecção em enxertos de cadáver. Outros autores entretanto, não relatam o enxerto de doador cadáver como fator de risco para infecção. TAKAI e cols. (1998) em um estudo retrospectivo envolvendo 363 receptores renais não encontraram diferença significativa na incidência de ITU entre receptores de doador vivo e cadáver (23% vs. 28%); assim como, RENOULT e cols. (1994) em um estudo prospectivo com 252 receptores renais, não encontraram a origem do enxerto como fator de risco associado a ITU. SPEES e cols. (1982) em um estudo prospectivo de análise da incidência de contaminação do enxerto de doadores cadáver antes do transplante verificaram que enxertos contaminados não aumentam a incidência de infecções no receptor, mas podem resultar em complicações cirúrgicas como ruptura da anastomose arterial e aneurisma de artéria renal.

Os receptores de doador cadáver de nossa casuística também tiveram diferenças significativas com relação a incidência de complicações não infecciosas pós-transplante ($p=0,005$). As principais complicações não infecciosas pós-transplante foram a rejeição aguda (27%) e a necrose tubular aguda (11%) (Tabela 5). Estes achados foram fatores que, individualmente ou associados, representaram risco para a aquisição de infecções hospitalares e infecção por bactérias resistentes. A rejeição aguda pode levar ao aumento da imunossupressão e consequentemente aumentar o risco de infecção, do mesmo modo a necrose tubular aguda pode tornar necessário a manutenção da hemodiálise pós-transplante, também aumentando o risco de infecções associadas ao procedimento dialítico e o tempo de hospitalização. O tempo prolongado de hospitalização pós-transplante também pode ser fator de risco tanto para a aquisição de infecções hospitalares quanto para a colonização ou infecção por bactérias multidroga-resistentes (SHLAES e RICE, 1996; RIBEIRO FILHO, 2000). LAPCHICK e cols. (1992), encontraram o tempo prolongado de hemodiálise prévio ao transplante como fator de risco para ITU. Uma possível explicação para este achado pode ter sido o grau de inflamação e de nutrição destes pacientes que permanecem por muito tempo em tratamento dialítico.

A ITU foi a infecção hospitalar de maior incidência em nossa casuística (44,8%) com diferença, estatisticamente significativa, entre receptores de doador vivo (22,6%) e doador cadáver (55,5%) ($p=0,001$). As infecções da ferida cirúrgica (11,0%), do trato respiratório (6,1%), sangüínea (4,3%) e relacionada ao CVC (0,6%) não tiveram diferença quando analisada a origem do enxerto (Tabela 6).

Diversos autores relatam a ITU como a infecção de maior incidência após o transplante renal tanto no período pós-operatório precoce quanto no tardio. RENOULT e cols. (1994) analisaram, retrospectivamente, 252 receptores renais e observaram uma incidência de ITU de 73,7%. MARMOL e cols. (1996), também em estudo retrospectivo com 220 receptores renais, observaram que no primeiro mês após o transplante as ITUs representam 50% das infecções seguida pela infecção da ferida cirúrgica com 12,3%. No estudo retrospectivo de GOYA e cols. (1997) com 53 receptores renais, a taxa de ITU hospitalar foi de 20,8%. MARAHA e cols. (2001), em um estudo prospectivo, acompanharam 192 receptores renais durante o primeiro ano pós-transplante e relataram

61% de ITU, 8% de pneumonia e 7% de infecções intra-abdominais. ABBOTT e cols. (2001), em um estudo retrospectivo de análise de reinternações hospitalares envolvendo 33.479 receptores renais tardios encontraram uma incidência de 30,6% de septicemias bacterianas secundárias à ITU como causa da internação. KO e cols. (1994), em um estudo prospectivo analisando infecções adquiridas antes e após um mês do transplante em receptores renais, observaram que 55,2% das infecções ocorrem no primeiro mês e destas 59,2% foram ITU, 13,8% bacteremia, 9,1% pneumonia e 9,1% infecção de pele. TOLKOFF-RUBIN e RUBIN (1997), em um artigo de revisão sobre a patogênese das ITUs em pacientes imunossuprimidos apontam o trauma cirúrgico do transplante e o trauma imunológico associado com a rejeição aguda do enxerto como fatores preponderantes associados com o aumento da susceptibilidade de ITU nas primeiras semanas do pós-operatório.

A necessidade de troca do tratamento imunossupressor de manutenção não teve diferença estatisticamente significativa entre receptores de enxerto de doador vivo e cadáver ($p=0,532$) (Tabela 2), mas foi encontrada como fator de risco associado para infecção da ferida cirúrgica ($p=0,021$) (Tabela 8) e como fator de risco independente para ITU ($p=0,0001$) (Tabela 11). Em nossa casuística 29 (17,8%) receptores tiveram troca do esquema imunossupressor de manutenção devido rejeição aguda (70,4%) e leucopenia induzida por AZA (18,5%). Na literatura, a maioria dos estudos relacionam o uso dos imunossupressores com a aquisição de infecções oportunistas pós-transplante e raramente com a aquisição de infecções bacterianas hospitalares. TAKAI e cols. (1998), não encontraram relação entre a incidência de rejeição e ITU e nem entre o número de episódios de ITU e o número de rejeições.

Em nossa casuística o uso de OKT3 ou basiliximab como imunossupressores de indução, não foi encontrado como fator de risco para ITU, ITU por *E. cloacae* multi-resistente ou infecção da ferida cirúrgica. NASHAN e cols. (1997), em um estudo experimental de avaliação da efetividade do basiliximab na prevenção de rejeição aguda em receptores renais, não encontraram diferença na incidência de infecções entre 193 receptores que receberam a droga comparados com 187 do grupo placebo.

O protocolo de imunossupressão de manutenção também não foi fator de risco para infecções da ferida operatória ($p=0,173$) ou urinária por *E.cloacae* multidroga-resistente ($p=0,297$). O esquema duplo de MMF/PRED foi fator de proteção da ITU ($p=0,025$; OR=0,50 [IC95% 0,13-1,80]) na análise univariada desta casuística (Tabela 10), mas não se confirmou como fator independente na análise multivariada (Tabela 11). Este esquema possui potente atividade imunossupressora e em nossa casuística foi utilizado como protocolo inicial para 17 receptores de doador vivo HLA I e 2 receptores de cadáver. O MMF/PRED quando associado a ciclosporina também não apresentou risco para ITU hospitalar. Embora a imunossupressão seja caracterizada como fator de risco para infecções, são poucos os estudos que analisam os diferentes protocolos de drogas como fator de risco para infecção hospitalar, sendo que a maioria destes analisam o risco de rejeição aguda ou infecções tardias (TOLKOFF-RUBIN e RUBIN, 1992; BRAYMAN et al., 1992; HIBBERD e RUBIN, 1993; SCHMIDT e OBERBAUER, 1999). Em um estudo clínico controlado envolvendo 1.080 pacientes, HELDERMAN e cols. (1994), não encontraram diferença na incidência de infecção entre terapia imunossupressora com duas ou três drogas. TOLKOFF-RUBIN e RUBIN (1992) em um artigo de revisão sobre fatores de risco para infecções fúngicas e bacterianas em receptores renais, apontam como fatores de influência no grau de imunossupressão: a dose, duração e sequência temporal de administração da droga, granulocitopenia, lesões muco-cutâneas, desnutrição, uremia, hiperglicemia ou presença de infecções virais imunomoduladoras como CMV, VEB, HIV ou hepatite. Acreditamos que novos estudos controlados de análise individual das drogas imunossupressoras devam ser desenvolvidos para avaliação da relação destes medicamentos com a incidência de infecções bacterianas hospitalares.

Em nossa casuística o uso de cateter ureteral não influenciou na incidência da ITU ($p=0,632$) ou da infecção ferida cirúrgica ($p=0,532$). TAKAI e cols. (1998), também não encontraram diferença na incidência de ITU com o uso do cateter ureteral. Entretanto, RENOULT e cols. (1994), encontraram o uso de cateter ureteral como fator de risco para ITU no primeiro mês após o transplante ($p=0,018$). Embora o cateter ureteral não tenha influenciado na incidência de ITU ou infecção da ferida cirúrgica durante a hospitalização desta casuística, acreditamos que novos estudos devam ser desenvolvidos para avaliação de

complicações não infecciosas (p.e. linfocle) e ITU com manifestação após alta hospitalar e relacionadas a este dispositivo.

O uso de profilaxia antibacteriana com sulfametoxazol+trimetoprima durante a hospitalização foi semelhante entre os receptores de doador vivo e cadáver ($p=0,286$) e esta variável não atingiu significância estatística nos pacientes avaliados para ITU e ITU por *E. cloacae* multidroga-resistente. MELCHOR e GRACIDA (1996), em um estudo prospectivo com 80 receptores renais também não encontraram a profilaxia com sulfametoxazol+trimetoprima como fator de prevenção de infecções de urina e sangüínea. Alguns autores entretanto, encontraram a profilaxia com estas drogas como fator de prevenção de ITU e infecções oportunistas como *P. jiroveci*, *Nocardia asteroides* e *Listeria monocytogenes* (FOX et al., 1990; TOLKOFF-RUBIN e RUBIN, 1992; GOYA et al., 1997). FOX e cols. (1990), em um estudo randomizado e duplo cego com o uso de sulfametoxazol+trimetoprima e placebo em 132 pacientes adultos receptores de transplante renal, encontraram diferença na incidência de infecções bacterianas hospitalares ($p<0,005$) e após alta ($p<0,001$), sendo a profilaxia mais efetiva para a prevenção da ITU ($p<0,005$) e infecção sangüínea ($p<0,01$). GARCÍA e cols. (1995), em um estudo caso-controle com sulfametoxazol+trimetoprima profilático pós-transplante mostraram redução significativa do total de infecções no primeiro mês após o transplante, principalmente a ITU e infecção da ferida cirúrgica, comparando 246 receptores com profilaxia e 254 receptores que não utilizaram a medicação.

O sexo feminino não foi fator de risco associado com ITU hospitalar nesta casuística. Entretanto, outros autores como RENOULT e cols. (1994), encontraram o sexo feminino como fator de risco de ITU no primeiro mês após o transplante. MARAHA e cols. (2001), também encontraram esta variável como fator de risco para ITU em pacientes acompanhados durante um ano após o transplante, do mesmo modo, BRAYMAN e cols. (1992), em um estudo retrospectivo com receptores renais avaliados por um período de 5 anos após o transplante relatam o sexo feminino como fator de risco para ITU pós- transplante. Observamos que muitos trabalhos sobre fatores de risco de ITU não analisaram individualmente o período hospitalar e pós-hospitalar. Este fato poderia contribuir para o aparecimento do sexo feminino como fator de risco, uma vez que a

incidência de infecção urinária fora do ambiente hospitalar é maior em mulheres e os fatores de risco associados diferem entre os dois períodos (KUNIN, WHITE e HUA, 1993; STAMM e HOOTON, 1993; HOOTON et al., 1996).

O nível de creatinina sérica no dia do transplante foi semelhante entre receptores de doador vivo e cadáver (9,1 mg/dL; Mín=3,6; Máx=18,4) e não foi analisado como fator de risco em nossa casuística. Todos os receptores encontravam-se em tratamento dialítico, uma vez que transplantes pré-emptivos não são realizados pelo nosso serviço.

Em nossa casuística a glomerulonefrite crônica foi fator de proteção para ITU na análise univariada ($p=0,050$; $OR=0,13$ [IC95% 0,02-0,78]) (Tabela 10), mas não se confirmou como fator independente na análise multivariada (Tabela 11). Diversos autores não relacionam a doença de base como fator de risco para ITU em receptores renais (BRAYMAN et al., 1992; RENOULT et al.; 1994; TAKAI et al.; 1998).

Na análise multivariada os fatores de risco independentes para ITU foram: enxerto de doador cadáver ($p=0,043$; $OR=3,64$ [IC95%=1,03-12,79]), troca do protocolo imunossupressor de manutenção ($p=0,0001$; $OR=17,04$ [IC95%=4,06-71,55]), duração do uso do cateter uretral prévio a infecção ($p=0,004$; $OR=1,50$ [IC95%=1,13-1,99]) e tempo de internação até a ocorrência da infecção ($p=0,0002$; $OR=0,92$ [IC95%=0,88-0,96]). Diversos autores apontam a duração da cateterização como fator de risco para ITU (STAMM, 1992; GARIBALDI, 1993; BURKE e RILEY, 1996). MARAHA e cols. (2001), encontraram a cateterização uretral como fator de risco para ITU; do mesmo modo, LAPCHIK e cols. (1991), encontraram a cateterização como fator de risco tanto para ITU quanto para infecção da ferida cirúrgica.

No presente estudo, o aumento de 1 dia do uso do cateter uretral aumentou em 1,5 vezes o risco de ITU e, quando analisado o tempo de internação até a ocorrência da ITU, encontramos que o risco foi maior nos primeiros dias pós-transplante ($OR=0,9$). O diagnóstico precoce de ITU nos receptores renais pode estar relacionado com urina residual do receptor, bacteriúria ou infecção urinária do doador, contaminação do enxerto ou da sonda vesical de demora. Em estudos semelhantes, alguns fatores de risco deverão ser

considerados: condições de armazenagem do enxerto, doador cadáver de múltiplos órgãos ou exclusivamente de rim, tempo de isquemia fria, enxerto proveniente de outro serviço, presença de refluxo vesico-ureteral ou hiperparatireoidismo no receptor. RENOULT e cols. (1994), observaram uma incidência de ITU de 73,7% após a primeira semana do transplante. TOLKOFF-RUBIN e RUBIN (1997), em um artigo de revisão sobre a patogênese da ITU em pacientes imunossuprimidos apontam que sinais e sintomas de ITU ocorrem entre 7 e 21 dias pós-transplante e que as infecções diagnosticadas antes deste período podem estar relacionadas com a contaminação do cateter. Os autores sugerem que a manipulação intra-operatória das vias urinárias pode ser um fator de risco para a contaminação bacteriana e desenvolvimento precoce de ITU em receptores renais. A diferença significativa de ITU entre receptores de doador vivo e cadáver em nossa casuística, associado à manifestação precoce desta infecção, sugere a necessidade de reavaliação das medidas de manipulação e conservação do órgão, além de revisão das técnicas assépticas de inserção do cateter vesical na sala operatória.

Nesta casuística, os principais agentes de ITU foram o *E. cloacae* (30,4%), *P. aeruginosa* (13,4%), *S. marcescens* (7,3%), *K. pneumoniae* (7,3%), *E. coli* (7,3%), *E. aerogenes* (6,0%) e *Enterococcus* sp. (6,0%). TAKAI e cols. (1998), encontraram como principais agentes etiológicos de ITU a *E. coli* (31,4%), *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. (20,1%) e *Enterococcus* spp. (18,5%) (Tabela 9). RENOULT e cols. (1994), encontraram a *E. coli* (35,8%) e o *Staphylococcus* spp. (33,6%) como isolados de ITU e bacteriúria. KO e cols. (1994), encontraram como agentes etiológicos de ITU a *E. coli* (21,7%), *Staphylococcus* spp. (13%), *Pseudomonas* spp. (13%) e *Klebsiella* spp. (8%). As bactérias gram-negativas responsáveis por infecções em receptores renais podem ser de flora endógena, colonizantes da flora exógena de estruturas anatômicamente comprometidas ou bactérias exógenas adquiridas por contaminação cruzada ou quebra de barreiras. Em receptores renais também é possível a translocação de gram-negativos da flora do trato gastrointestinal para o enxerto (WALKER, 1998). Nossos achados refletiram a epidemiologia microbiológica no momento do estudo e não podem ser generalizados para outras populações em diferentes situações físicas ou temporais.

Os receptores renais de doador cadáver de nossa casuística tiveram diferença significativa na incidência de ITU por bactérias multidroga-resistentes ($p=0,008$) e a bactéria resistente de maior incidência foi o *E. cloacae*. Do total de 25 isolados de *E. cloacae* em urina, 60% eram multidroga-resistentes, sem diferença estatisticamente significativa entre receptores de doador vivo ou cadáver ($p=0,099$) (Tabela 12). Nenhum dos fatores de risco analisados nesta casuística estiveram relacionados com a ITU por *E. cloacae* multidroga-resistente. Na análise da distribuição temporal dos isolados de *E. cloacae* resistentes de acordo com a data da coleta da urocultura observamos que no ano de 2001 houve maior incidência desta infecção (86,6%) com predomínio dos perfis de susceptibilidade B (30,5) e C (56,5). Nossos achados inferem a existência de um surto por *E. cloacae* MDR neste ano. No trato gastrointestinal as Enterobacteriaceae de flora endógena podem adquirir perfis de resistência antimicrobiana e entre estas o *Enterobacter* sp produtor de β -lactamase (WALKER, 1998). O uso inadequado e indiscriminado de antimicrobianos é apontado como a principal causa de indução de resistência bacteriana (WEISTEIN, 1992; SHLAES e RICE, 1996).

Em nossa casuística todas as cepas de *E. cloacae* multidroga-resistentes testadas ($n=23$) apresentaram resistência a ceftazidima, ceftriaxona, ampicilina+tazobactam e ciprofloxacina (Tabela 14). O padrão de susceptibilidade ao imipenem foi de 100%, 29,4% foram sensíveis a cefepima, 39,1% a amicacina e 13,0% a gentamicina. VAN BELKUM e cols. (2001), em um estudo de análise molecular com 56 cepas de *E. cloacae* e *E. coli* isoladas de pacientes de uma unidade de hematologia, encontraram um aumento de resistência a ciprofloxacina de $<0,5\%$ para 20,7% e de $<0,5\%$ para 64%, respectivamente, de 1996 a 1999 e comprovam a disseminação clonal de resistência. PFALLER e cols. (2001), em um estudo multicêntrico de análise da sensibilidade aos antimicrobianos de 4.488 isolados de pacientes de 10 hospitais, verificaram que 5 a 10% das cepas de *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp. e *Serratia* sp. foram resistentes a ceftazidima, ceftriaxona e piperacilina+tazobactam e $\geq 96\%$ sensíveis a imipenem, meropenem e cefepima.

Houve limitação no estudo molecular das cepas de *E. cloacae* MDR deste trabalho devido à perda dos isolados de 40% dos casos de ITU hospitalar. Na análise molecular de 9 isolados de *E. cloacae* resistentes em urina de 6 receptores renais de nossa

casuística demonstrou a existência de 6 diferentes clones e a transmissão cruzada de um clone entre dois receptores. A transmissão cruzada ocorreu entre o receptor O (com ITU diagnosticada como não hospitalar) e o receptor L (com ITU hospitalar) (Tabela 13). Estes pacientes tiveram períodos de hospitalização pós-transplante simultâneos na unidade de nefrologia, caracterizando a possibilidade de contaminação cruzada durante a hospitalização e falha na classificação do episódio de ITU do receptor O, cuja origem foi provavelmente hospitalar.

A emergência de *E. cloacae* MDR em nosso hospital teve origem policlonal e detectamos um surto no ano de 2001 por este agente. MAN e cols. (2001), em um estudo longitudinal sobre colonização por *Enterobacter* sp. em uma unidade pediátrica, analisaram 287 cepas isoladas de 171 crianças e encontraram 2 clones predominantes transmitidos por contaminação cruzada. KAMINSKA, PATZER e DZIERZANOWSKA (2002), em um estudo de análise molecular de 42 cepas de *E. cloacae* resistente isolados em urina de pacientes assistidos nas unidades de transplante renal e diálise pediátrica, também encontraram 2 clones predominantes responsáveis pela colonização do TGI e ITU que persistiram como cepas endêmicas destas unidades durante 4 anos. FINNSTRÖN e cols. (1998), em um estudo de investigação de dois surtos por *E. cloacae* resistente em uma UTI neonatal, encontraram através de análise por PFGE, uma única cepa responsável pelos dois episódios e relatam que a alteração nos protocolos de antibioticoterapia da unidade foi a principal medida de controle. MACKOWIAK e cols. (1991), em um estudo prospectivo envolvendo 22 receptores renais encontraram relação significativa entre infecção por CMV e colonização de orofaringe por bacilos gram-negativos, principalmente *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. Em nosso estudo o perfil de sensibilidade do *E. cloacae* multidroga-resistente aos antimicrobianos não mostrou relação com os clones da análise por PFGE.

A infecção da ferida cirúrgica foi a segunda de maior incidência (11%) em nossa casuística, sem diferença estatisticamente significativa entre receptores de enxerto de doador vivo (15,1%) e cadáver (9,1%) ($p=0,252$). Outros autores apontam a infecção da ferida cirúrgica como a segunda de maior incidência pós-transplante renal (GHASEMIAN et al., 1996; MARMOL et al., 1996). STEPHAN e cols. (1997), em um estudo prospectivo com 102 receptores renais relatam uma redução de 7% para 2% na taxa

de infecção da ferida cirúrgica através do aperfeiçoamento nas técnicas de irrigação do órgão, hemostasia, manipulação e cuidados peri-operatórios. LAPCHIK e cols. (1992), encontraram o tempo de uso do cateter uretral como fator de risco associado com a infecção da ferida cirúrgica.

A taxa de utilização da profilaxia cirúrgica com cefazolina foi de 99,4% e a mediana de tempo de uso 5 dias, tempo considerado como inadequado para profilaxia que não deveria ultrapassar 48 horas (MANGRAM et al., 1999). Esta variável não foi analisada como fator de risco em nossa casuística. O uso inadequado de profilaxia cirúrgica antimicrobiana tem sido considerado fator de risco para ITU e infecção da ferida cirúrgica hospitalar (LAPCHIK et al., 1992).

Na análise das taxas de infecção da ferida cirúrgica através do risco relativo de cada cirurgia, encontramos um risco aumentado de infecção relacionado a 3 cirurgias quando comparados aos demais. A troca do protocolo de imunossupressão de manutenção também esteve relacionada com a aquisição de infecção da ferida cirúrgica ($p=0,021$) na análise univariada. Acreditamos que estes achados não são relevantes devido ao tipo de estudo estatístico e a baixa casuística de infecção cirúrgica nesta amostra, entretanto, podem servir de parâmetro para novos estudos controlados.

Embora a taxa de utilização de CVC de curta permanência tenha sido elevada entre os receptores renais (88,3%), a taxa de incidência de infecção sangüínea relacionada foi baixa (0,8%) (Tabelas 3 e 6). A curta permanência do CVC nos pacientes desta casuística (média=2 dias) poderia explicar a baixa incidência de infecções relacionadas a este dispositivo.

Na comparação das infecções hospitalares e agentes etiológicos entre “irmãos de rim” encontramos 6 receptores de cadáver (3 pares de irmãos) com infecções semelhantes: duas ITUs pelos mesmos agentes etiológicos (*P.aeruginosa* e *E. cloacae* multidroga-resistente) e dois irmãos com IFC de órgão-espaco. O pequeno número de “irmãos de rim” com infecções semelhantes não nos permitiu a análise destes dados.

Na análise das condições de alta hospitalar encontramos 88,4% dos receptores com recuperação da função renal e 6,1% sem recuperação. A taxa de mortalidade geral

foi de 5,5%, sem diferença estatisticamente significativa entre receptores de doador vivo (3,8%) e cadáver (6,3%) ($p=0,624$). No estudo de MARAHA e cols. (2001), a mortalidade geral foi de 4% e a atribuível a infecção 2,6%. OGUZ e cols. (2002), em um estudo retrospectivo de avaliação das complicações infecciosas em 135 receptores renais relatam uma taxa de mortalidade geral de 7,4%.

Na literatura, vários autores não diferenciam o período intra-hospitalar do período após alta para avaliação das complicações infecciosas bacterianas pós-transplante renal. Considerando os fatores de risco específicos da assistência hospitalar, esperamos que nosso estudo possa auxiliar no desenho de trabalhos semelhantes.

Considerando que a troca do esquema imunossupressor aconteceu por medicamentos mais potentes que aumentaram o nível de imunossupressão, este foi um fator de risco esperado para o aumento da susceptibilidade às infecções nos receptores renais.

A ITU esteve associada ao uso de SVD e teve manifestação precoce no pós-operatório, sugerindo contaminação do cateter durante a inserção ou das vias urinárias e/ou do enxerto por manipulação. Considerando que todos os receptores renais desta casuística foram sondados na sala operatória, acreditamos que mudanças na rotina de sondagem vesical pré-operatória, passando a ser realizada na unidade de internação pela equipe de enfermagem, possa ser uma medida de intervenção que diminua o risco de ITU precoce.

A distribuição temporal dos isolados de *E. cloacae* MDR demonstrou um surto no ano de 2001. A susceptibilidade bacteriana destes isolados não mostrou relação com os clones encontrados através do PFGE. Estes achados reforçam a importância de programas de controle de infecção hospitalar, susceptibilidade bacteriana e tipagem molecular nos hospitais, tanto para orientação de estratégias de prevenção e tratamento quanto para o controle da disseminação de fatores de resistência.

6- CONCLUSÕES

A frequência de infecção hospitalar em transplantados renais na Unidade de Nefrologia do HC-Unicamp foi significativamente maior entre receptores de doador cadáver.

A ITU foi a infecção hospitalar de maior incidência entre receptores de transplante renal e foi significativamente maior entre receptores de doador cadáver. A manifestação precoce desta infecção sugere que o enxerto, a presença de urina residual no receptor ou a manipulação da SVD ou das vias urinárias durante a cirurgia, possam ser causa de contaminação e infecção.

A manifestação da ITU ocorreu nos primeiros dias pós-transplante renal e a duração de uso do cateter vesical foi identificado como fator de risco na análise multivariada.

A troca do esquema imunossupressor de manutenção foi identificada como fator de risco independente para ITU e como fator de risco associado da IFC.

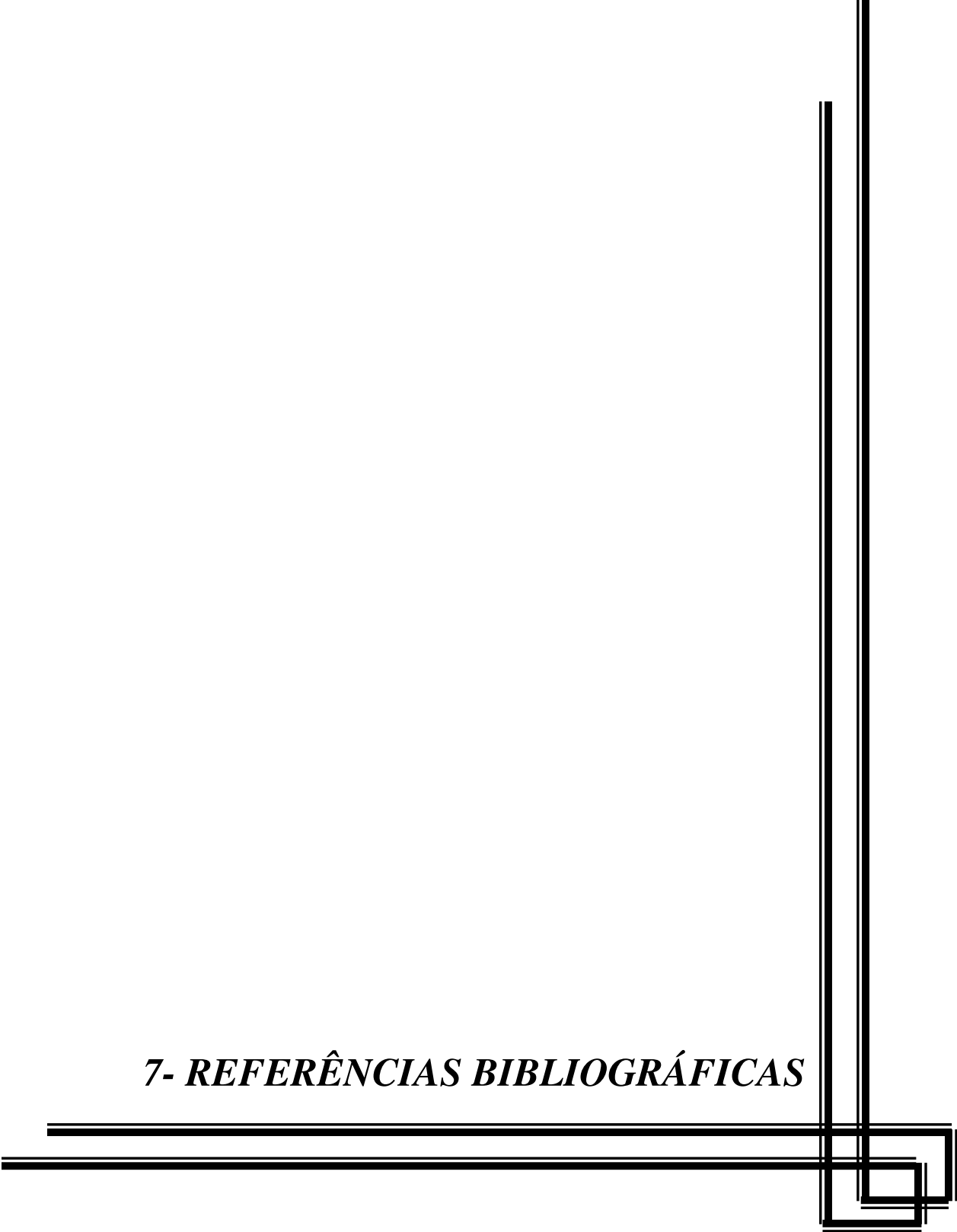
Os receptores de doador cadáver tiveram maior risco de aquisição de cepas multidroga-resistentes durante a hospitalização.

O *E.cloacae* foi o microrganismo multidroga-resistente de maior incidência como agente de ITU hospitalar nos receptores renais e foi caracterizado como agente epidêmico.

A susceptibilidade bacteriana dos isolados de *E. cloacae* não mostrou relação com os clones encontrados através do PFGE.

A análise molecular dos isolados de *E. cloacae* demonstrou um caso de infecção cruzada entre receptores renais.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



ABBOTT, K. C.; OLIVER, J. D. 3rd; HYPOLITE, I.; LEPLER, L. L.; KIRK, A. D.; KO, C. W.; HAWKES, C. A.; JONES, C. A.; OGODOA, L. Y. Hospitalizations for bacterial septicemia after transplantation in the United States. **Am J Nephrol**, 21 (2): 120-7; 2001.

ALMOND, P. S.; MATAS, A.; GILLINGHAM, K.; DUNN, D. L.; PAYNE, W. D.; GORES, P.; GRUESSNER, R.; NAJARIAN, J. S. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. **Transplantation**, 55: 752-7, 1993.

AMOS, D. B.; SANFILIPPO, F. Transplantation Antigens and Immune Mechanisms. In: SABISTON, D. C. **Textbook of Surgery**. 13. ed Igaku-Shoin: Saunders Company, 1986. p. 381-93.

ANAND, R.; SOUTHERN, M. Pulsed Field Gel Electrophoresis. In: RICKWOOD, D.; HAMES, B.D. **Gel Electrophoresis of Nucleic Acids**. New York: Oxford University Press, 1990. p. 101-23.

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DE TRANSPLANTE RENAL. Disciplina de Nefrologia. Hospital das Clínicas. Universidade Estadual de Campinas, 1984 - 2001.

ARNOW, P. M.; FLAHERTY, J. P. Nonfermentative Gram-negative Bacilli. In: MAYHALL, C. G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p. 366-87.

ATHERTON, S. T.; WHITE, D. J. Stomach as Source of Bacteria Colonising Respiratory Tract during Artificial Ventilation. **Lancet**, 4: 968-69, 1978.

BARKER, C. F.; NAJI, A.; PERLOFF, L. J. Renal Transplantation. In: SABISTON, D. C., **Textbook of Surgery**. 13. ed Igaku-Shoin: Saunders Company, 1986. p. 407-28.

BAUER, A. W.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS, J.; TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by standardized single disk method. **Am J Clin Pathol**, 45: 493-6, 1996.

BECK-SAGUÉ, C. M.; JARVIS, W. R.; BROOK, J. H.; CULVER, D. H.; POTTS, A.; GAY, E.; SHOTTS, B. W.; HILL, B.; ANDERSON, R. L.; WEINSTEIN, M. P. Epidemic Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. **Am J Epidemiol**, 132: 723-33, 1990.

BERNARDS, A. T.; FRÉNEY, H. M. E.; LIM, B. T.; HENDRIKS, W. D. H.; DIJKSHOORN, L.; VAN BOVEN, C. P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Acinetobacter baumannii*: An unexpected difference in epidemic behavior. **AJIC**, 26 (6): 544-51, 1998.

BOLLINGER, R. R.; STICKEL, D. L. Historical Aspects of Transplantation. In: SABISTON, D. C. **Textbook of Surgery**. 13. ed Igaku-Shoin: Saunders Company, 1986. p. 370-80.

BOWTON, D. L. Nosocomial Pneumonia in ICU- Year 2000 and Beyond. **Chest**, 115: S 28-33, 1999.

BRACHMAN, P. S. Epidemiology of Nosocomial Infections. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. 3. ed Boston: Little, Brown and Company, 1992. p. 3-20.

BRANCHINI, M. L. M.; MORTHLAND, V. H.; TRESOLDI, A. T.; NOWAKONSKY, A. V.; DIAS, M. B.; PFALLER, M. A. Application of Genomic DNA Subtyping by Pulsed Field Gel Eletrophoresis and Restriction Enzyme Analysis of Plasmid DNA to Characterize Methicillin-Resistant *Stapylococcus aureus* from Two Nosocomial outbreaks. **Diagn Microbiol Infect Dis**, 17: 275-81, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Programa Nacional de Controle de Infecção Hospitalar. **Manual de Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Hospitalar**, Brasília, mod. 3, cap. 4., 2000. p. 33-56.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Organização de Serviços de Saúde. **Manual de Controle de Infecção Hospitalar**. Brasília, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1987. 122 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 2.616, de 12 de maio de 1998. **Regulamenta as Ações de Controle de Infecção Hospitalar no país**. Brasília, 1998.

BRAYMAN, K. L.; STEPHANIAN, E.; MATAS, A. J.; SCHMIDT, W.; PAYNE, W. D.; SUTHERLAND, D. E. R.; GORES, P. F.; NAJARIAN, J. S.; DUNN, D. L. Analysis of Infectious Complications Occuring After Solid-Organ Transplantation. **Arch Surg**, 127: 38-48, 1992.

BURGUESS, D. S. Pharmacodynamic Principles of Antimicrobial Therapy in the Prevention of Resistance. **CHEST**, 115: 19S-23S, 1999.

BURKE, J. P.; RILEY, D. K. Nosocomial Urinary Tract Infections. In: MAYHALL, C. G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p. 139-53.

CALIL, R.; MARBA, S. T. M.; VON NOWAKONSKI, A.; TRESOLDI, A. T. Reduction in colonization and nosocomial infection by multiresistant bacteria in a neonatal unit after institution of educacional measures and restriction in use of cephalosporins. **AJIC**, 29 (3): 133-38, 2001.

COCKERILL III, F. R. Diagnosis of Bacterial and Parasitic Infection. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 37-49.

COELHO, V. S. P. **Transplante e diálise no Brasil**. Disponível em: <<http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?418>>. Acesso em: 11 set. 2004.

COSTA, S.C.B.; MIRANDA, S.R.P.; ALVES, G.; ROSSI, C.L.; FIGUEIREDO, L.T.M.; COSTA, F.F. Detection of cytomegalovirus infections by PCR in renal transplant patients. **Braz J Med Biol Res**, 32: 953-9, 1999.

DANTAS FILHO, V. P.; SARDINHA, L. A. C.; FALCÃO, A. L. E.; ARAÚJO, S.; DAMASCENO, B. P. Dos conceitos de morte aos critérios para o diagnóstico de morte encefálica. **Arq Neuropsiquiatr**, 54(4): 705-10, 1996.

DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMORE, D. DNA Replication, Repair, and Recombination. In: DARNELL, J.; LODISH, H.; BALTIMORE, D. **Molecular Cell Biology**. New York: Scientific American Books, 1990. p. 449-87.

DE PAUW, B. E.; BOWDEN, R. A.; PAYA, C. V. Management of the Febrile Patient in Hematopoietic Stem Cells and Solid Organ Transplant Recipients. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 153-65.

DIXON, R. E. Investigation of Endemic and Epidemic Nosocomial Infections. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. 3. ed Boston: Little, Brown and Company, 1992. p. 109-33.

DU MOULIN, G. C.; WHYTE, J. H.; PATERSON, D. G.; LISBON, A. Aspiration of Gastric Bacteria in Antacid-Treated Patients: a frequent cause of postoperative colonization of the airway. **Lancet**, 30: 242-45, 1982.

EICKHOFF, T. C. Antibiotics and Nosocomial Infections. In: BENNETT, J.V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. 3. ed Boston: Little, Brown and Company, 1992. p. 245-97.

EISENSTEIN, B. I. New Molecular Techniques for Microbial Epidemiology and the Diagnosis of infectious diseases. **J Infect Dis**, 161: 595-602, 1990.

ENGELHARD, D.; GELLER, N. Gram-Positive Bacterial Infections. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 167-79.

EVANS, R. W.; KITZMANN, D. J. An Economic Analysis of Kidney Transplantation. **Surg Clin North Am**, 78: 149-74, 1998.

FAZAL, B. A.; TELZAK, E. E.; BLUM, S.; TURETT, G. S.; PETERSEN-FITZPATRICK, F. E.; LORIAN, V. Trends in the Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* associated with Discontinuation of an Isolation Policy. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17: 372-74, 1996.

FILE, T. M. Overview of Resistance in the 1990s. **Chest**, 115: 3-8, 1999.

FINNSTRÖN, O.; ISAKSSON, B.; HALGGMAN, S.; BURMAN, L. G. Control of an outbreak of a highly beta-lactam-resistant *Enterobacter cloacae* in a neonatal special care unit. **Acta Paediatr**, 87: 1070-4, 1998.

FIRST, M. R. Clinical Application of Immunosuppressive Agents in Renal Transplantation. **Surg Clin North Am**, 78: 61-75, 1998.

FISHMAN, J. A.; RUBIN, R. H. Infection in Organ-Transplant Recipients. **N Engl J Med**, 338 (24): 1741-50, 1998.

FOX, B. C.; SOLLINGER, H. W.; BELZER, F. O.; MAKI, D. G. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and cost-benefit of prophylaxis. **Am J Med**, 89: 255-9, 1990.

GANTZ, N. M. Nosocomial Infections in the Intensive Care Unit. In: RIPE, J. M.; IRWIN, R. S.; ALPERT, J. S.; DALEN, J. E. **Intensive Care Medicine**. Boston: Little, Brown and Company, 1985. p. 639-46.

GARCIA, V. D. Situação atual do processo doação-transplante. In: GARCIA, V. D. **Por uma política de transplante no Brasil**. São Paulo: Office Editora e Publicidade Ltda, 2000. p. 19-35.

GARCÍA, V. D.; KEITEL, E.; ALMEIDA, P.; SANTOS, A. F.; BECKER, M.; GOLDANI, J. C. Morbidity after Renal Transplantation: Role of Bacterial Infection. **Transplantation Proceedings**, 27(2): 1825-26, 1995.

GARIBALDI, R. A. Hospital-Acquired Urinary Tract Infections. In: WENZEL, R. P. **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 2. ed Baltimore: Williams and Wilkins, 1993. p. 600-13.

GARNER, J. S.; JARVIS, W. R.; EMORI, T. G.; HORAN, T. C.; HUGLES, J. M. CDC Definitions for Nosocomial Infections, 1988. **Am J Infect Control**, 16 (3): 128-40, 1988.

GHASEMIAN, S. M.; GULERIA, A. S.; KHAWAND, N. Y.; LIGHT, J. A. Diagnosis and management of the urologic complications of renal transplantation. **Clin Transplant**, 10:218-23, 1996.

GOERING, R. V.; DUESING, T. D. Rapid field inversion gel electrophoresis in combination with an rRNA gene probe in the epidemiological evaluation of staphylococci. **J Clin Microbiol**, 28: 426-29, 1990.

GOLDMANN, D. A.; HUSKINS, W. C. Control of Nosocomial Antimicrobial Resistant Bacteria: A Strategic Priority for Hospitals Worldwide. **Clinical Infections Diseases**, 24: S 139-45, 1997.

GOYA, N.; TANABE, K.; IGUCHI, Y.; OSHIMA, T.; YAGISAWA, T.; TOMA, H.; AGISHI, T.; OTA, K.; TAKAHASHI, K. Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation. **Infection**, 25 (2): 101-5, 1997.

GREENE, J. N. The Microbiology of Colonization, Including Thechniques for Assessing and Measuring Colonization. **Inf Control Hosp Epidemiol**, 17 (2): 114-18, 1996.

GREENE, J. N.; STRATTON, C. W. Role of the Microbiology Laboratory in Hospital Epidemiology and Infection Control. In: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Willians & Wilkins, 1996. p. 1126-38.

HARBARTH, S.; SUDRE, P.; DHARAN, S.; CADENAS, M.; PITTET, D. Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 21 (5): 305-7, 2000.

HARIHARAN, R.; WEINSTEIN, R. A. Enterobacteriaceae. In: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Willians and Wilkins, 1996. p. 345-65.

HARTSTEIN, A. I.; MULLIGAN, M. E. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. In: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Willians and Wilkins, 1996. p. 290-305.

HELDERMAN, J. H.; VAN BUREN, D. H.; AMEND, W. J. Jr.; PIRSCH, J. D. Chronic immunossupression of the renal transplant recipient. **J Am Soc Nephrol**, 4(suppl 1): S2-S9, 1994.

HIBBERD, P. L.; RUBIN, R. H. Renal transplantation and related infections. **Semin Respir Infect**, 8: 216-24, 1993.

HOOTON, T. M.; SCHOLLES, D.; HUGHES, J. P.; WINTER, C.; ROBERTS, P. L.; STAPLETON, A. E.; STERGACHIS, A.; STAMM, W. E. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. **N Engl J Med**, 335 (7): 468-74, 1996.

JANDA, J. M.; ABBOTT, S. L. The Genus *Enterobacter*. In: JANDA, J. M.; ABBOTT, S. L. **The Enterobacteria**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 148-77.

JARVIS, W. R. Usefulness of Molecular Epidemiology for Outbreak Investigations. **Inf Control Hosp Epidemiol**, 15 (7): 500-3, 1994.

JARVIS, W. R. Preventing the Emergence of Multidrug-Resistant Microorganisms Through Antimicrobial Use Controls: The Complexity of the Problem. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17 (8): 490-5, 1996.

KAHAN, B. D.; TRONCOSO, P. Introduction to Solid Organ Transplantation. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p.13-19.

KAMINSKA, W.; PATZER, J.; DZIERZANOWSKA, D. Urinary tract infections caused by endemic multi-resistant *Enterobacter cloacae* in a dialysis and transplantation unit. **J Hosp Infect**, 51: 215-20, 2002.

KASISKE, B. L. The Evaluation of Prospective Renal Transplant Recipients and Living Donors. **Surg Clin North Am**, 78: 27-39, 1998.

KERVER, A. J. H.; ROMMES, J. H.; MEVISSEN-VERHAGE, E. A. E.; HULSTAERT, P. F.; VOS, A.; VERHOEF, J.; WITTEBOL, P. Colonization and Infection in Surgical Care Patients - A Prospective Study. **Intensive Care Med**, 13: 347-51, 1987.

KO, K. S.; CHO, D. O.; AHN, J. H.; LEL, T. W.; IHM, C. G.; CHANG, S. G. et al.. Infections After Renal Transplantation. **Transplant Proc**, 26 (4): 2072-4, 1994.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WINN, W. C. Molecular Methods in Clinical Microbiology. In: KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WINN, W. C. **Diagnostic Microbiology**. 5. ed Philadelphia: Lippincott, 1997. p. 43-67.

KUBOYAMA, R.H. **Epidemiologia Molecular e fatores associados à letalidade das infecções em corrente sanguínea por *Enterobacter cloacae* em recém-nascidos internados na unidade de terapia intensiva neonatal – CAISM/UNICAMP**. Campinas. 2002.(Dissertação – Mestrado - Universidade Estadual de Campinas)

- KUNIN, C. M.; WHITE, L. V.; HUA, T. H. A reassessment of the importance of “low-count” bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. **Ann Intern Med**, 119 (6): 454-60, 1993.
- KUSNE, S.; KRYSTOFIAK, S. Infection Control Issues After Bone Marrow and Solid Organ Transplantation. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippicott-Raven Publishers, 1998. p. 21-36.
- LAPCHIK, M. S.; CASTELO-FILHO, A.; PESTANA, J. O. A.; SILVA-FILHO, A. P.; WEY, S. B. Risk Factors for Nosocomial Urinary Tract and Postoperative Wound Infections in Renal Transplant Patients: A Matched-Pair Case-Control Study. **J Urol**, 147: 994-8, 1992.
- LEITE, R. C. C. Transplantes de Órgãos e Tecidos e os direitos da personalidade. São Paulo: J. de Oliveira, 2000. p. 103-61.
- LEVIN, A. S. S.; MARINHO, I. S.; ARRUDA, E. A. G. Bacilos Gram-Negativos Não Fermentadores. In: RODRIGUES, E. A.C. **Infecções Hospitalares - Prevenção e Controle**. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 614-24.
- LIMA, M. J. V.; COSTA, G. Imunossupressão. In: PEREIRA, W. A. **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 71-93.
- LOBO, P. I.; RUDOLF, L. E.; KRIEGER, J. N. Wound infections in renal transplant recipients - a complication of urinary tract infections during allograft malfunction. **Surgery**, 92: 491-6, 1982.
- LUPSKI, J. R. Molecular Epidemiology and its Clinical Application. **JAMA**, 270: 1363-64, 1993.
- MACKOWIAK, P. A.; GOGGANS, M.; TORRES, W.; DAL NOGARE, A.; LUBY, J. P.; HELDERMAN, H. Relationship between cytomegalovirus and colonization of the oropharynx by gram-negative bacilli following renal transplantation. **Epidemiol Infect**, 107: 411-20, 1991.
- MAGALHÃES, R. A.; SANCHES, M. D.; PEREIRA, W. A. O Doador. In: PEREIRA, W. A. **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 129-53.

- MAN, P.; VAN DER VEEKE, E.; LEEMREIJZE, M.; VAN LEUWEN, W.; VOS, G.; VAN DEN ANKER et al. Enterobacter species in a pediatric hospital: horizontal transfer or selection in individual patients? **JID**, 184: 211-4, 2001.
- MANGRAM, A. J.; HORAN, T. C.; PEARSON, M. L.; SILVER, L. C.; JARVIS, W. R. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 20: 247-80, 1999.
- MARAHA, B.; BONTEN, H.; VAN HOOFF, H.; FIOLET, H.; BUITING, A. G.; STOBBERINGH, E. E. Infectious complications and antibiotic use in renal transplant recipients during a 1-year follow-up. **Clin Microbiol Infect**, 7 (11): 619-25, 2001.
- MARMOL, A., HERNÁNDEZ, J.; ALFONSO, J.; MORENO, D.; BERNAZA, J. Infectious Disease Complications Post Renal Transplant in 220 Patients. **Transplantation Proc**, 28 (6): 3304, 1996.
- MARTIN, M. A. Nosocomial Infections in Organ Transplant Recipientes. In: MAYHALL, C.G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p. 631-33.
- MARTINO, M. D. V.; MIMIÇA, L. M. J.; BEREZIN, E. N. Germes Resistentes. In: FERNANDES, A. T. **Infecção Hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p. 1586-99.
- MAZZALI, M.; ALVES-FILHO, G. Critérios específicos para doação de rim. In: UBIRAJARA, F. **Captação de Órgãos para Transplantes**. Campinas: Gráfica e Editora Tecla Tipo, 1997. p. 145-51.
- MC DONALD, L. C.; WALKER, M.; CARSON, L.; ARDUINO, M.; AGUERO, S. M.; GOMEZ, P.; MC NEIL, P.; JARVIS, W. R. Outbreak of *Acinetobacter* spp Bloodstream Infections in a Nursery Associated with Contaminated Aerosols and Air Conditioners. **Pediatr Infect Dis J**, 17: 716-22, 1998.
- MC GOWAN, E. T. The Role of the Laboratory in Control of Nosocomial Infections. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. 3 ed Boston: Little, Brown and Company, 1992. p. 187-220.

MELCHOR, J. L.; GRACIDA, C. Prophylactic Antibiotics in Renal Transplantation. **Transplantation Proc**, 28 (6): 3305, 1996.

MENDONÇA, J. S. Mecanismos de Resistência Bacteriana e suas Implicações. In: RODRIGUES, E. A. C. **Infecções Hospitalares - Prevenção e Controle**. São Paulo: Sarvier, 1997. p. 561-70.

MERMEL, L. A.; FARR, B. M.; SHERERTZ, R. J.; RAAD, I. I.; GRADY, N. O.; HARRIS, J. S.; CRAVEN, D. E. Guidelines for the Management of Intravascular Catheter-Related Infections. **Clin Infect Diseases**, 32: 1249-72, 2001.

MEYER, K. S.; URBAN, C.; EAGAN, J. A. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. **Ann Intern Med**, 119: 353-8, 1993.

MILLER, J. M.; HOLMES, H. T. Specimen Collection, Transport, and Storage. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington: ASM PRESS, 1995. p. 19-32.

MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology**. 7. ed. Washington: ASM PRESS, 1999. 1773 p.

NASCIMENTO, E. Imunologia de Transplantes. In: **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 43-58.

NASHAN, B.; MOORE, R.; AMLOT, P.; SCHMIDT, A. G.; ABEYWICKRAMA, K.; SOULILOU, J. P. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. **Lancet**, 350: 1193-8, 1997.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically**. MIC testing 5th ed. Approved Standards M100-S10 (M7). NCCLS, Wayne, Pa, 2000.

ODLAND, M. D. Surgical Thechnique/ Post-Transplant Surgical Complications. **Surg Clin North Am**, 78: 55-67, 1998.

OGUZ, Y.; BULUCU, F.; OKTENLI, C.; DOGANCI, L.; VURAL, A. Infectious complications in 135 Turkish renal transplant patients. **Cent Eur J Public Health**, 10 (4): 153-6, 2002.

PAPIA, G.; LOUIE, M.; TRALLA, A.; JOHNSON, C.; COLLINS, V.; SIMOR, A. E. Screening High-Risk Patients for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* on Admission to the Hospital: Is it Cost Effective? **Infect Control Hosp Epidemiol**, 20: 473-7, 1999.

PATEL, R.; PAYA, C. V. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. **Clin Microbiol Rev**, 10 (1): 86-124, 1997.

PEARSON, M. L. Guideline for Prevention of Intravascular-Device-Related Infections. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17 (7): 438-73, 1996.

PEREIRA, W. A. História dos Transplantes. In: PEREIRA, W. A. **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 1-6.

PESTANA, J. O. M.; SILVA-FILHO, A. P.; MELARAGNO, C. S. Transplante Renal. In: AJZEN, H.; SCHOR, N. (Ed.). **Nefrologia**. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. Unifesp – Escola Paulista de Medicina. 2. ed. São Paulo, SP: Editora Manole, 2004. p. 303-13.

PFALLER, M. A. Microbiology: The role of the Clinical Laboratory In Hospital Epidemiology and Infection Control. In: WENZEL, R. P. **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 2. ed Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. p.385-405.

PFALLER, M. A.; JONES, R. N.; BIEDENBACH, D. J. Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: Report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC Program (USA). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, 41: 177-82, 2001.

PIGNATARI, A. C.; PFALLER, M. A.; HOLLIS, R.; SESSO, R.; LEME, I.; HERWALDT, L. *Staphylococcus aureus* colonization and infection in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **J Hosp Infect**, 17: 255-69, 1990.

PITTET, D.; SAFRAN, E.; HARBARTH, S.; BORST, F.; COPIN, P.; ROHNER, P.; SCHERRER, J. R.; AUCKENTHALER, R. Automatic Alerts for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Surveillance and Control: Role of a Hospital Information System. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 17(8): 496-502, 1996.

PODZORSKI, R. P.; PERSING, D. H. Molecular Detection and Identification of Microorganisms. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology**. Washington: ASM PRESS, 1995. p. 130-57.

PRÉVOST, G.; POTTECHER, B.; DAHLET, M.; BIENTZ, M.; MANTZ, J. M.; PIÉMONT, Y. Pulsed Field Gel Electrophoresis as a new epidemiological tool for monitoring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. **J Hosp Infect**, 17: 255-69, 1991.

RENOULT, E.; AOURAGH, F.; MAYEUX, D.; HESTIN, D.; LATASTE, A.; HUBERT, J.; L'HERMIYE, J.; WEBER, M.; KESSLER, M. Factors Influencing Early Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. **Transplantation Proc**, 26 (4): 2056-58, 1994.

RESENDE, A. P.; OLIVEIRA, J. G. F. Infectologia. In: **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 95-116.

RIBEIRO FILHO, N. Resistência Bacteriana aos Antibióticos. In: FERNANDES, A. T. **Infecção Hospitalar e suas interfaces na área da saúde**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p. 1551-58.

RUBIN, R. H.; WOLFSON, J. S.; COSIMI, A. B.; TOLKOFF-RUBIN, N. E. Infection in Renal Transplant Recipient. **Am J Med**, 70: 405-11, 1981.

SADER, S. H.; MENDES, C. F.; PIGNATARI, A. C.; PFALLER, M. A. Use of Macrorestriction Analysis to Demonstrate Interhospital Spread of Multiresistant *Acinetobacter baumannii* in São Paulo, Brazil. **Clin Infect Dis**, 23: 631-4, 1996.

SALOMÃO FILHO, A.; SALAZAR, H. M.; CÂMARA, F. P.; FERREIRA, S. R. C. Transplante Renal. In: **Manual de Transplantes de Órgãos e Tecidos**. Rio de Janeiro: Medsi, 2000. p. 177-201.

SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Cadastros acumulados para transplante renal no Estado de São Paulo**. Referência do mês de janeiro de 2003. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/html/fr_ctrnas.htm>. Acesso em janeiro 2003.

SCHABERG, D.R. R Plasmids and Their Molecular Biology. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. 3. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1992. p. 289-98.

SCHABERG, D. R.; TOMPKINS, L. S.; FALKOW, S. Use of Agarose Gel Electrophoresis of Plasmid Deoxyribonucleic Acid to Fingerprint Gram-Negative Bacilli. **J Clin Microbiol**, 13 (6): 1105-8, 1981.

SCHMIDT, A.; OBERBAUER, R. Bacterial and fungal infections after kidney transplantation. **Curr Opin Urol**, 9: 45-9, 1999.

SESSO, R. Epidemiologia da Insuficiência Renal Crônica no Brasil. In: AJZEN, H.; SCHOR, N. (Ed.). **Nefrologia**. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. Unifesp – Escola Paulista de Medicina. 2. ed. São Paulo, SP: Editora Manole, 2004. p. 303-13.

SHLAES, D. M.; RICE, L. B. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. In: MAYHALL, C. G. **Hospital Epidemiology and Infection Control**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. p. 965-79.

SIA, I. G.; PAYA, C. V. Infections Complications Following Renal Transplantation. **Surg Clin of North America**, 78 (1): 95-113, 1998.

SNELLING, A. M.; GERNER-SMIDT, P.; HAWKEY, P. M.; HERITAGE, J.; PARNELL, P.; PORTER, C.; BODENHAM, A. R.; INGLIS, T. Validation of Use of Whole-Cell Repetitive Extragenic Palindromic Sequence-Based PCR (REP-PCR) for Typing Strains Belonging to the *Acinetobacter calcoaceticus* – *Acinetobacter baumannii* Complex and Application of the Method to the Investigation of a Hospital Outbreak. **J Clin Microbiol**, 34(5): 1193-1202, 1996.

SPEES, E. K.; LIGTH, J. A.; OAKES, D. D.; REINMUTH, B. Experiences with cadaver renal allograft contamination before transplantation. **Br J Surg**, 69: 482-85, 1982.

STAMM, W. E. Nosocomial Urinary Tract Infections. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. 3. ed Boston: Little, Brown and Company, 1992. p. 600-13.

STAMM, W. E.; HOOTON, T. M. Management of urinary tract infections in adults. **N Engl J Med**, 329 (18): 1328-34, 1993.

STANDAERT, S. M.; DUMMER, S. Other Bacterial Infections. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 203-14.

STARLING, C. E. F.; PINHEIRO, S. M. C.; COUTO, B. R. G. M. **Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares na Prática Diária (Ensaio)**. Belo Horizonte: Cuatiara, 1993. 488 p.

STEPHAN, R. N.; MUNSCHAUER, C. E.; KUMAR, M. S. Surgical wound infection in renal transplantation: outcome data in 102 consecutive patients without perioperative systemic coverage. **Arch Surg**, 132: 1315-8, 1997.

SWENSON, J. M., HINDLER, J. A.; PETERSON, L. R. Special Tests for Detecting Antibacterial Resistance. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology**. 6. ed Washington: ASM PRESS, 1995. p. 1356-67.

TAKAI, K.; TOLLEMAR, J.; WILCZEK, H. F.; GROTH, C. G. Urinary Tract Infections Following Renal Transplantation. **Clin Transplantation**, 12: 19-23, 1998.

TENOVER, F. C.; ARBEIT, R. D.; GOERING, R. V. How to Select and Interpret Molecular Strain Typing Methods for Epidemiological Studies of Bacterial Infections: A Review for Healthcare Epidemiologists. **Infect Control Hosp Epidemiol**, 18: 426-39, 1997.

TENOVER, F. C.; ARBEIT, R. D.; GOERING, R. V.; MICKELSEN, P. A.; MURRAY, B. E.; PERSING, D. H.; SWAMINATHAN, B. Interpreting Chromosomal DNA Restriction Patterns Produced by Pulsed-Field Gel Electrophoresis: Criteria for Bacterial Strain Typing. **J Clin Microbiol**, 33 (9): 2233-39, 1995.

TOLLEMAR, J. G. Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 339-50.

TOLKOFF-RUBIN, N. E.; RUBIN, R. H. Opportunistic Fungal and Bacterial Infection in Renal Transplant Recipient. **J Am Soc Nephrol**, 2 : S 264-69, 1992.

TOLKOFF-RUBIN, N. E.; RUBIN, R. H. Urinary Tract Infection in the Immunocompromised host. **Infect Dis Clin North Am**, 11 (3): 707-17, 1997.

TOWNSEND, D. E.; ASHDOWN, N.; BOLTON, S.; GRUBB, W. B. The use of cetylmethylammonium bromide for the rapid isolation from *Staphylococcus aureus* of relaxable and non relaxable plasmid DNA suitable for *in vitro* manipulation. **Letl Appl Microbiol**, 1: 87-94, 1985.

VALENTE, J. F.; ALEXANDER, J. W. Immunobiology of Renal Transplantation. **Surg Clin North Am**, 78: 1-25, 1998.

VAN BELKRUM, A.; GOESSENS, W. VAN DER SCHEL; LEMMENS-DEN, T.; VOS, M. C.; CORNELISSEN, J.; LUGTENBURG, E.; DE MARIE, S.; VERBRUGH, H.; LÖWENBERG, B.; ENDTZ, H. Rapid Emergence of Ciprofloxacin-Resistant Enterobacteriaceae Containing Multiple Gentamicin Resistance-Associated Integrons, The Netherlands. **Emerging Infectious Diseases**, 7(5): 1-13, 2001.

VAN DER WERF, W. J.; D'ALESSANDRO, A. M.; HOFFMANN, R. M.; KNECHTLE, S. J. Procurement, Preservation, and Transport of Cadaver Kidneys. **Surg Clin North Am**, 78: 41-54, 1998.

VOELKER, R. Trends in Resistance Tracking. **JAMA**, 275(3): 177-8, 1996.

WALKER, R. C. Gram-Negative Infections. In: BOWDEN, R. A.; LJUNGMAN, P.; PAYA, C. V. **Transplant Infections**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. p. 181-94.

WEBER, D. J.; RAASCH, R.; RUTALA, W. A. Nosocomial Infections in ICU – The Growing Importance of Antibiotic-Resistant Pathogens. **CHEST**, 115 (suppl 3): 34-40, 1999.

WEBER, D. J.; RUTALA, W. A. Environmental Issues and Nosocomial Infections. In: WENZEL, R. P. **Prevention and Control of Nosocomial Infections**. 2. ed Baltimore: Williams and Wilkins, 1993. p. 420-49.

WEBER, S.; PFALLER, M. A.; HERWALDT, L. A. Role of Molecular Epidemiology in Infection Control. **Infect Dis Clin North Am**, 11 (2): 257-78, 1997.

WEINSTEIN, R. A. Multiply Drug-Resistant Pathogenes: Epidemiology and Control. In: BENNETT, J. V.; BRACHMAN, P. S. **Hospital Infections**. 3. ed Boston: Little, Bown and Company, 1992. p. 265-88.

WOODS, G. L.; WASHINGTON, J. A. Antibacterial Susceptibility Tests: Dilution and Disk Difusion Methods. In: MURRAY, P. R.; BARON, E. J.; PFALLER, M. A.; TENOVER, F. C.; YOLKEN, R. H. **Manual of Clinical Microbiology**. 6.ed Washington: ASM PRESS, 1995. p. 1327-41.

YATES, R. R. New Intervention Strategies for Reducing Antibiotic Resistance. **CHEST**, 115: 24-7, 1999.

8- ANEXOS

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO PARA DOADORES DE RIM NO HC-UNICAMP

DOADOR VIVO (PARENTE EM PRIMEIRO GRAU):

- Hígido;
- Compatibilidade ABO/Rh e HLA;
- “Cross match” negativo;
- Idade entre 18 e 65 anos;
- Exames sorológicos (Chagas, Anti-HCV, HBs-Ag, Anti-HBs, Anti-HBc, HIV, HTLV I/II, Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus e VEB);
- Avaliação anatômica do rim para diagnóstico de variações anatômicas da irrigação renal.
- mulheres com laqueadura de trompas ou em uso de anti-concepcional;

DOADOR CADÁVER:

- Comprovação de morte encefálica através dos critérios estabelecidos pelo Sistema Estadual de Transplantes da Secretaria de Estado da Saúde que exige a avaliação clínica, laboratorial e notificação de informações sobre o doador de múltiplos órgãos em formulário específico.
- Exames sorológicos negativos (Chagas, Anti-HCV, HBs-Ag, Anti-HBs, Anti-HBc, HIV, HTLV I/II, Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus e VEB);
- Compatibilidade ABO/Rh;
- Compatibilidade HLA;
- “Cross match” negativo;
- Exames de avaliação anatômica do rim.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ABSOLUTA PARA DOADOR CADÁVER:

- HIV, HCV ou HBV positivo;
- diagnóstico de doenças com possibilidade de comprometimento da função renal;
- diagnóstico de déficit da função renal;
- insuficiência renal (creatinina elevada);
- diagnóstico de neoplasia, exceto do sistema nervoso central ou *in situ* do colo uterino ou da pele (basocelular ou epidermóide);
- diagnóstico de septicemia;
- Parada cardiorespiratória superior a 30min.

As contra-indicações relativas para utilização de rins de doador cadáver foram: insuficiência renal aguda, idade superior a 65 anos, peso abaixo de 20kg, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e infecção bacteriana localizada. Nos casos limítrofes é rotina a realização de biópsia de rim do doador antes do implante.

MONITORIZAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE RECEPTORES DE RIM NO HC-UNICAMP

PRÉ TRANSPLANTE IMEDIATO

- Avaliação clínica e cirúrgica.
- Início do protocolo de imunossupressão e profilaxia da rejeição com corticoesteróide (Metilprednisolona 500 mg + soro glicosado 5% 200mL endovenoso em 30 min).
- Anti-sepsia oral com solução oral de Nistatina e embrocação com violeta genciana.
- Profilaxia com bloqueadores H2.
- Preparo pré operatório da pele com banho de solução anti-séptica de clorexidina e tonsura dos pêlos.
- Preparo de cólon com clister glicerinado.
- Início da profilaxia com sulfametoxazol + trimetoprima (480mg 1 vez ao dia) por 6 meses.

PERÍODO INTRA-OPERATÓRIO

- Monitorização de sinais vitais e hemodinâmicos.
- Inserção e controle radiológico de cateter venoso central de curta permanência.
- Antibiótico profilaxia cirúrgica com cefazolina 1g a cada 8h por 5 dias.
- Controle rigoroso do débito urinário.
- Monitorização do tempo de anastomose arterial e venosa.
- Aumento do fluxo de diurese com infusão de Furosemida 600 mg com 100mL de Manitol 20% EV em 10 min antes da abertura do “clamp” arterial.
- Manutenção da pressão venosa central acima de 8 cm.

PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO

- Observação clínica e monitorização hemodinâmica na Unidade de Terapia Intensiva por um mínimo de 24h.
- Reposição do volume de diurese com 1000 mL de Solução Fisiológica com solução glicosada 5% (na proporção 2:1).
- Controle de exames subsidiários: hematócrito, hemoglobina, glicemia, uréia, creatinina, sódio e potássio.

PERÍODO PÓS-TRANSPLANTE

1º PÓS-OPERATÓRIO

- Observação clínica na enfermaria de nefrologia.
- Controle de exames subsidiários: hemograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, cálcio, fósforo, glicemia, urina I, ultrassonografia com doppler do enxerto.
- Renograma nos casos de anúria.
- Hidratação com infusão de 80% do volume de diurese: 1000mL soro glicosado à 5%, 20mL cloreto de sódio à 20% e 10mL cloreto de potássio 19,1%, endovenoso a cada 8 horas.
- Manutenção do protocolo de imunossupressão com redução da dose de prednisona em 10mg/ dia até a dose de 30 mg/dia.

A PARTIR DO 2º PÓS OPERATÓRIO

- Controle de exames subsidiários, hemocultura, urocultura, TGO e TGP.
- Retirar o cateter venoso central e, se possível, drenos.
- Manutenção do protocolo de imunossupressão com redução progressiva da dose de prednisona.
- Hidratação via oral e estímulo à deambulação.
- Adequar imunossupressores de acordo com exames laboratoriais.
- Manter o thiabendazol até o 5º dia.
- Retirar a sonda vesical a partir do 3º dia.
- Controle ultrassonográfico semanal e radioisotópico se necessário.

PROTOCOLOS DE IMUNOSSUPRESSÃO PARA RECEPTORES RENAIIS DA DISCIPLINA DE NEFROLOGIA DO HC – UNICAMP

Os protocolos de imunossupressão iniciais incluem medicamentos imunossupressores para indução e medicamentos de manutenção, além de terapia de resgate (QUADROS 1 a 3).

Quadro 1: Protocolos de indução para receptores de transplantes renais segundo o painel de reatividade de anticorpos, da disciplina de Nefrologia do HC - UNICAMP.

Todos os receptores: metilprednisolona (Solumedrol®) 500mg IV no pré operatório imediato.

Risco imunológico médio (10% < RCP < 30%): anticorpo anti CD25 (Basiliximab ou Daclizumab).

Risco imunológico alto (RCP > 30%): anticorpo monoclonal anti CD25 (OKT3).

Quadro 2: Protocolos de manutenção para receptores de transplantes renais segundo a compatibilidade HLA e o tipo de doador, da disciplina de Nefrologia do HC - UNICAMP.

Doador vivo HLA I (idêntico) – inibidor de síntese de purinas (azatioprina - AZA ou micofenolato mofetil - MMF) + corticoesteróides.

Doador vivo HLA II (parcialmente idêntico) – inibidor de síntese de purinas (AZA/MMF) + corticoesteróides + inibidor de calcineurina (ciclosporina ou Tacrolimus).

Doador vivo HLA III (parente distinto) ou doador cadáver : inibidor de síntese de purinas ou inibidor de receptor de IL2 (Rapamicina ou Everolimus) + corticoesteróides + inibidor de calcineurina (ciclosporina ou Tacrolimus).

Quadro 3: Protocolos de imunossupressão de resgate para episódios de rejeição do enxerto.

Metilprednisolona (Solumedrol®): 500 mg durante 3 dias, ou OKT3: 1 mg/dia, durante dez dias.

Quadro 4: Posologia das drogas imunossupressoras para receptores de transplante renal, da disciplina de Nefrologia do HC – UNICAMP.

DROGA	POSOLOGIA	EFEITOS COLATERAIS
Corticóide (Prednisona®)	2 mg/kg/dia dose única no pré-transplante Dose máxima via oral de 120 mg/kg/dia Reduzir dose em 10 mg/kg/dia até atingir 30 mg/kg/dia.	Hiperglicemia Psicose
OKT3 (anticorpos monoclonais)	1mg/dia- 1ª dose no pré-operatório e mais dez doses consecutivas diárias.	Leucopenia Meningite asséptica Infecções oportunistas
Azatioprina (Imuran®)	2 a 3 mg/kg/dia dose única no pré-transplante dose máxima de 200mg/dia o controle diário através da contagem dos leucócitos totais, que não deverá ser inferior a 5.000/mm ³ . A posologia é reduzida quando o leucograma está próximo a este valor.	Leucopenia Hepatotoxicidade

Ciclosporina microemulsão	7 mg/kg/dia de 12/12h no pré-transplante. A partir do 3º pós-operatório, reduzir a dose em 0,5mg/dia, até atingir a dose máxima de 4 mg/kg/dia. Monitorizar níveis séricos da droga duas vezes por semana com o objetivo de atingir valores de 100 mg/mL.	Nefrotoxicidade Tremores Dislipidemia Hiperplasia gengival Síndrome hemolítico urêmica
Micofenolato mofetil	2g/dia (1g via oral de 12/12h).	Intolerância do TGI Anemia
FK 506 (Tacrolimus)	Ajuste de dose (nível sangüíneo) 1º mês: 10 a 15 ng/mL após 3º mês: 7,5 a 10 ng/mL	Hiperglicemia Hiperpotassemia Toxicidade no SNC Síndrome hemolítico urêmica Nefrotoxicidade
Basiliximab (Simulect®)	2 ampolas de 20 mg a primeira no pré-operatório e a segunda no quarto dia do pós-operatório.	Hiperpotassemia Náusea Cefaléia
Daclizumab (Zenapax®)	Ataque: 2 mg/kg Demais doses 1 mg/kg 5 doses com intervalos de 15 dias. a primeira no pré-operatório e as demais no primeiro, segundo, quarto e oitavo dia do pós-operatório.	Intolerância do TGI

Rapamicina (Sirolimus)	Ataque: 6 mg/dia por 3 dias (1mg=1mL) Manutenção: 2 mg/dia Monitoração do nível sangüíneo entre 8 e 12 ng/dl.	Pancitopenia Mucosite oral Dislipidemia
Everolimus (RAD)	Protocolo: 2 grupos 1,5 mg/dia e 3 mg/dia. Ajuste de dose por nível sangüíneo (aproximadamente 3 ng/mL).	Pancitopenia (trombocitopenia) Mucosite oral Dislipidemia

CONCEITOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE INFECÇÕES HOSPITALARES POR LOCALIZAÇÃO TOPOGRÁFICA

GARNER, J. S.; JARVIS, W. R.; EMORI, T. G.; HORAN, T. C.; HUGLES, J. M. CDC
Definitions for Nosocomial Infections, 1988. **Am J Infect Control**, 16 (3): 128-40, 1988.

1. INFECÇÃO DA FERIDA OPERATÓRIA

Incisional superficial – ocorre nos primeiros 30 dias após o ato operatório e envolve pele e tecidos subcutâneos da incisão e pelo menos um dos seguintes:

- a) drenagem purulenta da incisão superficial;
- b) isolamento de microrganismos em cultura de fluidos ou tecidos obtidos de modo asséptico da incisão superficial;
- c) pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: dor, edema, calor ou rubor;
- d) a incisão superficial é deliberadamente aberta pelo cirurgião, ainda que a cultura da secreção seja negativa.

Os seguintes itens não são relacionados à infecção incisional superficial:

- a) abscesso do ponto: inflamação mínima ou drenagem confinada aos pontos de penetração da sutura;
- b) infecção de episiotomia ou de circuncisão do neonato;
- c) queimaduras infectadas;
- e) infecção incisional que se estende aos planos da fáscia e músculos.

Incisional profunda - ocorre dentro de 30 dias após o ato cirúrgico se não for deixado implante local, ou dentro de 1 ano se for deixado implante local e a infecção aparenta estar relacionada com o ato operatório. A Infecção envolve tecidos moles profundos (planos musculares/fáscia) da incisão e pelo menos um dos seguintes:

- a) drenagem purulenta da incisão profunda, mas não de órgão/espaco componente do sítio cirúrgico;

- b) deiscência espontânea de incisão profunda, ou esta é deliberadamente aberta pelo cirurgião quando o paciente apresenta pelo menos um dos seguintes: febre >38°C, dor localizada (ou aumento da sensibilidade), ainda que a cultura da incisão seja negativa;
- c) abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo a incisão profunda é encontrado no exame direto, durante reoperação ou por exame radiológico ou histopatológico;
- a) diagnóstico de infecção incisional profunda pelo cirurgião ou médico-assistente.

Infecção de órgão/espço -

Infecção que ocorre dentro de 30 dias após ato operatório se não há colocação de implante ou dentro de um ano se há colocação de implante, e a infecção aparenta estar relacionada com o ato operatório. A infecção envolve qualquer parte da anatomia outra que a incisão aberta ou manipulada durante o ato operatório e pelo menos um dos seguintes:

- a) drenagem purulenta de um dreno que esteja colocado dentro de órgão/espço;
- b) organismos isolados de fluidos ou tecidos obtidos de modo asséptico do órgão/espço;
- c) abscesso ou outra evidência de infecção envolvendo o órgão/espço no exame clínico, durante reoperação ou exame histopatológico ou radiológico;
- d) diagnóstico de uma infecção de órgão/espço pelo cirurgião ou médico assistente.

2. INFECÇÃO DA CORRENTE SANGÜÍNEA

Inclui: infecção sanguínea confirmada laboratorialmente e sépsis .

Infecção sanguínea confirmada laboratorialmente

Definida por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado em hemocultura e não está relacionada com infecção em outro local, ou
- 02) um dos seguintes critérios : febre (> 38° C), tremores, hipotensão e pelo menos um dos seguintes:
 - a) contaminante da pele (*Bacillus* spp., *Propionibacterium* ssp, *Staphylococcus* coagulase negativa ou *Micrococcus*) isolado em 2 hemoculturas colhidas em ocasiões diferentes e o microrganismo não está relacionado com infecção em outro local.
 - b) contaminante comum de pele isolado de hemocultura em pacientes com acesso intravascular e o médico institui terapêutica apropriada.

- c) teste para antígeno positivo no sangue e o microrganismo não está relacionado a infecção em outro sítio; ou
- 03) pacientes até 12 meses de idade com um dos seguintes: febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($< 37^{\circ}\text{C}$), apnéia ou bradicardia e pelo menos um dos seguintes:
- a) contaminante comum de pele isolado em 2 hemoculturas colhidas em 2 ocasiões distintas e o microrganismo não está relacionado a infecção em outro local.
 - b) contaminante comum de pele isolado em hemocultura de paciente, com acesso intravascular e o médico institui antibioticoterapia apropriada.
 - c) teste para antígeno positivo no sangue e o patógeno não está relacionado com infecção em outro local.

Sépsis clínica

Encontrada com um dos seguintes critérios:

- 01) um dos seguintes sinais clínicos ou sintomas sem outra causa reconhecida: febre, hipotensão (PA sistólica $< 90\text{ mm Hg}$), oligúria ($< 20\text{ml/h}$) e pelo menos um dos seguintes:
- a) hemocultura não realizada ou negativa ou nenhum antígeno detectado no sangue.
 - b) nenhuma infecção aparente em outro local.
 - c) médico institui terapêutica antimicrobiana para sépsis; ou
- 02) hemocultura positiva e critérios clínicos, mesmo em presença de infecção em outro local (quando um microrganismo isolado de hemocultura é compatível com uma determinada infecção hospitalar em outro sítio, a infecção sanguínea é classificada como secundária. Exceção é a infecção associada com acesso intravascular, a qual é classificada como primária mesmo que sinais de infecção estejam presentes no local do acesso); ou
- 03) pacientes até 12 meses de idade com um dos seguintes sinais clínicos ou sintomas, sem outra causa reconhecida: febre ($> 38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($< 37^{\circ}\text{C}$), apnéia ou bradicardia e todos os seguintes:
- a) hemocultura não realizada ou negativa ou nenhum antígeno detectado no sangue.
 - b) nenhuma infecção aparente em outro local.
 - c) médico institui terapia antimicrobiana.

3. INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

Pneumonia - é definida separadamente de outras infecções do trato respiratório baixo. O critério para pneumonia envolve combinação de evidência de infecção clínica, radiológica e laboratorial. Em geral, as culturas de escarro não são úteis no diagnóstico de pneumonia, mas podem ajudar a identificar o agente etiológico e sensibilidade antimicrobiana. Achados de radiografias seriadas podem ser mais úteis que uma única radiografia. A Pneumonia é diagnosticada por um dos seguintes critérios:

01) estertores ou submacicez e um dos seguintes:

- a) início de escarro purulento ou alteração no escarro;
- b) microrganismo isolado em hemocultura;
- c) isolamento de patógeno em material obtido por aspiração trans-traqueal, lavagem brônquica ou biópsia; ou

02) radiografia de tórax mostra infiltrado novo ou progressivo, consolidação, cavitação ou efusão pleural e algum dos seguintes:

- a) início de escarro purulento ou alteração no escarro;
- b) microrganismo isolado em hemocultura;
- c) isolamento de patógeno em material obtido por aspiração trans-traqueal, lavagem brônquica ou biópsia;
- d) isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória;
- e) título IgM ou aumento de 4 vezes o título IgG em amostra sangüínea;
- f) evidência histopatológica de pneumonia, ou

03) paciente de até 12 meses de idade com dois dos seguintes: apnéia, taquipnéia, bradicardia, sibilos, roncos ou tosse e algum dos seguintes:

- a) aumento de secreção respiratória;
- b) início de escarro purulento ou alteração no escarro;
- c) microrganismo isolado em hemocultura;
- d) isolamento de patógeno em material obtido por aspiração trans-traqueal, lavagem brônquica ou biópsia;
- e) isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória;
- f) título IgM ou aumento de 4 vezes o título IgG em amostra sangüínea;
- g) evidência histopatológica de pneumonia, ou

04) paciente de até 12 meses de idade com radiografia de tórax com infiltrado novo ou progressivo, cavitação, consolidação ou efusão pleural e algum dos seguintes:

- a) aumento de secreção respiratória;
- b) início de escarro purulento ou alteração no escarro;
- c) microrganismo isolado em hemocultura;
- d) isolamento de patógeno em material obtido por aspiração transtraqueal, lavagem brônquica ou biópsia;
- e) isolamento do vírus ou detecção de antígenos virais em secreção respiratória;
- f) título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG em amostra sangüínea;
- b) evidência histopatológica de pneumonia.

Infecção respiratória alta - (faringite, laringite, epiglote)

É diagnosticada por um dos seguintes critérios:

01) dois dos seguintes: febre, hiperemia da faringe, dor de garganta, tosse, rouquidão ou exsudato purulento na orofaringe e algum dos seguintes:

- a) microrganismo isolado do local;
- b) microrganismo isolado em hemocultura;
- c) teste para antígeno positivo (sangue ou secreção respiratória);
- d) título IgM (único) ou aumento de 4 vezes o título IgG;
- e) diagnóstico médico, ou

02) abscesso visto ao exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou

03) paciente de até 12 meses de idade com dois dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, secreção nasal, exsudato purulento na garganta, e pelo menos um dos seguintes:

- a) Microrganismo isolado no local;
- b) Microrganismo isolado em hemocultura;
- c) Teste para antígeno positivo (sangue ou secreção respiratória);
- d) Título IgM (único) ou aumento 4 vezes o título IgG;
- e) Diagnóstico médico.

Infecção respiratória baixa (excluindo Pneumonia)

Inclui infecções como bronquite, traqueobronquite, bronquiolite, traqueíte, sem evidência de pneumonia.

Pode ser diagnosticada por um dos seguintes critérios:

- 01) paciente sem evidência clínica e radiológica de pneumonia e dois dos seguintes: febre, tosse, aparecimento ou aumento da produção de escarro, roncos, sibilos e qualquer um dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado de cultura obtido por aspiração trans-traqueal ou broncoscopia;
 - b) Teste para antígeno positivo na secreção respiratória.
- 02) paciente com até 12 meses de idade sem evidência clínica ou radiológica de pneumonia e tem dois dos seguintes, sem causa reconhecida: febre, tosse, aparecimento ou aumento da produção de escarro, roncos, sibilos, “distress” respiratório, apnéia ou bradicardia e algum dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado de cultura obtida por aspiração trans-traqueal ou broncoscopia.
 - b) teste para antígeno positivo na secreção respiratória.
 - c) título de IgM (único) ou aumento de 4 vezes para IgG no sangue.

Outras infecções respiratórias baixas - (abscesso pulmonar, empiema, tuberculose)

Um dos seguintes critérios:

- 01) Microrganismo isolado em secreções ou de cultura de tecido pulmonar ou líquidos, incluindo líquido pleural, ou
- 02) Abscesso pulmonar ou empiema visto durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 03) cavitação vista na radiografia de tórax.

Sinusite

Pode ser encontrada com um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de material obtido dos seios da face, ou
- 02) um dos seguintes: febre, dor, hiperemia sobre os seios, cefaléia, exsudato purulento ou obstrução nasal e um dos seguintes:
 - a) transluminação positiva.
 - b) evidência radiológica de infecção.

4. INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO

Inclui infecção urinária sintomática, bacteriúria assintomática e outras infecções do trato urinário.

Infecção do trato urinário sintomática

Define-se com um dos critérios abaixo:

- 01) um dos seguintes: febre, urgência miccional, aumento de frequência, disúria, dor suprapúbica e cultura urina $>10^5$ colônias/ml com não mais de 2 espécies de microrganismos, ou
- 02) dois dos seguintes: febre, urgência, aumento de frequência, disúria, dor suprapúbica e algum dos seguintes:
 - a) teste positivo para esterase leucocitária e/ou nitrato;
 - b) piúria (> 3 leucócitos/campo em urina recém emitida);
 - c) microrganismo visto em urina recém-emitida (Gram);
 - d) duas culturas repetidas com o mesmo uropatógeno com $> 10^2$ colônias/ml (Gram- negativos e *Stafilococcus saprophyticus*);
 - e) urocultura com $<10^5$ colônias/ml de uma única bactéria em paciente sendo tratado com antimicrobiano apropriado;
 - f) diagnóstico médico;
 - g) médico institui terapia antimicrobiana, ou
- 03) pacientes até com 12 meses de idade que tenham um dos seguintes: febre, hipotermia, bradicardia, apnéia, disúria, letargia ou vômito e urocultura maior ou igual a 10^5 colônias/ml com não mais que duas espécies de microrganismos, ou
- 04) pacientes com até 12 meses de idade que tenham um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, disúria, letargia ou vômitos e um dos seguintes:
 - a) teste para esterase leucocitária positivo;
 - b) piúria;
 - c) visualização de microrganismos na coloração com Gram em urina recém emitida;
 - d) duas uroculturas repetidas com o mesmo uropatógeno com $>10^2$ bactérias/ml;
 - e) urocultura com menor ou igual a 10^5 colônias/ml de um único uropatógeno em paciente sendo tratado com antimicrobiano apropriado;

- f) diagnóstico médico;
- g) médico institui terapia antimicrobiana.

Bacteriúria assintomática

Algum dos seguintes critérios:

- 01) sondagem vesical 7 dias antes da cultura de urina e paciente sem febre, urgência, aumento da frequência, disúria ou dor suprapúbica e cultura de urina com contagem maior ou igual a 10^5 colônias/ml com não mais que duas espécies de microrganismos, ou
- 02) não há cateter vesical presente antes de 7 dias de coleta da primeira de 2 uroculturas com $> 10^5$ colônias/ml, do mesmo microrganismo, com não mais que duas espécies de microrganismos e o paciente não tem qualquer sintoma urinário nem febre.

Outras infecções do trato urinário (rim, ureter, bexiga, uretra, tecido retroperitoneal ou perinefrético)

Podem ser encontradas com um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de líquidos (outros que não urina) ou tecido do local afetado, ou
- 02) abscesso ou outra evidência de infecção vista em exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 03) dois dos seguintes: febre, dor localizada ou dor no local envolvido e alguns dos seguintes:
 - a) drenagem de material purulento do local;
 - b) microrganismo isolado em hemocultura;
 - c) evidência radiológica de infecção (ecografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética);
 - d) diagnóstico médico;
 - e) médico institui terapia apropriada.
- 04) paciente com menos de 1 ano de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, letargia ou vômito e algum dos seguintes:
 - a) drenagem purulenta do local;
 - b) microrganismo isolado em hemocultura;
 - c) evidência radiológica de infecção;

- d) diagnóstico médico;
- e) médico institui terapia apropriada.

5. INFECÇÃO ÓSTEO-ARTICULAR - Inclui osteomielite, artrite ou bursite e discite.

Osteomielite

Pode ser encontrados com um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado através de cultura de osso, ou
- 02) evidências de osteomielite durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 03) dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, dor localizada, calor, aumento de volume ou drenagem no local suspeito e algum dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado de hemocultura;
 - b) teste para antígeno positivo no sangue;
 - c) evidência radiológica de infecção.

Artrite ou bursite

Um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de líquido sinovial ou biópsia sinovial, ou
- 02) evidência de artrite ou bursite vista durante cirurgia ou exame histopatológico, ou
- 03) dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: dor articular, aumento de volume, calor, rubor, evidência de derrame ou limitação de movimento e algum dos seguintes:
 - a) microrganismo visto no líquido sinovial (Gram) e citologia com predomínio de neutrófilos;
 - b) teste para antígeno positivo no sangue, urina ou líquido sinovial;
 - c) bioquímica e citologia do líquido sinovial compatível com infecção e não explicada por doença de base (reumatológica);
 - d) evidência radiológica de infecção.

Discite (infecção do espaço vertebral)

Um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de tecido local obtido por cirurgia ou aspiração por agulha, ou
- 02) evidência de infecção no local visto durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 03) febre sem outra causa ou dor no local e evidência radiológica de infecção, ou

- 04) febre sem outra causa e dor no local envolvido e teste de antígeno positivo no sangue ou na urina.

6. INFECÇÃO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Infecção no sistema cardiovascular inclui infecção venosa, arterial, endocardite, miocardite ou pericardite e mediastinite. Mediastinite é agrupada no sistema cardiovascular porque, mais frequentemente, ocorre após cirurgia cardíaca.

Infecção arterial ou venosa

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de artéria ou veia removidas durante cirurgias e hemocultura não realizada ou negativa, ou
- 02) evidência de infecção no local vascular visto durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 03) um dos seguintes: febre, dor, eritema ou calor no local vascular envolvido e um dos seguintes:
 - a) mais de 15 colônias cultivadas na ponta do cateter por método semi-quantitativo;
 - b) hemocultura não realizada ou negativa, ou
- 04) drenagem purulenta no local vascular envolvido e hemocultura não realizada ou negativa, ou
- 05) paciente com menos de 1 ano de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, letargia, dor, eritema ou calor no local vascular envolvido e um dos seguintes:
 - a) mais de 15 colônias cultivadas na ponta do cateter por método semi quantitativo;
 - b) hemocultura não realizada ou negativa.

Endocardite

Endocardite de válvulas naturais ou próteses, diagnosticada por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de válvula ou vegetações, ou
- 02) dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, aparecimento ou modificação de sopro, fenômenos embólicos, manifestações cutâneas (petéquias, nódulos subcutâneos dolorosos, hemorragias, insuficiência cardíaca crônica, anormalidades de condução) e o médico institui terapia apropriada e algum dos seguintes:

- a) microrganismo isolado em 2 hemoculturas;
 - b) microrganismo visto (Gram) em coloração de válvula quando a cultura é negativa ou não realizada;
 - c) vegetação valvar vista durante cirurgia ou autópsia;
 - d) testes para antígeno positivo no sangue ou urina;
 - e) evidência de novas vegetações vistas na ecocardiografia, ou
- 03) pacientes com até 12 meses de idade com 2 ou mais dos seguintes, sem outra causa conhecida: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, aparecimento ou mudança de sopro, fenômenos embólicos, manifestações cutâneas, insuficiência cardíaca crônica, anormalidades de condução, e o médico institui terapia adequada e algum dos seguintes:
- a) microrganismo isolado em 2 hemoculturas.
 - b) microrganismo na coloração Gram em tecido valvar quando a cultura é negativa ou não realizada.
 - c) vegetações valvulares são vistas durante a cirurgia ou autópsia.
 - d) Teste para antígeno positivo no sangue ou urina.
 - g) Evidência de nova vegetação vista no ecocardiograma.

Miocardite ou Pericardite

Pode ser encontrada com um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de tecido ou líquido pericárdico obtido por aspiração ou durante a cirurgia, ou
- 02) dois dos seguintes, sem nenhuma outra causa: febre, dor torácica, pulso paradoxal, aumento da área cardíaca e algum dos seguintes:
 - a) anormalidade ao eletrocardiograma , consistente com pericardite ou miocardite;
 - b) teste para antígeno positivo no sangue;
 - c) evidências de miocardite ou pericardite no exame histopatológico do coração;
 - d) aumento de 4 vezes o título de anticorpos IgG com ou sem isolamento de vírus na faringe ou fezes;
 - e) derrame pericárdico identificado por ecocardiograma, tomografia computadorizada, angiografia ou outra evidência radiológica de infecção, ou

02) paciente com até 12 meses de idade com 2 dos seguintes critérios, sem outra causa aparente: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, pulso paradoxal, aumento da área cardíaca e algum dos seguintes:

- a) teste para antígeno positivo no sangue;
- b) evidências de miocardite ou pericardite no exame histopatológico do coração;
- c) Aumento de 4 vezes o título de anticorpos IgG com ou sem isolamento de vírus na faringe ou fezes;
- d) Derrame pericárdico identificado por ecocardiograma, tomografia computadorizada, angiografia ou outra evidência radiológica de infecção;

Mediastinite

Deve ser encontrada com um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de tecido mediastinal ou líquido obtido durante cirurgia ou por aspiração por agulha, ou
- 02) evidência de mediastinite vista durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 03) um dos seguinte: febre, dor torácica ou instabilidade esternal e um dos seguintes:
 - a) drenagem purulenta do mediastino;
 - b) microrganismo isolado em hemocultura ou cultura de líquido mediastinal;
 - c) alargamento do mediastino ao exame radiológico, ou
- 04) paciente até 12 meses de idade com um dos seguintes: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia ou instabilidade esternal e algum dos seguintes:
 - a) drenagem purulenta do mediastino;
 - b) microrganismo isolado em hemocultura ou cultura de líquido mediastinal;
 - c) alargamento do mediastino ao exame radiológico.

7. INFECÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Inclui infecção intracraniana, meningite ou ventriculite e abscesso espinal sem meningite.

Infecção intracraniana - (abscesso cerebral, infecção subdural ou peridural e encefalite)

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de tecido cerebral ou dura-máter, ou
- 02) abscesso ou evidência de infecção intracraniana vistos durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou

- 03) dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: cefaléia, febre, sinais de localização neurológica, variação no nível da consciência ou confusão e o médico institui antibioticoterapia apropriada e algum das seguintes:
- a) microrganismo visto no exame microscópico do cérebro ou do tecido de abscesso, obtido por aspiração ou biópsia, durante cirurgia ou necrópsia;
 - b) teste para antígeno positivo no sangue ou urina;
 - c) evidência radiológica de infecção;
 - d) título de IgM ou aumento de IgG para o agente 4 vezes em amostra de sangue, ou
- 04) paciente com menos de 1 ano de idade com dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, hipotermia, apnéia, bradicardia, sinais de localização neurológica ou mudança no nível de consciência e o médico institui antibioticoterapia apropriada e algum dos seguintes:
- a) microrganismo visto no exame microscópico do cérebro ou do tecido de abscesso, obtido por aspiração ou biópsia, durante cirurgia ou necrópsia;
 - b) teste para antígeno positivo no sangue ou urina;
 - c) evidência radiológica de infecção;
 - d) título de IgM ou aumento de IgG para o agente 4 vezes em amostra de sangue.

Meningite ou ventriculite

Encontra-se por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de líquido, ou
- 02) um dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, cefaléia, rigidez de nuca e outros sinais meníngeos, alterações de nervos cranianos ou irritabilidade e médico institui terapia apropriada e um dos seguintes:
- a) aumento de glóbulos brancos, aumento de proteína e/ou, redução de glicose no líquido;
 - b) microrganismo visto em coloração Gram no líquido;
 - c) microrganismo isolado de hemocultura;
 - d) teste para antígeno positivo no líquido, sangue ou urina;
 - e) título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG para o agente em amostras de sangue, ou,

03) paciente até 12 meses de idade com um dos seguintes, sem causa reconhecida: febre, hipotermia, irritabilidade, bradicardia, rigidez de nuca, sinais meníngeos ou alterações de nervos cranianos, e médico institui terapia antimicrobiana apropriada e um dos seguintes:

- a) aumento de glóbulos brancos, aumento de proteína e/ou redução de glicose no líquido;
- b) microrganismo visto em coloração Gram no líquido;
- c) microrganismo isolado de hemocultura;
- d) teste para antígeno positivo no líquido, sangue ou urina;
- e) título IgM ou aumento de 4 vezes título IgG para o agente em amostras de sangue.

Abscesso espinal sem meningite

(abscesso do espaço epidural ou subdural sem envolvimento de líquido ou estruturas ósseas adjacentes) - pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de abscesso do espaço epidural ou subdural, ou
- 02) abscesso no espaço epi ou subdural visto durante cirurgia ou necrópsia ou por exame histopatológico, ou
- 03) um dos seguintes sem outra causa reconhecida: febre, dor lombar, endurecimento local, radiculite, paraparesia ou paraplegia e médico institui terapia antimicrobiana apropriada e um dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado de hemocultura;
 - b) evidência radiográfica de abscesso espinal.

8. INFECÇÃO DE OLHOS - OC

As infecções oculares incluem as conjuntivites e outras infecções oculares.

Conjuntivites

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

- 01) patógeno isolado em cultura de exsudato purulento obtido de conjuntiva ou tecido contíguo, como pálpebra, córnea e glândulas lacrimais, ou
- 02) dor ou hiperemia da conjuntiva ou peri-ocular e algum dos seguintes:
 - a) glóbulos brancos e microrganismo vistos em exsudato ou raspado conjuntival;
 - b) exsudato purulento;

- c) teste para antígeno positivo no exsudato ou raspado conjuntival;
- d) células gigantes multinucleadas vistas no exame microscópico de exsudato ou raspado conjuntival;
- e) cultura para vírus positiva no exsudato;
- h) título de IgM ou aumento 4 vezes de título de IgG para determinado patógeno.

Outras infecções oculares que não conjuntivites

Encontradas com um dos critérios a seguir:

01) Microrganismo isolado em cultura da câmara anterior ou posterior ou humor vítreo, ou seguintes:

- a) diagnóstico médico;
- b) testes para antígeno positivo no sangue;
- c) microrganismo isolado em hemocultura.

9. INFECÇÃO DE OUVIDOS

As infecções de ouvido incluem: otite externa, otite média, otite interna e mastoidite.

Otite externa

Pode ser reconhecida por um dos seguintes critérios:

- 01) patógeno isolado em cultura de drenagem purulenta do conduto auditivo, ou
- 02) um dos seguintes: febre, dor, hiperemia ou drenagem do conduto auditivo e microrganismos vistos no Gram de drenagem purulenta.

Otite média

Pode ser reconhecida por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de conteúdo do ouvido médio obtido por timpanocentese ou cirurgia, ou
- 02) dois dos seguintes: febre, dor na membrana timpânica, inflamação, retração ou diminuição da mobilidade da membrana timpânica ou líquido atrás da membrana timpânica.

Otite interna

Pode ser reconhecida pelos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado em cultura de líquido do ouvido interno obtido por cirurgia, ou
- 02) diagnóstico médico.

Mastoidite

Pode ser encontrada por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de material purulento de mastóide, ou
- 02) dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, dor, edema, eritema, cefaléia, paralisia facial e um dos seguintes:
 - a) microrganismo visto em Gram de material purulento de mastóide;
 - b) teste para antígeno positivo no sangue.

10. INFECÇÕES DE SISTEMA GASTRINTESTINAL

Compreende as infecções da cavidade oral, gastroenterites, hepatites, enterocolite necrotizante, infecções do trato gastrointestinal e as intra-abdominais não especificadas em outro local.

Infecções da cavidade oral - (boca, língua e bochechas)

Reconhecida por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de material purulento de tecidos da cavidade oral, ou
- 02) abscesso ou outra evidência de infecção da cavidade oral em exame direto, durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 03) um dos seguintes critérios: abscesso, ulceração ou placas esbranquiçadas em mucosa inflamada e um dos seguintes:
 - a) microrganismo visto no Gram;
 - b) coloração KOH positiva;
 - c) esfregaço de mucosa com células gigantes multinucleadas;
 - d) teste para antígeno positivo na secreção oral;
 - e) título IgM ou aumento 4 vezes IgG em amostras de sangue;
 - f) diagnóstico médico e tratamento com antifúngico tópico ou oral.

Gastroenterites

Pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

- 01) diarreia aguda (fezes líquidas por mais de 12 horas) com ou sem vômitos e febre não relacionada a causas não infecciosas (ex: testes diagnósticos, regimes terapêuticos, exacerbação de condições crônicas, “stress” psicológico), ou

02. dois dos seguintes; sem outra causa reconhecida: náusea, vômito, dor abdominal, cefaléia e algum dos seguintes:

- a) enteropatógeno isolado de coprocultura ou de cultura perianal;
- b) enteropatógeno detectado por exame de rotina por eletromicroscopia;
- c) enteropatógeno detectado por testes de antígeno ou anticorpo nas fezes;
- d) evidências de enteropatógeno detectado por alteração citopatológica em cultura de tecido (toxina);
- e) teste diagnóstico IgM ou 4 vezes aumento de IgG em amostras de sangue.

Hepatite

Diagnosticada pelos seguintes critérios:

01) dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, icterícia ou história de transfusão nos últimos 3 meses e algum dos seguintes:

- a) teste para antígeno ou anticorpo positivo para hepatite A, B, C ou delta;
- b) teste de função hepática alterados (aumento de aminotransferases e bilirrubinas);
- c) CMV detectado no sangue ou urina.

Enterocolite necrotizante

01) dois dos seguintes critérios, sem outras causas conhecidas: vômito, distensão abdominal ou resíduo gástrico pré-alimentação e perda de sangue persistente nas fezes (microscópica) e algumas das seguintes alterações radiográficas:

- a) pneumoperitônio;
- b) pneumatose intestinal;
- c) alça de delgado rígida.

Infecção do trato gastrintestinal

Compreende esôfago, estômago, intestino e reto, excluindo gastroenterite e apendicite.

Encontrada pelos seguintes critérios:

- 01) abscesso ou outra evidência de infecção vista durante cirurgia ou por exame histopatológico, ou
- 02) dois dos seguintes sem outra causa reconhecida e compatível com infecção de órgão ou tecido envolvido: febre, náusea, vômito, dor abdominal e algum dos seguintes:

- a) microrganismo isolado de cultura de drenagem, obtida por cirurgia ou endoscopia;
- b) microrganismo visto em esfregaço (Gram ou KOH) ou células gigantes multinucleadas de tecido obtido durante cirurgia ou endoscopia;
- c) microrganismo isolado em hemocultura;
- d) evidência radiológica de infecção;
- e) achados de endoscopia (ex: esofagite, proctite).

Infecção intra-abdominal

Inclui vesícula, ducto biliar, fígado (excessão: hepatite viral), baço, pâncreas, peritônio, espaço subfrênico ou subdiafragmático, ou outro tecido intra-abdominal não especificado; pode ser encontrado por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de material purulento do espaço intrabdominal obtido por cirurgia ou aspiração, ou
- 02) abscesso ou outra evidência vista durante cirurgia ou exame histopatológico, ou
- 03) dois dos seguintes, sem outra causa reconhecida: febre, náusea, vômito, dor abdominal, icterícia e algum dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado de cultura de fluido de dreno colocado cirurgicamente(ex. aspiração fechada, drenagem aberta ou dreno em T);
 - b) microrganismo visto em esfregaço (Gram), de drenagem de tecido obtido durante cirurgia ou aspiração por agulha;
 - c) microrganismo isolado em hemocultura e evidência radiográfica de infecção.

11. INFECÇÃO DO SISTEMA REPRODUTOR

Inclui: endometrite, infecção em episiotomia, infecção de fundo de saco vaginal e outros do sistema reprodutor masculino ou feminino.

Endometrite

Por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de material de endométrio obtido durante cirurgia, aspiração ou raspado, ou
- 02) drenagem purulenta do útero e dois dos seguintes: febre e dor abdominal.

Episiotomia

- 01) drenagem purulenta, ou
- 02) abscesso local.

Infecção de fundo de saco vaginal

- 01) drenagem purulenta, ou
- 02) abscesso, ou
- 03) patógeno isolado em cultura de material vaginal.

Outras infecções sistema reprodutor

Compreendem: epididimite, infecção de testículo, da próstata, vagina, ovário, útero ou outros, excluindo endometrite e infecção de fundo de saco vaginal, e podem ser diagnosticadas por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado de cultura de tecido de local afetado;
- 02) abscesso ou outra evidência de infecção vista durante cirurgia ou exame histopatológico;
- 03) dois dos seguintes: febre, náusea, vômito, dor, disúria e um dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado em hemocultura;
 - b) diagnóstico médico.

12. INFECÇÃO DE PELE E PARTES MOLES

Inclui: infecção de pele tecido subcutâneo, mastite, onfalite, pustulose infantil.

Obs.- Exclui-se as infecções de ferida cirúrgica.

Pele

Inclui-se as infecções localizadas ao redor de drenos e estomas.

- 01) drenagem purulenta, pústulas, vesículas, ou
- 02) dois dos seguintes do local afetado: dor, edema, hiperemia ou calor e algum dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado de cultura de local afetado; em se tratando de flora normal da pele deve ser cultura pura;
 - b) microrganismo isolado em hemocultura;
 - c) teste para antígeno positivo no local de sangue;

- d) células gigantes multinucleadas em exame microscópico;
- e) título IgM simples ou aumento de 4 vezes IgG em amostras sangue.

Infecções em partes moles

(tecido subcutâneo, fascia, músculos) (fascíte necrotizante, gangrena infecciosa, celulite necrotizante, miosite, linfadenite ou linfangite) - por um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado em cultura de tecido do local afetado, ou
- 02) drenagem purulenta, ou
- 03) abscesso ou outra evidência de infecção (cirurgia ou exame histopatológico), ou
- 04) dois dos seguintes no local afetado: dor localizada, hiperemia, edema ou calor e alguns dos seguintes:
 - a) hemocultura positiva;
 - b) teste positivo para antígeno no sangue ou urina;
 - c) título IgM simples ou aumento 4 vezes IgG no sangue.

Infecção de úlcera de decúbito

Superficial ou profunda, pode ser diagnosticada por dois dos seguintes critérios: hiperemia, dor ou edema das bordas e um dos seguintes:

- 01) microrganismo isolado de cultura do local, ou
- 02) hemocultura positiva, ou
- 03) secreção purulenta.

Infecção em queimadura

Um dos seguintes:

- 01) mudanças na aparência da lesão como rápida separação das bordas, ou coloração marrom, preto ou violáceo das bordas, edema nas margens e exame histológico com biópsia que mostra invasão do microrganismo em tecido adjacente viável, ou
- 02) mudança na aparência da lesão como rápida separação das bordas, coloração marrom, preta ou violácea das bordas, edema nas margens e um dos seguintes:
 - a) microrganismo isolado na hemocultura e ausência de outro foco;
 - b) isolamento do herpes vírus, identificação de corpúsculos de inclusão no exame histopatológico em biópsia ou raspado da lesão, ou

03) queimados com dois dos seguintes: febre, hipotermia, hipotensão, oligúria, hiperglicemia (em em indivíduos sem diabetes) ou confusão mental e algum dos seguintes:

- a) biópsia mostrando invasão de microrganismo.
- b) microrganismo isolado em hemocultura.
- c) isolamento do herpes vírus, identificação de corpúsculos de inclusão no exame histopatológico em biópsia ou raspado da lesão.

Mastite

Um dos seguintes critérios:

- 01) microrganismo isolado em cultura de material local, obtido por incisão ou aspiração, ou
- 02) abscesso em mama ou evidência de infecção vista durante cirurgia ou exame histopatológico, ou
- 03) febre, inflamação e diagnóstico médico.

Onfalite

Pacientes maiores de 30 dias com um dos seguintes critérios:

- 01) hiperemia e/ou drenagem serosa de umbigo e microrganismo isolado em hemocultura, ou
- 02) hiperemia e drenagem purulenta de umbigo.

Pustulose infantil - (em menores de 12 meses)

Pacientes menores de 12 meses com um dos seguintes critérios:

- 01) criança com pústulas e diagnóstico médico, ou
- 02) médico institui terapia antimicrobiana apropriada.

13. INFECÇÃO SISTÊMICA

São as que envolvem múltiplos órgãos ou sistemas, geralmente de etiologia viral e são identificadas por critério clínico: sarampo, cachumba, rubéola, varicela, SIDA e outras.

14. FEBRE DE ORIGEM INDETERMINADA

Infecções não localizadas e caracterizadas por febre sem foco identificável em paciente imunossuprimido.

9- APÊNDICE

FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome: _____ HC _____ sexo ☐ F ☐ M
 Idade _____ peso _____ altura _____ Data da internação ____/____/____ raça ☐ N ☐ B ☐ P ☐ A
 Doença de base _____
 Diagnósticos associados 1 ☐ DM 2 ☐ CMV 3 ☐ hepatite ____ 4 ☐ ITU repetição 5 ☐ refluxo
 6 ☐ rim policístico 7 ☐ HAS
 Tratamento anterior 1 ☐ hemodiálise 2 ☐ DPI 3 ☐ CAPD 4 ☐ CCPD Tempo _____
 Transplante anterior ☐ sim ☐ não Tempo _____
 Data do transplante atual ____/____/____ UTI ☐ sim ☐ não
 doador 1 ☐ HLA I 2 ☐ HLA II 3 ☐ cadáver Idade do doador _____ sexo ☐ M ☐ F
 DC do HC ☐ sim ☐ não tempo de UTI _____ Causa mortis _____
 Irmão de rim HC _____ Nome _____
 Imunossuppressores
 1 ☐ AZATOPRINA
 2 ☐ PREDNIZOLONA
 3 ☐ CICLOSPORINA
 4 ☐ OKT3 (basiliximabe ou morumunabe)
 5 ☐ SIMULECT ou ZENAPAX
 6 ☐ MICOFENOLATO MOFENIL
 7 ☐ FK 506
 tratamento da rejeição prévio à infecção ☐ sim ☐ não 1 ☐ solumedrol 2 ☐ OKT3
 nº de pulsos ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
 Antimicrobianos
 Droga: _____ ☐ P ☐ T Dispositivos invasivos
 início ____/____/____ término ____/____/____ SVD ☐ sim ☐ não
 tempo _____
 Droga: _____ ☐ P ☐ T CVC ☐ sim ☐ não tipo _____
 início ____/____/____ término ____/____/____ tempo _____
 FAV ☐ sim ☐ não
 Cirurgiões 1 _____ Anestesia _____ ASA 1 2 3 4 Tempo _____
 2 _____ Profilaxia IO ☐ sim ☐ não
 3 _____ Droga _____
 Pig-tail ☐ sim ☐ não dreno _____ ☐ sim não ☐ Creatinina _____
 Complicações IO ☐ sim ☐ não detalhar _____
 Hemodiálise pós transplante ☐ sim ☐ não
 Categoria de Risco NNISS ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

(1) cirurgia > 4 horas
 (1) ferida contaminada/infectada
 (1) ASA 3,4 ou 5

 Infecção Hospitalar pós transplante ☐ sim ☐ não
 Data ____/____/____ Local _____ Microrganismo _____
 Data ____/____/____ Local _____ Microrganismo _____
 Data ____/____/____ Local _____ Microrganismo _____
 Data ____/____/____ Local _____ Microrganismo _____
 ITU polimicrobiana ☐ sim ☐ não MDR ☐ sim ☐ não
 Outras complicações pós transplante ☐ sim ☐ não
 1 ☐ Rejeição bióssia ☐ sim ☐ não data ____/____/____
 2 ☐ necrose tubular aguda
 3 ☐ fístula urinária
 4 ☐ linfocele
 5 ☐ nefrectomia do enxerto
 6 ☐ outros _____
 Condições de saída: data ____/____/____
 1 ☐ alta com recuperação da função renal creatinina de alta _____
 2 ☐ alta sem a recuperação da função renal
 3 ☐ óbito _____