



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU
DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DO MESTRADO INTEGRADO
EM MEDICINA**

PEDRO HENRIQUE DE SOUSA RUSSO

***IMUNOSSUPRESSÃO E INFECÇÕES VIRAIS E
FÚNGICAS EM DOENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS.
UM ESTUDO EM 461 DOENTES TRANSPLANTADOS
NOS HUC ENTRE 2003 E 2007.***

- ARTIGO CIENTÍFICO -

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR ALFREDO JOSÉ FÂNZERES DA MOTA
DR. FERNANDO MACÁRIO**

[MARÇO/2010]

Abstract

Introduction: New immunosuppressive drugs can foster the increase of opportunistic infections in renal transplant recipients.

Objectives: The aim of our research was to establish an association between the occurrence of infections and the immunosuppressive drugs regimen, the rejection episodes and the occurrence of death or graft loss.

Methods: This retrospective study is aimed at 461 cases of renal transplantation performed in Department of Urology and Renal Transplantation of the University Hospital of Coimbra. We collected the immunosuppression and the infection data from these patient's medical records.

Results/Conclusions: We reported that patients who took polyclonal antilymphocyte preparations developed viral infection less frequently when compared with those who took monoclonal antibodies ($p=0,017$). The antiviral prophylaxis protocol used in patients taking Timoglobuline, may have reduced the incidence of viral infections. BK poliovirus infection was not different among those who received tacrolimus and mycophenolate mofetil/myfortic (1,9%) compared with those who didn't take this combination (1,59%). Cytomegalovirus infection was associated with Candida infection ($p<0,05$). Candida infection was observed in five of nineteen patients with cytomegalovirus infection (26,32%), while only 10 of 442 patients who weren't infected with cytomegalovirus developed this fungal infection. Our analyses did not show an increased risk for death ($p=0,698$) or graft loss ($p=0,112$) in positive HbsAg compared with negative HbsAg transplant recipients. Patients who went through hospitalization due to viral infection had increased creatinine

levels two years after transplantation (mean: 1,93 vs 1,44; $p=0,000$; median: 1,80 vs 1,30).

Viral and fungal infection was associated with greater graft loss.

Resumo

Introdução: As novas drogas imunossupressoras originam um risco cada vez maior de infecções oportunistas na população de doentes transplantados renais.

Objectivos: O objectivo da pesquisa foi estabelecer possíveis associações entre a ocorrência de infecções virais e fúngicas e factores como a imunossupressão utilizada, a ocorrência de episódios de rejeição, de morte e de perda do enxerto.

Métodos: Foram alvo da análise 461 doentes transplantados no Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre 2003 e 2007. Recolheram-se dados dos processos clínicos dos doentes relativos à imunossupressão tomada e às infecções adquiridas.

Resultados/Conclusões: Verificou-se que os pacientes que tomaram anticorpos monoclonais apresentaram uma incidência superior de infecções virais comparativamente com o grupo que tomou anticorpos policlonais (Timoglobulina) ($p=0,017$). A profilaxia antiviral utilizada nos doentes a tomar Timoglobulina poderá ter influenciado estes resultados. A incidência de infecção por BK poliomavírus não variou significativamente entre os doentes a tomar uma combinação de Tacrolimus e Micofenolato de Mofetil/Myfortic (1,9%) e os doentes que não tomaram esta combinação (1,59%). Estabeleceu-se uma associação entre a ocorrência de infecções por *Candida* e a ocorrência de infecções por citomegalovírus ($p<0,05$). Observaram-se 5 pacientes infectados por *Candida* entre os 19 pacientes que apresentaram infecção por citomegalovírus (26,32%) e apenas 10 infecções em

442 pacientes que não foram infectados por citomegalovírus (2,26%). O estudo não mostrou um risco aumentado de morte ($P=0,698$) ou de perda de enxerto ($P=0,112$) nos pacientes com serologias positivas para HbsAg comparativamente aos pacientes HbsAg negativos. Os pacientes hospitalizados devido a infecções virais apresentavam níveis de creatinina dois anos após o transplante mais elevados (média: 1,93 vs 1,44; $p=0,000$; mediana: 1,80 vs 1,30). As infecções virais e fúngicas foram associadas a maior perda do enxerto renal.

Palavras-chave

Transplante renal; imunossupressão; infecções; nefropatia por BK vírus; CMV; *Candida*, *Pneumocystis jirovecii*, HBV, HCV.

Introdução

Apesar dos avanços no campo da transplantação, a sobrevivência a longo prazo do enxerto renal não tem aumentado consideravelmente ⁽¹⁾. As infecções virais constituem uma das principais causas de rejeição, mas também uma causa de mortalidade e morbidade severas ⁽²⁾. As novas drogas imunossupressoras como o Micofenolato de Mofetil (MMF) e o Tacrolimus e os regimes de indução com anticorpos policlonais antilinfoblásticos e antitimócitos, podem tornar algumas destas infecções mais frequentes e fazer emergir novas infecções oportunistas ⁽³⁾. As infecções virais também podem, por si só, causar depressão do sistema imunitário e estimular desta forma a replicação de outros vírus (CMV e HCV) ou fungos (*Pneumocystis*) ⁽⁴⁻⁸⁾.

A discussão foca-se em seguida especificamente em algumas das infecções virais e fúngicas mais frequentes na população de doentes transplantados renais.

Citomegalovírus

O Citomegalovírus (CMV) é o patógeno oportunista mais frequentemente encontrado em hospedeiros de transplantes – em cerca de 20% a 60% dos hospedeiros ⁽⁹⁾. A grande maioria dos dadores e dos hospedeiros apresentam infecção latente na altura do transplante ^(10, 11).

Mais frequentemente a infecção por CMV apresenta-se como virémia assintomática, neutropenia ou como síndrome gripal, com febre e mialgias. Tanto a reactivação da infecção como a doença adquirida de novo no período peritransplante têm tendência a aparecer nos primeiros 4 meses após cessação de profilaxia antiviral. A colite e a retinite por CMV tendem a surgir num período mais tardio (após os 6 meses) ⁽¹²⁾.

Os pacientes com intercorrências infecciosas por CMV apresentam uma redução da sobrevivência do enxerto ⁽¹³⁾. A infecção por CMV suprime as defesas do hospedeiro, predispondo a infecções secundárias por patógenos como *Pneumocystis Jirovecii*, espécies de *Candida* e espécies de *Aspergillus*, além de infecções bacterianas ⁽¹⁴⁾. Os hospedeiros previamente seronegativos que recebem um enxerto de um dador seropositivo parecem apresentar risco aumentado de doença invasiva ^(9,15). A exposição a agentes imunossupressores, especialmente citolíticos, como anticorpos policlonais anti-linfócitos (Timoglobulina e ATG-fresenius), também tem sido associada a um risco aumentado de reactivação de vírus latentes ⁽¹⁶⁾. Nos pacientes com episódios de rejeição sujeitos a tratamento está igualmente documentada uma incidência superior de infecções por CMV.

Vírus Varicela Zoster

A infecção por VZV em pacientes transplantados resulta habitualmente de reactivação do vírus latente ⁽¹⁶⁾. O VZV manifesta-se habitualmente por zona, podendo contudo disseminar-se envolvendo múltiplos dermatomas e por vezes originar complicações viscerais.

Ocorre sobretudo 2 a 6 meses após o transplante ⁽¹²⁾. A incidência de infecção por VZV em hospedeiros de transplantes renais é de 4-12% ⁽²⁾.

Num estudo ⁽¹⁷⁾ realizado numa população pediátrica com serologias positivas para VZV ocorreu herpes zoster disseminado em 3 de 19 pacientes (15,8%) a tomar MMF, uma situação rara no período pré-MMF.

BK Virus

A incidência de infecção por BK vírus tem aumentado na população de transplantados renais e tornou-se um factor importante a influenciar negativamente a sobrevivência do enxerto ⁽¹⁸⁾. Um estudo prospectivo ⁽¹⁹⁾ mostrou uma prevalência de virúria por BK de 30%, uma viremia de 13% e nefropatia por BK de 8%. A manifestação típica de nefropatia por BK é a disfunção renal ⁽²⁰⁾. Metade das nefropatias por BK ocorrem durante os primeiros 6 meses depois do transplante e outra metade é observada posteriormente ⁽¹²⁾.

Na imunossupressão de manutenção o uso de Tacrolimus, quando comparado com a Ciclosporina A e o uso de MMF comparado com a Azatioprina, foram implicados como factores determinantes de virúria, viremia e nefropatia por BK ^(21, 22, 23). Um estudo prospectivo ⁽²⁴⁾ e um estudo histopatológico ⁽²²⁾ retrospectivo mostraram um risco aumentado de replicação viral e de nefropatia por BK em regimes de imunossupressão compostos por uma combinação de Tacrolimus, MMF e corticosteróides. Barri *et al* descreveu a infecção por BKV em 8 de 161 pacientes transplantados, estando todos os infectados a seguir um protocolo de imunossupressão que incluía MMF e 7 dos 8 a seguir um protocolo que incluía Tacrolimus ⁽²³⁾. Mengel M *et al* ⁽²²⁾ atribuiu um risco 13 vezes superior de desenvolver nefropatia por BK à imunossupressão tripla com tacrolimus, MMF e esteróides. Smith *et al* ⁽²⁵⁾ e Vasudev *et al* ⁽²⁶⁾ não encontraram associação entre nenhum agente de imunossupressão isolado e a ocorrência de nefropatia por BK.

Alguns estudos sugerem que a cessação precoce ou a evicção de esteróides pode estar associada com menor incidência de nefropatia por BK. Num estudo retrospectivo ⁽²⁴⁾ observou-se menor incidência de replicação activa de BKV no grupo sem esteróides, sugerindo a contribuição da terapêutica de manutenção com esteróides para a replicação do BKV. Hirsch *et al* ⁽¹⁹⁾ e Nickleit *et al* ⁽¹⁸⁾ descreveram uma associação entre a ocorrência de episódios de rejeição e o tratamento respectivo com pulsos de esteróides e um aumento do risco de viremia, viruria e nefropatia por BK.

HBV e HCV

A infecção por HBV e/ou HCV está associada a aumento de morbidade e mortalidade depois do transplante renal ⁽²⁷⁾. Num estudo retrospectivo mostrou-se menor taxa de sobrevivência aos 20 anos no grupo com Acs anti-HCV + comparado com o grupo não infectado ⁽²⁸⁾.

Fungos

As infecções fúngicas continuam a ser uma das complicações mais devastadoras do transplante de órgãos sólidos, contribuindo de forma considerável para a elevada mortalidade e morbidade destes pacientes ⁽²⁹⁾. A dose, duração e sequência com que as drogas imunossupressoras são administradas e a co-infecção por vírus imunomoduladores, incluindo CMV, EBV, HIV, HCV e HBV, parecem contribuir para uma predisposição para a infecção fúngica, nomeadamente por espécies de *Candida* e de *Pneumocystis*. Mais de 90% das infecções oportunistas ocorrem em pacientes com infecções virais ⁽²⁹⁾.

As infecções fúngicas oportunistas ocorrem praticamente apenas entre o primeiro mês e o sexto mês após o transplante. Passado este período as infecções ocorrem quase exclusivamente nos pacientes que estiveram expostos a grandes doses de imunossupressão

devido a episódios frequentes de rejeição, ou que apresentaram infecções virais imunomodadoras sobrepostas.

Este estudo teve como objectivos definir quais as infecções virais e fúngicas mais frequentes entre os pacientes transplantados renais no serviço de Urologia e Transplantação Renal dos HUC entre Janeiro de 2003 e Dezembro de 2007, tentando estabelecer uma relação com a imunossupressão utilizada, e comparando os resultados obtidos com a literatura existente.

Material e métodos

Foram consultados os processos de consulta externa de 461 doentes transplantados no serviço de Urologia e de Transplantação Renal dos HUC entre 1 de Janeiro de 2003 e 31 de Dezembro de 2007, assim como a base de dados elaborada pelo mesmo serviço que inclui todos os doentes transplantados. O critério para a definição de infecção foi a sua descrição nos diários de consulta, nas notas de alta, bem como serologias positivas para os vírus e culturas positivas para fungos. Todas as infecções que não constavam do processo ou base de dados, não foram portanto incluídas no estudo.

Análise estatística

De seguida realizou-se o processamento estatístico dos dados, utilizando o software SPSS Statistics 17.0. Utilizou-se o teste Chi Square para comparar as variáveis qualitativas. Utilizando este teste comparou-se a incidência de infecções virais entre os grupos de pacientes com diferente imunossupressão, na presença ou ausência de certos imunossupressores específicos (Anticorpos mono e policlonais, MMF/My, Inibidores da calcineurina), e comparando os diferentes fármacos dentro de cada grupo. Repetiu-se posteriormente a análise para as infecções fúngicas e para as infecções virais e fúngicas que

requereram internamento. Tentou-se estabelecer se haveria vantagem de algum esquema de imunossupressão específico usado no serviço comparativamente aos restantes. Ainda utilizando o Chi Square procurou-se estabelecer uma relação entre as perdas de enxerto renal e a morte dos pacientes, com a ocorrência de infecções virais e fúngicas no global, e por alguns patógenos em particular.

Por último, utilizando o teste t de Student compararam-se os valores de creatinina 2 anos após o transplante dos grupos que apresentaram infecção viral ou fúngica comparativamente àqueles que não apresentaram quaisquer infecções. A significância estatística foi definida como um valor de *P* menor que 0,05.

Resultados

Foram alvo da pesquisa 461 doentes transplantados no serviço de Urologia e transplantação renal dos HUC entre 01 de Janeiro de 2003 e 31 de Dezembro de 2007. Foram diagnosticadas infecções virais e fúngicas em 55 destes pacientes (11,9%), 40 com infecções virais (8,67%) e 22 (4,77%) com infecções fúngicas (7 pacientes apresentaram os dois tipos de infecção). Ocorreu perda de enxerto em 77 pacientes (16,70%), 40 dos quais (8,68%) por terem falecido.

Infecção	Nº de pacientes infectados	Nº de pacientes que requereram internamento	Tempo total de internamento com a infecção
HSV	4	2	44
EBV	1	0	0
VZV	16	9	79
CMV	19	15	228
BKV	8	8	187
Pneumocystis	4	3	148
Candida	15	5	138
Criptococos	1	1	?
Micose inespecífica	2	0	0

Tabela I: Infecções virais e fúngicas nos transplantados renais. Nove pacientes apresentaram infecções por dois agentes diferentes ao longo do período do estudo (três pacientes apresentaram infecção por Candida e por CMV, um paciente apresentou infecção por BKV e VZV, um paciente apresentou infecção por *Pneumocystis carinii* e por CMV, um paciente apresentou infecção por *Criptococos neoformans* e VZV, um paciente apresentou infecção por VZV e HSV e dois pacientes apresentaram infecção por BKV e CMV) e três pacientes apresentaram infecções por três agentes infecciosos distintos (Candida+HSV+CMV, BK+HSV+CMV, Candida+CMV+BK).

As causas principais de internamento foram as infecções por CMV, BKV, por espécies de *Pneumocystis* e de *Candida* (Tabela I).

Entre os pacientes que sofreram infecção com CMV, a maioria apresentou síndromes febris indeterminados, por vezes com disfunção do enxerto. Contudo, em 3 casos observou-se pneumonia por CMV e num doente ocorreu cardite por CMV.

De todas as infecções por BK poliomavírus apenas 3 originaram nefropatia, enquanto em dois pacientes se desenvolveu um quadro de infecção respiratória. Um dos casos de nefropatia originou perda do enxerto. Nos restantes pacientes foi observada virémia.

Todos os doentes com Pneumocystis foram internados por quadro de pneumonia. Entre as diversas espécies de Candida, alguns pacientes foram internados por candidíase esofágica, destacando-se um caso de Pneumonia e dois casos de infecção urinária por espécies de Candida.

Tempo das infecções pós-transplante	Mediana	Média
CMV	3M	8,9 M
Candidíase	3M	5,4 M
VZV	6M	11,31 M
BK (nefropatia)	14M	15,3 M
BK	11M	17 M
Pneumocystis Carinii	24,5M	24 M
HSV1 e 2	3M	4 M
EBV	11M	11 M

Tabela II: Tempo médio decorrido entre a data do transplante e o surgimento das infecções.

De seguida apresentam-se os dados que relacionam as diferentes infecções com os diferentes esquemas imunossupressores, bem como com a ocorrência de perdas de enxerto ou morte.

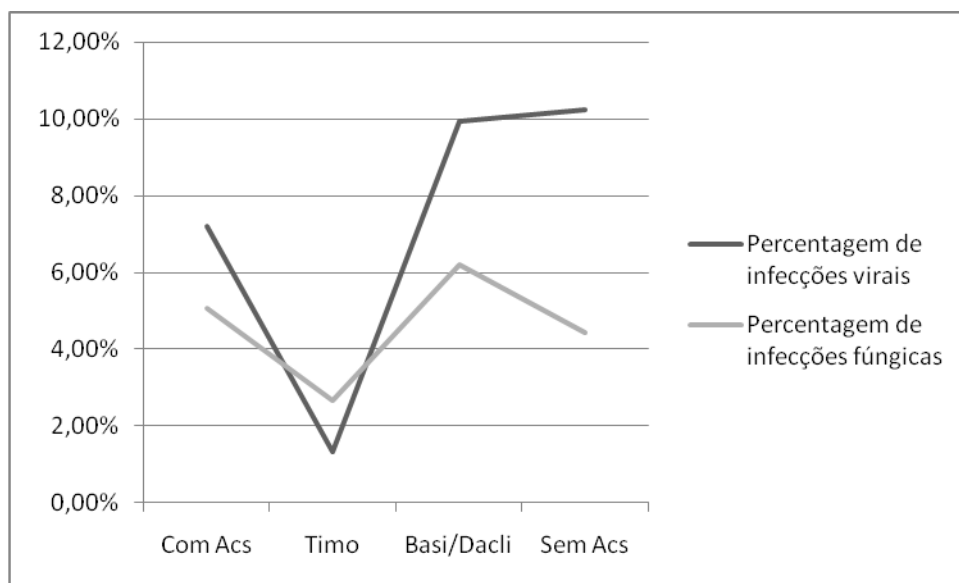


Figura 1: Percentagem de doentes com infecções virais e fúngicas com os diferentes Anticorpos utilizados.

	Nº de doentes	Doentes com infecção viral	Percentagem	P value
Imunossupressão				
Com Acs	236	17	7,20%	P=0,250
Sem Acs	225	23	10,22%	
Timoglobulina	75	1	1,33%	P=0,017
Basiliximab	149	13	8,72%	
Daclizumab	12	3	25,00%	
Timoglobulina	75	1	1,33%	P=0,017
Basi/Daclí	161	16	9,94%	
Com inibidores da calcineurina	398	32	8,04%	P=0,222
Sem inibidores da calcineurina	63	8	9,70%	
Ciclosporina A	151	14	9,27%	P=0,277
Tacrolimus	247	17	6,88%	
MMF/My	399	36	8,77%	P=0,541
Sem MMF/My	62	4	6,45%	

Tabela III: Ocorrência de infecções virais com os vários agentes imunossupressores.

	Nº de doentes	Doentes com infecção fúngica	Percentagem	P value
Imunossupressão				
Com Acs	236	12	5,08%	P=0,747
Sem Acs	225	10	4,44%	
Timoglobulina	75	2	2,67%	P=0,248
Basiliximab	149	9	6,04%	
Daclizumab	12	1	8,33%	
Timoglobulina	75	2	2,67%	P=0,527
Basi/Dacli	161	10	6,21%	
Com inibidores da calcineurina	398	18	4,52%	P=0,281
Sem inibidores da calcineurina	63	4	6,35%	
Ciclosporina A	151	9	5,96%	P=0,505
Tacrolimus	247	9	3,64%	
MMF/My	399	18	4,51%	P=0,505
Sem MMF/My	62	4	6,45%	

Tabela IV: Ocorrência de infecções fúngicas com os vários agentes imunossupressores.

	Nº de doentes	Doentes com internamento por infecção viral	Percentagem	P value
Imunossupressão				
Com Acs	236	9	3,81%	P=0,733
Sem Acs	225	10	4,44%	
Timoglobulina	75	0	0,00%	P=0,037
Basi/Dacli	161	9	5,59%	
Com inibidores da calcineurina	398	15	3,77%	P=0,338
Sem inibidores da calcineurina	63	4	6,35%	
Ciclosporina A	151	5	3,31%	P=0,708
Tacrolimus	247	10	4,05%	
MMF/My	399	17	4,26%	P=0,703
Sem MMF/My	62	2	3,23%	

Tabela V: Ocorrência de internamentos por infecção viral com os vários agentes imunossupressores.

	Nº de doentes	Doentes com internamento por infeção fúngica	Percentagem	P value
Imunossupressão				
Com Acs	236	5	2,12%	P=0,791
Sem Acs	225	4	1,78%	
Timoglobulina	75	1	1,33%	P=0,567
Basi/Daclí	161	4	2,48%	
Com inibidores da calcineurina	398	8	2,01%	P=0,822
Sem inibidores da calcineurina	63	1	1,59%	
Ciclosporina A	151	2	1,32%	P=0,446
Tacrolimus	247	6	2,43%	
MMF/My	399	8	2,00%	P=0,836
Sem MMF/My	62	1	1,61%	

Tabela VI: Ocorrência de internamentos por infeção fúngica com os vários agentes imunossupressores.

Esquema de Imunossupressão	Nº de doentes	Infeção viral	Percentagem
M+CsA(4)	89	11	12,36%
M+CsA+Acs (5)	32	1	3,13%
M+FK (6)	52	5	9,62%
Sir+CsA (7)	11	1	9,09%
Sir+Acs (8)	37	6	16,22%
Sir+Tac (9)	27	2	7,41%
Tac+Acs (10)	158	9	5,70%
M+Sir (11)	23	2	8,70%
My (12)	7	2	28,57%
Ever+CsA (14)	12	0	0,00%
Aza+Tac (15)	6	1	16,67%
Ever+Tac (16)	7	0	0,00%

Tabela VII: Comparação dos diferentes esquemas de imunossupressão na incidência de infeções virais.

Esquema de Imunosupressão	Nº de doentes	Infecção viral	Percentagem	P value
M+CsA+Acs (5)	32	1	3,13%	P=0,072
Sir+Acs (8)	37	6	16,22%	
Esquema de Imunosupressão	Nº de doentes	Internamento Infecção viral	Percentagem	P value
M+CsA+Acs (5)	32	0	0,00%	P=0,100
Sir+Acs (8)	37	3	8,11%	
Esquema de Imunosupressão	Nº de doentes	Internamento por Infecção fúngica	Percentagem	P Value
M+CsA (4)	89	1	1,12%	P=0,280
M+FK (6)	52	2	3,85%	

Tabela VIII: Relação entre alguns dos esquemas de imunossupressão e a ocorrência de infecções ou internamentos por infecção.

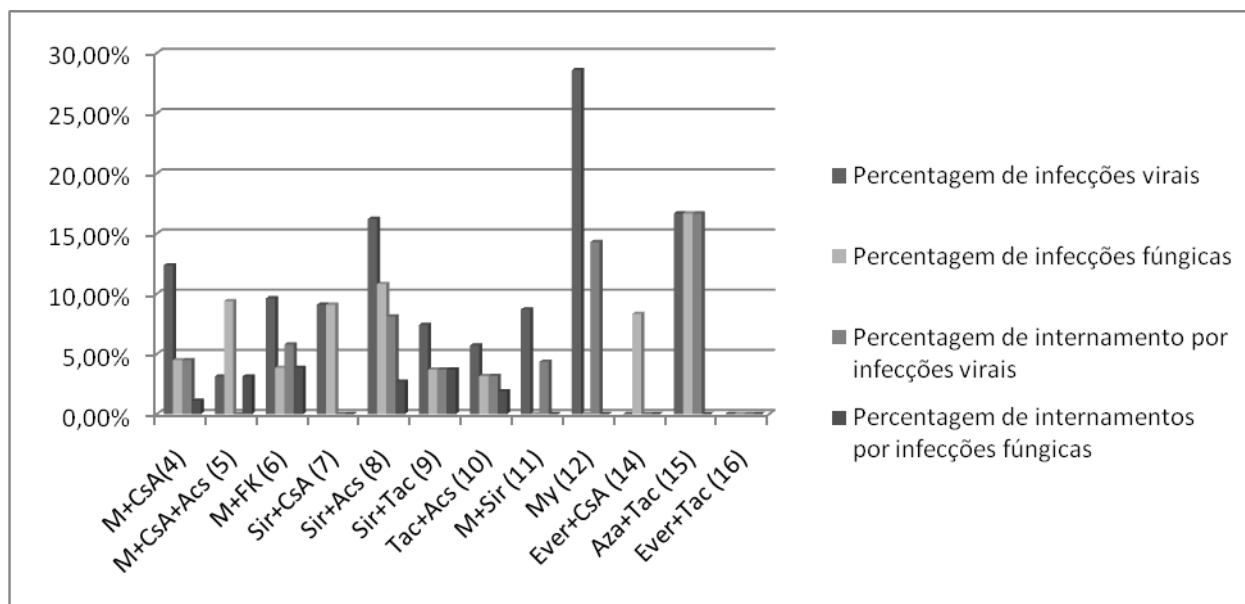


Figura 2: Percentagem de infecções virais e fúngicas entre os diferentes esquemas de imunossupressão.

	Nº de doentes	Doentes com infeção por BK poliomavírus	Percentagem	P value
Imunossupressão				
Tacrolimus	250	5	2%	
Sem Tacrolimus	211	3	1,42%	
MMF/My	399	7	1,75%	
Sem MMF/My	62	1	1,61%	
Tac+MMF	210	4	1,90%	P=0,799
Sem Tac+MMF	251	4	1,59%	
Timoglobulina	75	1	1,33%	P=0,771
Sem Timo	386	7	1,81%	
Rejeição Aguda (6M)				
Com episódio de RA	44	1	2,27%	P=0,774
Sem episódio de RA	417	7	1,68%	

Tabela IX: Ocorrência de infeções por BK poliomavírus com os vários agentes imunossupressores.

	Nº de doentes	Doentes com internamento por CMV	Percentagem	P value
Imunossupressão				
Timoglobulina	75	0	0,00%	P=0,083
Sem Timo	386	15	3,89%	
Rejeição Aguda (6M)				
Com episódio de RA	44	2	4,54%	P=0,612
Sem episódio de RA	417	13	3,12%	

Tabela X: Ocorrência de internamentos por CMV na presença e ausência de anticorpos policlonais, comparando os doentes que sofreram rejeição aguda nos primeiros 6 meses com aqueles que não sofreram.

	Nº de doentes	Perda de enxerto (no tempo do estudo)	Infeção por Candida	Infeção por Pneumocystis
Com infeção clínica por CMV	19	7	5	1
Percentagem		36,84%	26,32%	5,26%
Sem infeção clínica por CMV	442	70	10	3
Percentagem		15,84%	2,26%	0,68%
P Value		P=0,016	P=0,000	

Tabela XI: Avaliação do CMV como factor de risco para a perda de enxerto, e para a infeção por espécies de Candida e Pneumocystis.

	Nº de doentes	Doentes com internamento por VZV	Percentagem	P value
Imunossupressão				
MMF/My	399	8	2,00%	P=0,836
Sem MMF/My	62	1	1,61%	

Tabela XII: Infecção por VZV na presença e ausência de MMF/My.

	Nº de doentes	Perda de enxerto (no tempo do estudo)	Mortes	Infecção por Pneumocystis	Infecção por Candida
HBV					
HBV+	8	3	1	0	0
Percentagem		37,5%	12,5%	0,00%	0,00%
HBV-	453	74	39	4	15
Percentagem		16,34%	8,61%	0,88%	3,31%
P Value		P=0,112	P=0,698	P=0,790	P=0,601
HCV					
HCV+	15	2	1	0	0
Percentagem		13,33%	6,67%	0,00%	0,00%
HCV-	446	75	39	4	15
Percentagem		16,82%	8,74%	0,90%	3,36%
P Value		P=0,722	P=0,779	P=0,713	P=0,470
Rejeição					
Episódio RA 6M	44			1	2
Percentagem				2,72%	4,55%
S/episódio RA 6M	417			3	13
Percentagem				0,72%	3,12%
P Value				P=0,291	P=0,612

Tabela XIII: Avaliação do HBV, HCV e episódios de rejeição aguda nos primeiros 6 meses após transplante como factores de risco para a morte, perda de enxerto, e para a infecção por espécies de Candida e Pneumocystis.

	Pacientes que tiveram infecções virais	Pacientes que foram internados por infecções virais	Pacientes que não tiveram infecções virais
Total	40	19	421
Nº de mortes	6	3	34
% de mortes	15%	15,79%	8,08%
P Value	P=0,137	P=0,261	
Nº de perdas de enxerto	11	8	66
% de perdas de enxerto	27,5%	42,11%	15,68%
P Value	P=0,055	P=0,002	

Tabela XIV: Avaliação das infecções virais e internamento por infecções virais como factores de risco para morte e perda de enxerto.

	Pacientes que tiveram infecções fúngicas	Pacientes que foram internados por infecções fúngicas	Pacientes que não tiveram infecções fúngicas
Total	22	9	439
Nº de mortes	3	3	37
% de mortes	13,64%	33,33%	8,43%
P Value	P=0,397	P=0,008	
Nº de perdas de enxerto	5	3	72
% de perdas de enxerto	22,73%	33,33%	16,40%
P Value	P=0,438	P=0,177	

Tabela XV: Avaliação das infecções fúngicas e internamento por infecções fúngicas como factores de risco para morte e perda de enxerto.

	Mediana	Média
Creatinina aos 2 anos sem infecções virais	1,30	1,44
Creatinina aos 2 anos com infecções virais	1,80	1,93
P Value		0,016
Creatinina aos 2 anos sem infecções fúngicas	1,30	1,45
Creatinina aos 2 anos com infecções fúngicas	1,70	1,80
P Value		0,262

Tabela XVI: Comparação das creatinina aos 2 anos nos pacientes que apresentaram e nos que não apresentaram infecções virais e fúngicas.

Discussão dos resultados

Durante a realização do estudo surgiram algumas limitações, relativas à interpretação da informação dos processos clínicos, prendidas com o facto de estes se apresentarem em suporte de papel e manuscritos na sua maioria.

As infecções virais não foram pesquisadas de forma sistemática e em muitas síndromes febris, a sua causa não foi clarificada ou não foi registada no processo. Eventuais infecções que não tenham sido registadas no processo de consultas externas não foram objecto do nosso estudo. Não obstante, essas síndromes febris de causa indeterminada e essas infecções que poderiam não ter sido registadas serão à partida infecções auto-limitadas, que não motivaram internamento e portanto de menor importância para o estudo.

Imunossupressão de indução com Anticorpos

Na pesquisa que foi realizada, entre os pacientes que receberam imunossupressão com anticorpos monoclonais anti-CD25 e anticorpos policlonais, destaque para os doentes que receberam timoglobulina. Estes apresentaram uma percentagem bastante menor de infecções virais, apenas com um caso em 75 doentes (1,33%) (Tabela III). Na análise estatística verificou-se uma diferença significativa no número de pacientes com infecções virais para o grupo que tomou anticorpos monoclonais (basiliximab e daclizumab) comparando com o grupo que tomou anticorpos policlonais (Timoglobulina) ($p=0,017$).

Matthias P. Horl *et al*⁽³⁾ refere que os regimes de indução com anticorpos policlonais antilinfoblásticos e antitimócitos podem tornar as infecções mais frequentes e fazer emergir novas infecções oportunistas. Esta condição não se verificou no grupo de doentes avaliados. A profilaxia antiviral utilizada em cada doente não foi investigada, e constitui um factor que poderá ter influenciado estes resultados e justificar as discrepâncias com a literatura.

Se nos restringirmos às infecções virais que necessitaram de internamento também se nota um predomínio entre os pacientes que tomaram Basiliximab ou Daclizumab ($P=0,037$) (Tabela V). Entre os dois grupos de imunossuppressores, não se evidenciaram diferenças significativas na incidência de infecções fúngicas e de internamentos por infecções fúngicas ($P=0,248$; $P=0,567$, respectivamente) (Tabelas IV e VI).

Não se verificou uma diferença estatisticamente significativa no número de doentes com infecções virais ou fúngicas entre o grupo que recebeu terapêutica indutora com Anticorpos mono e policlonais e o grupo que não recebeu anticorpos ($P=0,250$; $P=0,747$, respectivamente) (Tabela III e IV). Também não se verificou diferença para as infecções que requereram internamento ($P=0,733$; $P=0,791$, respectivamente) (Tabela V e VI).

Imunossupressão com inibidores da calcineurina

Após análise estatística verificou-se que a escolha do inibidor de calcineurina (Ciclosporina vs Tacrolimus) não influenciou significativamente a ocorrência de infecções virais ($P=0,277$) ou de infecções fúngicas ($P=0,281$) (Tabela III e IV), apesar de na literatura, vários estudos indicarem um aumento de risco de infecções virais com a toma de Tacrolimus (3, 21, 22). A inclusão de inibidores da calcineurina nos esquemas imunossuppressores não constituiu um factor de risco aparente para ocorrência de infecção viral ($P=0,222$) ou fúngica ($P=0,527$) quando comparada com os esquemas sem inibidores. O mesmo se verificou nas infecções que requereram internamento.

Imunossupressão com Micofenolato de Mofetil/Myfortic

Os esquemas de imunossuppressores que incluíram MMF ou Myfortic não apresentaram diferença significativa de infecções virais ($P=0,541$), fúngicas ($P=0,505$), ou internamentos por infecções ($P=0,703$; $P=0,836$, respectivamente) (Tabela III, IV, V e VI),

relativamente aos esquemas sem MMF ou Myfortic, tendo ocorrido infecção viral em 8,77% dos indivíduos a tomar MMF/My, e em 6,45% dos indivíduos que não tomaram estes imunossuppressores.

Esquemas de Imunossupressão

De seguida procurou-se identificar se algum dos esquemas utilizados no SUTR dos HUC apresentou maior percentagem de infecções. Nos esquemas de imunossupressão 12 e 15 ocorreram infecções virais em maior percentagem (28,57% e 16,67%, respectivamente) (Tabela VII). É de referir contudo, que em ambos os casos a amostra de doentes submetidos ao esquema foi de dimensões reduzidas. O esquema 8 apresentou a incidência mais elevada de infecções virais (16,22%) entre os restantes esquemas. Os esquemas que apresentaram percentagem menor de infecções virais foram o 5 (3,13%), o 10 (5,70%), o 14 (0,00%), e o 16 (0,00%), sendo que nos dois últimos casos a amostra de doentes era mais uma vez de dimensões reduzidas. Se compararmos estatisticamente os esquemas 5 e 8 não se observaram diferenças significativas ($P=0,072$).

A incidência de internamento por infecções virais (Figura 2) variou entre 0,00% (esquema 5) e 8,11% (esquema 8) (excluindo os esquemas com amostra menor que 25 doentes). Contudo, também neste caso não se verificou diferença estatisticamente significativa ($P=0,100$) (Tabela VIII).

Os esquemas com menor ocorrência de infecções fúngicas (Figura 2) foram os esquemas 6 (3,85%), 9 (3,70%), 10 (3,16%), 11 (0,00%), 12 (0,00%) e 16 (0,00%), os dois últimos com amostras reduzidas. De forma semelhante, se nos focarmos apenas nas infecções que motivaram internamentos (Figura 2) podemos ver uma baixa variabilidade (entre 0% no esquema 4 e 3,85% no esquema 6; $P=0,280$) (Tabela VIII).

BK poliomavírus

Um estudo prospectivo realizado por Hirsch *et al*, 2002 ⁽¹⁹⁾ mostrou uma prevalência de virúria por BK de 30%, viremia de 13% e nefropatia por BK vírus de 8%. No nosso estudo foram observadas prevalências significativamente inferiores. Detectou-se infecção por BK em 1,74% dos doentes (8 casos). Apenas se observaram 3 casos de nefropatia por BK vírus (0,65%). Esta discrepância de resultados entre a literatura e o estudo pode, mais uma vez, dever-se aos procedimentos de pesquisa e de registo do serviço.

Na imunossupressão de manutenção o uso de Tacrolimus e de MMF foram implicados como factores determinantes de virúria, viremia e nefropatia por BK ^(21, 22, 23). Vários estudos ^(22, 24) mostraram um aumento de risco de replicação viral e de nefropatia por BK em regimes de imunossupressão compostos por combinação de Tacrolimus, MMF e corticosteróides. Barri *et al* relatou a infecção por BKV em 8 pacientes de 161 transplantados. Todos os infectados estavam a seguir um protocolo de imunossupressão que incluía MMF e 7 dos 8 tomavam Tacrolimus ⁽²³⁾.

No decorrente estudo, o MMF e o Tacrolimus não foram confirmados como factores de risco para infecção por BK vírus (Tabela IX), quer isoladamente quer em combinação. Nos 63 pacientes que não tomaram MMF/My ocorreu um caso de infecção por BK (1,59%), enquanto que nos 398 pacientes que tomaram MMF/My ocorreram 7 casos de infecção (1,76%). A incidência de infecção por BKV foi de 2% para os pacientes que tomaram Tacrolimus e de 1,42% para aqueles que não tomaram Tacrolimus. Tal como no decorrente estudo, Smith *et al* ⁽²⁵⁾ não encontrou associação entre nenhum agente de imunossupressão isolado (Tacrolimus ou MMF) e a ocorrência de nefropatia por BK. Também Vasudev *et al* ⁽²⁶⁾ não identificou nenhum agente imunossupressor individual como factor de risco.

A incidência de infecção por BK poliomavírus não variou muito entre os doentes a tomar uma combinação de Tacrolimus e MMF/My e os doentes que não tomaram esta combinação (1,9% vs 1,59%), não se verificando diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P=0,799). A utilização preferencial de profilaxia com agentes antivirais nestes doentes pode explicar a diferença relativamente à literatura.

Diferentes estudos concluíram que os pacientes aos quais foram administrados esteróides endovenosos como tratamento para episódios de rejeição, podem ter um risco aumentado de apresentar nefropatia por BK^(18, 19). Nickeleit *et al*⁽¹⁸⁾ reportou o follow-up de 5 casos de pacientes com nefropatia por BK. Todos os casos apresentavam um curso complicado de rejeições de repetição, cujo tratamento foi a mudança de um esquema de ciclosporina para tacrolimus em alta dose e pulsos de esteróides. Hirsch *et al*⁽¹⁹⁾ referiu uma associação entre episódios de rejeição e o tratamento respectivo com pulsos de esteróides e um aumento do risco de viremia, viruria e nefropatia por BK. Nos pacientes transplantados nos HUC não se verificou diferença estatisticamente significativa de internamentos por BKV entre o grupo que apresentou rejeições agudas nos primeiros 6 meses (1/44), e o grupo que não apresentou (7/417).

Camille *et al* apontou a exposição a terapia antilinfocitária como factor de risco para a doença por BKV⁽¹²⁾. Comparando as infecções por BKV nos indivíduos que receberam terapêutica antilinfocitária e naqueles que não receberam, não se observaram diferenças estatísticas significativas. A profilaxia antiviral utilizada nos doentes que tomaram timoglobulina pode influenciar estes resultados.

Citomegalovírus

No global dos doentes do nosso serviço verificou-se infecção clínica por CMV em 4,12% dos pacientes transplantados, uma incidência significativamente mais baixa do que o

descrito na literatura. Contudo, devemos considerar que muitas síndromes febris não esclarecidas podem ter-se devido a esta infecção. A profilaxia antiviral usada cada vez mais frequentemente pode ter contribuído para a real descida destes valores.

A literatura refere que tanto a reactivação da infecção como a doença adquirida de novo no período peritransplante têm tendência a aparecer nos primeiros 4 meses após cessação de profilaxia antiviral. Nos pacientes transplantados nos HUC, em média a infecção surgiu aos 8,9 meses após o transplante, contudo com uma mediana situada nos 3 meses, o que vai de encontro ao descrito.

Os pacientes que apresentam infecção por CMV mostram uma redução da sobrevivência do enxerto que se pode dever à infecção directa do enxerto ou a consequências indirectas da infecção ⁽¹³⁾. Nos HUC, entre os pacientes que tiveram infecções por CMV ocorreu perda de enxerto em 7 de 19 doentes (36,84%), e nos que não apresentaram infecção por CMV ocorreu perda em 70 de 442 doentes (15,84%) (Tabela XI). Verificou-se assim uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P=0,016). A infecção por CMV constituiu um factor de risco para ocorrer perda de enxerto.

Neste estudo observaram-se 5 infecções por *Candida* entre os 19 pacientes que tiveram infecção por CMV (26,31%) e apenas 10 infecções em 442 pacientes sem infecções por CMV (2,26%) (Tabela XI), verificando-se uma diferença estatisticamente significativa (p<0,05) entre os dois grupos. Também as infecções por *Pneumocystis Jirovecii* ocorreram com maior frequência relativa entre os pacientes com infecção por CMV (5,26% vs 0,68%). Esta evidência encontra-se retratada na literatura por Reinke *et al*⁽¹⁴⁾. A infecção por CMV suprime as defesas do hospedeiro, predispondo a infecções secundárias por patógenos como *Pneumocystis Jirovecii*, espécies de *Candida* e de *Aspergillus*, além de infecções bacterianas ⁽¹⁴⁾.

A exposição a agentes imunossupressores, especialmente citolíticos, como anticorpos policlonais anti-linfócitos (Timoglobulina e ATG-fresenius), está associada na literatura a um aumento de risco de reactivação de vírus latentes ⁽¹⁶⁾. Da análise dos internamentos por CMV no serviço de Urologia dos HUC constatou-se que nenhum dos pacientes que estavam a tomar timoglobulina foi internado.

Nos pacientes com episódios de rejeição sujeitos a tratamento está igualmente documentada uma incidência superior de infecções por CMV. Nos doentes analisados não se verificou uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que sofreram episódios de rejeição aguda e aqueles sem episódios de rejeição aguda ($p > 0,05$).

Vírus Varicela Zoster

Na análise do estudo verificou-se que a infecção por VZV ocorreu com um período médio de 11,31 meses e com uma mediana de 8,5 meses após o transplante, um período ligeiramente superior ao descrito na literatura ⁽¹²⁾. A incidência de infecção foi de 3,47%, comparando com os 4-12% descritos na literatura ⁽²⁾. É de referir novamente que muitos casos poderão não ter sido registados no processo do doente. Por outro lado, a profilaxia antiviral cuja utilização está em crescendo pode baixar efectivamente a incidência desta infecção.

Num estudo realizado por Rothwell WS *et al* ⁽¹⁷⁾ numa população pediátrica com serologias positivas para VZV ocorreu Herpes Zoster disseminado em 15,8% dos doentes a tomar MMF. Contudo no decorrente estudo não se registou uma diferença estatisticamente significativa de infecções por Herpes Zoster que requereram internamento entre os pacientes que tomaram MMF/MY (8 em 391) e aqueles que não o tomaram (1 em 61) ($p > 0,05$), não se verificando essa premissa (Tabela XII).

Vírus da Hepatite B e Vírus da Hepatite C

Kliem V *et al*⁽²⁷⁾ associou a infecção por HBV a um aumento de risco de mortalidade e morbidade após os transplantes renais. Já Hanafusa T *et al* mostrou uma menor sobrevivência aos 20 anos entre os pacientes HCV+ quando comparados com os HCV-. Contudo, nos pacientes estudados no serviço dos HUC (Tabela XIII) nenhuma destas condições se verificou. Não se registou uma diferença estatisticamente significativa de mortes ($P=0,698$) ou de perdas do enxerto ($P=0,112$) nos pacientes com serologias positivas para HBsAg comparando com os pacientes HbsAg negativos. Algo semelhante foi verificado entre os grupos com serologias positivas para HCV e com serologias negativas ($P=0,779$; $P=0,722$), respectivamente). As amostras reduzidas de doentes com serologias positivas não permitem valorizar estes dados significativamente.

Candida e Pneumocystis

Tem sido sugerida a ocorrência de maior taxa de infecções por *Candida* e *Pneumocystis* entre os pacientes com co-infecção por vírus imunomoduladores como CMV, HBV e HCV⁽²⁹⁾, bem como entre os pacientes expostos a maiores doses de imunossupressão devido a episódios recorrentes de rejeição. Como já foi descrito anteriormente, verificou-se no decorrente estudo, que a infecção por CMV aumentou o risco de infecção por *Candida* e *Pneumocystis*. Contudo essa premissa não se verificou nos pacientes com serologias positivas para HBV e HCV (Tabela XIII). Não foi possível estabelecer uma relação entre a ocorrência de episódios de rejeição aguda até aos 6 meses e a ocorrência de infecção por *Candida* ($P=0,612$) ou *Pneumocystis* ($P=0,291$).

Creatinina

Comparando as creatinina dos pacientes dois anos após a data de transplante (Tabela XVI) verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as creatinina dos

pacientes que foram internados por infecções virais durante esse período e aqueles que não foram internados ($P=0,016$). Pode-se observar uma média superior dos valores de creatinina dois anos após o transplante entre os doentes que tiveram internamentos por infecções virais (1,93 vs 1,44), assim como ocorreu com a mediana (1,80 vs 1,30). Nos pacientes que foram internados os valores variaram entre 1,43 e 2,60 enquanto naqueles que não tiveram qualquer internamento por infecção os valores variaram entre 0,60 e 4,10. Conclui-se que a ocorrência de internamento por infecções virais pode estar associada a níveis médios mais elevados de creatinina aos 2 anos.

A média de creatinina foi também superior entre os pacientes que sofreram internamento por infecções fúngicas (1,80) durante esse período em comparação com aqueles que não foram internados (1,45).

Perda de enxerto

Verificou-se maior ocorrência de perda de enxerto entre os pacientes com episódios infecciosos (quer virais, quer fúngicos) comparativamente àqueles que não tiveram infecções (Tabela XIV). Esta diferença acentua-se quando comparados os indivíduos que foram internados por infecções com aqueles que não foram internados (Tabela XV). Contudo esta diferença apenas se revela estatisticamente significativa quando comparados os indivíduos com internamento por infecções virais com os indivíduos sem internamento por esta causa ($p=0,002$). Parece haver uma relação entre a ocorrência de internamento por infecções virais e a perda do enxerto renal.

Mortes

Observou-se uma incidência superior de mortes entre os pacientes que tiveram infecções virais e fúngicas comparando com os que não foram infectados, uma diferença que se acentua entre os pacientes que foram internados (Tabela XV).

Conclusões

As infecções por Candida, VZV e CMV foram as mais frequentes na população de doentes estudados, sendo que esta última foi a que mais frequentemente motivou internamento.

Da análise comparativa da utilização dos diferentes imunossuppressores, destaque para o uso de Timoglobulina que constituiu um factor relacionado com menor frequência de infecções virais no global, comparando com os anticorpos monoclonais anti-CD25. Este dado parece contrariar a informação contida na literatura, contudo pode simplesmente ser resultante de cuidados especiais a nível da profilaxia nos doentes que tomaram timoglobulina, como a utilização de agentes antivirais. De todos os outros grupos de fármacos nenhum pareceu estar associado a um aumento significativo de infecções virais ou fúngicas.

O estudo não mostrou uma incidência significativamente aumentada de infecção por BKV entre os pacientes que fizeram combinações de MMF e Tacrolimus como parte da sua terapêutica imunossupressora, diferindo da literatura em termos globais. Não obstante, esta diferença pode mais uma vez dever-se à utilização de agentes antivirais profilacticamente com maior frequência entre os pacientes tratados com a combinação referida.

Quanto à infecção por CMV, conclui-se que ela constituiu um aparente factor de risco para perda de enxerto e para a ocorrência de infecções por patógenos oportunistas como

Candida e Pneumocystis, dados que já foram evidenciados anteriormente na literatura. Não ocorreu uma relação evidente entre a ocorrência de rejeições agudas nos primeiros 6 meses e a infecção por vírus ou fungos. Estudos adicionais devem ser feitos para avaliar a relação entre o tratamento com doses elevadas de imunossuppressores como forma de tratamento dos episódios de rejeição e a ocorrência de infecções por CMV.

Os pacientes HBsAg positivos não apresentaram um risco comprovadamente maior de morte ou perda de enxerto comparativamente aos indivíduos HBsAg negativos, o mesmo acontecendo entre os indivíduos HCV positivos e negativos. Estes dados são, contudo, passíveis de enviesamento, dada a pequena amostra dos doentes com serologias positivas.

As infecções virais parecem ter influência sobre a função do enxerto a longo prazo, dados os níveis médios de creatinina aos 2 anos estatisticamente superiores entre os pacientes que foram infectados. Outra evidência deste facto foi a perda dos enxertos renais superior entre a população internada por infecções virais.

Limitações decorrentes do levantamento dos dados, ou da ausência do seu registo no processo de consultas externas dos doentes, podem ter originado algumas omissões involuntárias na elaboração da base de dados que deu origem a este trabalho. As pequenas dimensões da amostra de algumas infecções específicas (BK poliomavírus, CMV ou *Pneumocystis Jirovecii*), podem ter impossibilitado a obtenção de conclusões de relevância estatística e ter originado enviesamento dos resultados.

A terapêutica profilática com agentes antivirais, poderá ter contribuído para as diferenças encontradas em relação à literatura. Seria interessante um estudo futuro que procurasse esclarecer esses aspectos avaliando o papel dos agentes antivirais.

Para se obter dados adicionais sobre as infeções nos pacientes transplantados no SUTR dos HUC recomenda-se a realização de um estudo prospetivo com o registo de forma sistemática dos dados relativos às infeções, aos internamentos, bem como à pesquisa sistemática de causa infecciosa nos pacientes com síndromes febris ou com disfunção do enxerto renal.

Bibliografia

1. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B (2004). Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 4: 378
2. Patel R, Paya C (1997). Infections in solid-organ transplant patients. *Clin Microbiol Rev* 10: 86–124
3. Horl MP, Schmitz M, et al (2002). Opportunistic infections after renal transplantation. *Current opinion in Urology*, 12: 115-123
4. Tong CY, Bakran A, Williams H, Cheung CY, Peiris JS (2000). Association of human herpesvirus 7 with cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 70: 213–216
5. Kidd IM, Clark DA, Sabin CA, Andrew D, Hassan-Walker AF, Sweny P, Griffiths PD, Emery VC (2000). Prospective study of human betaherpesviruses after renal transplantation: Association of human herpesvirus 7 and cytomegalovirus co-infection with cytomegalovirus disease and increased rejection. *Transplantation* 69: 2400–2404
6. Chapenko S, Folkmane I, Tomsone V, Amerika D, Rozentals R, Murovska M (2000). Co-infection of two beta-herpesviruses (CMV and HHV-7) as an increased risk factor for ‘CMV disease’ in patients undergoing renal transplantation. *Clin Transplant* 14: 486–492
7. Osman HK, Peiris JS, Taylor CE, Warwicker P, Jarrett RF, Madeley CR (1996) “Cytomegalovirus disease” in renal allograft recipients: Is human herpesvirus 7 a co-factor for disease progression? *J Med Virol* 48: 295–301

8. Razonable RR, Rivero A, Brown RA, Hart GD, Espy MJ, van Crujisen H, Wilson J, Groettum C, Kremers W, Smith TF, Paya CV (2003). Detection of simultaneous beta-herpesvirus infections in clinical syndromes due to defined cytomegalovirus infection. *Clin Transplant* 17: 114–120
9. Brennan DC: Cytomegalovirus in renal transplantation (2001). *J Am Soc Nephrol* 12: 848–855
10. Zhang LG, Hanpf P, Rutherford C: Churchill WH, Crumpacker CS (1995). Detection of human cytomegalovirus DNA, RNA, and antibody in normal donor blood. *J Infect Dis* 171: 1002–1006
11. Crumpacker CS, Wadhwa S. Cytomegalovirus (2005). In: *Principles and Practices of Infectious Diseases*, 4th Ed., edited by Mandell GM, Bennett JE, Dolin R, New York, Churchill Livingstone, pp 1786–1801
12. Kotton NK, Fishman JA (2005). Viral infection in the renal Transplant Recipient. *J Am Soc Nephrol* 16: 1758-1774
13. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmsaeth J (2006). The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation* 82[Suppl]: S15–S17
14. Reinke P, Prosch S, Kern F, Volk HD (1999) Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1: 157–164
15. Liapis H, Storch G, Hill DA, Rueda J, Brennan D (2003). CMV infection of the renal allograft is much more common than the pathology indicates: A retrospective analysis of

qualitative and quantitative buffy coat CMV-PCR, renal biopsy pathology and tissue CMV-PCR. *Nephrol Dial Transplant* 18: 397–402

16. Green M, Avery R, Preiksaitis J (2004). Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 4[Suppl 10]: 10–17, 57–109, 160–163

17. Rothwell WS, Gloor JM, Morgenstern BZ, Milliner DS (1999) Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transplantation* 68: 158–161

18. Nickleit V, Hirsch HH, Binet IF et al (1999). Polyomavirus infection of renal allograft recipients: from latent infection to manifest disease. *J Am Soc Nephrol*; 10: 1080-1089

19. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M et al (2002). Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropaty in renal transplant recipients. *N Engl J Med*; 347: 488-496

20. Beimler J, Sommerer C, Zeier M. The influence of immunosupression on the development of BK virus nephropathy—does it matter? *Nephrol Dial Transplant*; 22: viii66-viii71

21. Ramos E, Drachenberg C, Papadimitriou JC et al (2002).Clinical course of polyoma vírus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol*; 13: 2145-2151

22. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J et al (2003). Incidence of polyoma virus nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant*; 18: 1190-1196

23. Barri YM, Ahmad I, Ketel BL et al (2003). Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant*; 15: 240-246
24. Brennan DC, Agha I, Bohl DL et al (2005). Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*; 5: 582-594
25. Smith JM, McDonald RA, Finn LS et al (2004). Polyomavirus nephropathy in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant*; 4: 2109-2117
26. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA et al (2005). BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney Int*; 68: 1834-1839
27. Kliem V, Ringe B, Holhorst K, Frei U (1994). Kidney transplantation in hepatitis B surface antigen carriers. *Clin Investig* 72: 1000–1006
28. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, Okuyama A, Shinji Y, Nagano S (1998). Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 66: 471–476
29. Rubin RH (2002). Overview: pathogenesis of fungal infections in the organ transplant recipient. *Transpl Infect Dis*: 4 (Suppl. 3): 12-17

Índice

Resumo	3
Introdução.....	4
Citomegalovírus	5
Vírus Varicela Zoster.....	5
BK Virus	6
HBV e HCV	7
Fungos.....	7
Material e métodos.....	8
Análise estatística	8
Resultados.....	10
Discussão dos resultados	19
Imunossupressão de indução com Anticorpos	19
BK poliomavírus	22
Citomegalovírus	23
Vírus Varicela Zoster.....	25
Vírus da Hepatite B e Vírus da Hepatite C.....	26
Candida e Pneumocystis	26
Creatinina	26
Perda de enxerto	27
Mortes	28
Conclusões.....	28