



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

TASSIANA RODRIGUES DOS SANTOS GALVÃO

**Infecções bacterianas do trato urinário em pacientes
submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas
de Botucatu entre 2012 e 2014**

Dissertação apresentada ao programa de
Mestrado Profissional em Medicina
(MEPAREM) da Faculdade de Medicina de
Botucatu – UNESP, para obtenção de título
de Mestra em Medicina

**Orientador: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros
Almeida**

Botucatu

2017

TASSIANA RODRIGUES DOS SANTOS GALVÃO

**Infecções bacterianas do trato urinário em pacientes
submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas
de Botucatu entre 2012 e 2014**

Dissertação apresentada ao programa de
Mestrado Profissional em Medicina
(MEPAREM) da Faculdade de Medicina de
Botucatu – UNESP, para obtenção de título
de Mestra em Medicina

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida

Botucatu

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Galvão, Tassiana Rodrigues dos Santos.

Infecções bacterianas do trato urinário em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu entre 2012 e 2014 / Tassiana Rodrigues dos Santos Galvão. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Ricardo Augusto Monteiro de Barros Almeida
Capes: 40100006

1. Transplante de rins. 2. Doença do trato urinário.
3. Infecções bacterianas. 4. Aparelho urinário - Doenças.

Palavras-chave: Bacteriúria assintomática; ESBL; Infecção do trato urinário bacteriana; Transplante renal.

Tassiana Rodrigues dos Santos Galvão

Infeções bacterianas do trato urinário em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu entre 2012 e 2014

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, por tantas horas dividindo as minha inseguranças, e me fortalecendo para que o sonho fosse realizado, e acima de tudo, por ter me presenteado com a nossa filha, razão do meu viver.

AGRADECIMENTO

Agradeço a toda equipe envolvida no projeto, em especial ao meu orientador, que mesmo com todas as pedras em nosso caminho, se fez presente e auxiliador sempre que necessário.

Meu agradecimento também ao Prof. Adj. José Eduardo Corrente, que nos auxiliou de forma imprescindível em todas as análises, com todo seu conhecimento na área.

Meu carinho também a minha mãe, que foi tantas vezes porto seguro nessa caminhada.

**“I'm starting with the man in the mirror
I'm asking him to change his ways
And no message could have been any clearer
If you wanna make the world a better place
Take a look at yourself and then make a change”.**
Man In The Mirror – Michael Jackson

Tassiana Rodrigues dos Santos Galvão

Infeções bacterianas do trato urinário em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu entre 2012 e 2014

RESUMO

Introdução: Nos dias atuais, o transplante renal (TxR) é a melhor alternativa terapêutica para os pacientes no estágio final da doença renal. Apesar dos relevantes progressos do TxR, os transplantados permanecem sujeitos a complicações importantes. A infecção bacteriana do trato urinário (ITUB) é a complicação infecciosa mais frequente, cuja incidência pode chegar a valores maiores que 70%, ocorrendo principalmente no primeiro ano após o TxR. Alguns estudos indicam que as ITUB podem interferir no prognóstico do transplantado renal, elevando a morbidade, o número de internações, a disfunção do enxerto e a mortalidade. **Objetivo:** Verificar a incidência de ITUB no primeiro ano após o TxR e identificar, ainda, o período de ocorrência pós-TxR, os agentes etiológicos e padrões de resistência, assim como tratamentos e principais desfechos relacionados à primeira ITUB. **Métodos:** Estudo de coorte não concorrente, cuja população estudada foram todos os pacientes submetidos ao TxR no HC-Botucatu, entre julho de 2012 e junho de 2014. Foram incluídos indivíduos com pelo menos 15 anos de idade e acompanhamento regular durante o primeiro ano após o TxR ou até o óbito. Os critérios de exclusão foram transplantes não exclusivamente renais e retransplantes dentro do período estudado. Foram coletados dados sobre demografia; epidemiologia hospitalar, apresentação clínica, antecedentes pessoais e risco imunológico do receptor; características do doador; transplante renal e suas complicações; imunossupressão utilizada; periodicidade, perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana, sintomatologia, alterações laboratoriais, terapias antimicrobianas e desfechos específicos relacionados à primeira ITUB; além dos desfechos gerais mortalidade, perda do enxerto e função renal após um ano. **Resultados:** Foram incluídos 221 pacientes. As características gerais dos pacientes foram semelhantes às de outros centros nacionais. A incidência de ITUB no primeiro ano foi de 37,8%, ocorrendo na mediana de 18 dias após o TxR. A maioria das ITUB aconteceram dentro dos primeiros dois meses (88,2%). Destas, 54 (71,1%) foram assintomáticas e 13 sintomáticas (17,1%). As espécies mais frequentemente isoladas das ITUB foram a *Escherichia coli* (40,5%) e a *Klebsiella* spp. (29,1%). Vinte e cinco (32,9%) ITUB foram devidas a bactérias multirresistentes (MR), dentre elas, 92,0% por bactérias produtoras de ESBL, 4,0% EPC e 4,0% causadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogarresistente. Apenas

55,3% dos pacientes diagnosticados com ITUB foram tratados com esquema antimicrobiano. O esquema inicial mais empregado foi o ciprofloxacino (33,3%). Os esquemas iniciais contendo pelo menos um carbapenêmico foram utilizados em 40,5% das vezes. Apenas 9,5% dos pacientes precisaram realizar readequação dos esquemas inicialmente prescritos. Dentre os 22 pacientes sintomáticos tratados, 95,5% evoluíram com cura clínica. Houve cura microbiológica constada em 81% dos casos. Não houve diferença estatística significativa com relação à ocorrência de óbito ou perda do enxerto entre os pacientes com ITUB e sem ITUB no primeiro ano após o TxR. Porém, o *clearance* de creatinina 12 meses após o TxR foi estatisticamente menor nos pacientes com ITUB. Não houve diferença estatística entre os desfechos acima citados, com relação ao tratamento antimicrobiano, ou não, da primeira ITUB assintomática. **Discussão/Conclusão:** A porcentagem de pacientes que apresentaram ITUB durante o primeiro ano após o TxR mostrou-se elevada. As ITUB foram mais frequentes nos dois primeiros meses, essencialmente durante o primeiro mês após o TxR. A ocorrência de ITUB MR foi relevante, destacando-se as bactérias produtoras de ESBL. Os desfechos clínicos e microbiológicos das primeiras ITUB foram favoráveis, apesar da incapacidade de negatização da cultura de urina em parcela considerável dos pacientes tratados. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida dos pacientes e do enxerto entre pacientes que apresentaram, ou não, ITUB no primeiro ano após o TxR. Porém, a função renal dos transplantados renais com ITUB mostrou-se inferior. Os desfechos acima também não diferiram estatisticamente com relação ao tratamento, ou não, de ITUB assintomáticas, diagnosticadas dentro de 60 dias após o TxR. Os fatores de risco associados à ocorrência de ITUB, ITUBMR e, mais especificamente, por bactérias produtoras de ESBL encontram-se em análise. Espera-se que os resultados finais do presente permitam auxiliar na elaboração de protocolos de prevenção e tratamento de ITUB na população estudada.

Tassiana Rodrigues dos Santos Galvão

Infeções bacterianas do trato urinário em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu entre 2012 e 2014

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplantation (KTx) is the most cost-effective renal replacement therapy for patients with end-stage renal disease. Despite the relevant progress of KTx, transplanted patients are permanently subject to major complications. Bacterial Urinary Tract Infection (BUTI) is the most frequent infectious complication, which can reach values higher than 70%, occurring mainly during the first year after KTx. Some studies indicate that the BUTI may interfere with the prognosis of the KTx, increasing morbidity, number of hospitalizations, graft dysfunction, and mortality. Objective: To verify the incidence of BUTI in the first year after KTx and to identify the period of occurrence, etiological agents and resistance patterns, as well as treatments and main outcomes related to the first BUTI.

Methods: A non-concurrent cohort study was conducted on all patients submitted to KTx at Botucatu Clinics Hospital between July 2012 and June 2014. Subjects at least 15 years old with regular follow-up during the first year after the KTx or until death were included. Exclusion criteria were non-exclusively kidney transplantation and retransplantation within the study period. Data collected were on recipient demography, hospital epidemiology, clinical presentation, medical history and immunological risk; characteristics of the donor; KTx and its complications; immunosuppression; periodicity, microbiological profile, antimicrobial resistance, symptomatology, laboratory evaluation, antimicrobial therapies and specific outcomes related to the first BUTI; besides the general outcomes after one year of KTx: mortality, graft loss and renal function. **Results:** A total of 221 patients were included. The general characteristics of the patients were similar to those of other national centers. The incidence of BUTI in the first year was 37.8%, occurring at a median time of 18 days after KTx. Most BUTI occurred within the first two months (88.2%). Of these, 54 (71.1%) were asymptomatic and 13 were symptomatic (17.1%). The most frequently isolated species were *Escherichia coli* (40.5%) and *Klebsiella* spp. (29.1%). Twenty-five (32.9%) BUTI were due to multiresistant (MR) bacteria, among them, 92.0% by ESBL-producing bacteria, 4.0% carbapenem-producing enterobacteriaceae (CPE) and 4.0% caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Only 55.3% of patients diagnosed with BUTI were treated with an antimicrobial regimen. The most used initial scheme was ciprofloxacin (33.3%). Initial schemes containing at least one carbapenem were used 40.5% of

the time. Only 9.5% of the patients needed re-adjustment of the initially prescribed regimens. Among the 22 symptomatic patients treated, 95.5% developed clinical cure. There was a microbiological cure in 81% of cases. There was no statistically difference regarding the occurrence of death or graft loss between patients with BUTI and without BUTI in the first year after KTx. However, creatinine clearance 12 months after KTx was statistically lower in patients with BUTI. There was no statistical difference between the abovementioned outcomes, regarding the antimicrobial treatment or not of the first asymptomatic BUTI.

Discussion/Conclusion: The percentage of patients who presented BUTI during the first year after KTx was high. The BUTI were more frequent in the first two months, essentially during the first month after KTx. The occurrence MR BUTI was relevant, highlighting the ESBL-producing bacteria. The clinical and microbiological outcomes of the first BUTI were favorable, despite the inability of the urine culture to be negated in a considerable number of patients treated. There was no statistically difference in patient and graft survival between patients who presented or not BUTI in the first year after KTx. However, renal function of KTx patients with BUTI was inferior. Patient and graft survival also did not differ statistically with respect to the treatment or not of asymptomatic BUTI diagnosed within 60 days after KTx. The risk factors associated with the occurrence of BUTI, MR BUTI and, more specifically, ESBL-producing bacteria are being analyzed. It is hoped that the final results of this study are useful for the elaboration of protocols of prevention and treatment of BUTI for the kidney transplant population studied.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	16
OBJETIVOS.....	22
MÉTODOS.....	24
RESULTADOS.....	29
DISCUSSÃO.....	42
CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48
APÊNDICES.....	54

INTRODUÇÃO

Transplante renal como terapia substitutiva renal.

Nos dias atuais, o transplante renal (TxR) é a melhor alternativa terapêutica para os pacientes no estágio final da doença renal, uma vez que melhora a sobrevida, a qualidade de vida e diminui os custos com o tratamento dialítico (1). O transplante apresenta progressos quanto a seus resultados, em decorrência do aprimoramento da técnica cirúrgica, de novos medicamentos imunossupressores, de métodos mais eficazes de conservação de órgãos e da melhor compreensão e controle de fenômenos imunológicos (2). Dados nacionais e internacionais mostram que a sobrevida dos pacientes no primeiro ano após o TxR encontra-se entre 93,5% e 98%, ao se considerar doadores falecidos, e entre 98% e 99% considerando-se apenas os doadores vivos. Já a sobrevida do enxerto em um ano variou de 87,3% a 95% para os transplantes falecidos e de 93,5% e 98% ao se considerar apenas os TxR intervivos (3, 4).

Apesar dos relevantes progressos do TxR, os transplantados renais permanecem sujeitos a complicações importantes, como as infecciosas, cirúrgicas, cardiovasculares, metabólicas, imunológicas, neoplásicas, entre outras, podendo resultar em perda do enxerto e óbito (5).

Complicações infecciosas no transplante renal.

Os transplantados renais estão sujeitos a complicações infecciosas graves e de elevada morbimortalidade. Cerca de 21 a 36% dos óbitos após o TxR são devidos a etiologias infecciosas, situando-se como a principal causa de óbito entre os transplantados renais, junto com as causas cardiovasculares (5, 6). Além do óbito, as infecções podem levar a disfunções e perdas de enxerto, sequelas, além de aumentar o tempo de internação e, consequentemente, elevar os custos do atendimento. As etiologias das infecções após o TxR variam de acordo com o grau de imunossupressão. O período compreendido entre o 1º e o 12º mês é mais crítico, durante o qual o paciente permanece sob imunossupressão mais intensa (6). As infecções que ocorrem dentro dos primeiros 30 dias após o TxR geralmente são relacionadas a condições predisponentes prévias, complicações do procedimento cirúrgico e infecções hospitalares diversas. Porém, ainda pode ocorrer a transmissão de infecções através do enxerto renal e a reativação precoce

de algumas infecções oportunistas (5, 6). Já entre o 2º e o 12º mês, prevalecem as reativações de infecções oportunistas, algumas delas preveníveis através de esquemas profiláticos ou preemptivos. Após o 12º mês, as infecções tendem a ser semelhantes às da população em geral, porém, ainda podem ocorrer algumas infecções oportunistas e neoplasias associadas. Sempre que é necessária a intensificação da imunossupressão, como ocorre no caso de episódios de rejeição ou reativação da doença de base, os riscos e etiologias infecciosos voltam a se assemelhar aos descritos nas fases iniciais após o transplante (5, 6).

Infeções do trato urinário no transplante renal.

A infecção do trato urinário (ITU) é a infecção mais frequente entre os pacientes submetidos ao transplante renal (TxR) (7-10). Sua incidência pode chegar a valores maiores que 70%, ocorrendo principalmente no primeiro ano após o TxR (7-10). As infecções do trato urinário causadas por bactérias (ITUB) são as mais comuns. Dentre os fatores de risco mais associados à ocorrência de ITUB em transplantados renais, destacam-se o sexo feminino, a idade avançada, o diabetes mellitus, doador falecido, alterações anatômicas do trato urinário, presença de rejeição do enxerto e uso de imunossupressores mais potentes, tempo prolongado de diálise pré-TxR, infecção por citomegalovírus (CMV), uso de *stent* ureteral, doença renal policística, obstrução do trato urinário, tempo prolongado de uso de sonda vesical de demora, retransplante, entre outros (7, 11-14). Alguns estudos indicam que as ITUB podem interferir no prognóstico do transplantado renal, elevando a morbidade, o número de internações, a disfunção do enxerto e a mortalidade (7, 12, 15-18).

As bactérias mais relacionadas com as ITU no TxR são a *Escherichia coli* e os enterococos, porém, outros bacilos Gram-negativos (BGN) também são frequentemente isolados, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii* e *Morganella morganii*, além de *estafilococos* coagulase negativos e outras bactérias (7, 12, 15, 19, 20). Recentemente, a incidência de ITU por bactérias multirresistentes (ITUBMR) vem se elevando de modo alarmante entre os pacientes submetidos ao TxR, destacando-se enterobactérias produtoras de

betalactamases de espectro estendido (ESBL), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella spp* multidrogarresistentes, e enterococos resistentes à vancomicina (12, 20-25). Durante acompanhamento recente dos pacientes de nosso serviço de TxR, observa-se aparente elevação da frequência de ITUBMR, principalmente relacionadas a enterobactérias produtoras de ESBL. As consequências da ITUBMR podem ser catastróficas dentro de um serviço de transplantes, seja pelo aumento da frequência e período de internações e morbimortalidade, pela necessidade de precauções de isolamento rigorosos, pela grande dificuldade em se eliminar este tipo de ITU nos pacientes transplantados e, ainda, pelos elevados custos relacionados a estes tratamentos (21, 23).

As ITUB em TxR podem se apresentar clinicamente como sintomáticas ou assintomáticas. As ITUB podem se apresentar de forma mais grave, levando a quadros de bacteremias e sepse mais frequentemente que na população geral (26, 27). Podem ocorrer, ainda, coleções, abscessos e pielonefrite enfisematosa. As ITU podem ser recorrentes em pacientes transplantados renais e podem estar associadas a longos períodos de cateterização vesical, obstruções ureterovesicais, refluxo vesicoureteral, imunossupressão elevada, entre outros (12).

A incidência de bacteriúria assintomática (BA) dentre os transplantados renais, durante o primeiro ano após o TxR, pode chegar a 50% (28). A realização sistemática de triagem através de uroanálise em busca destas BA, assim como seu tratamento, ainda é um assunto bastante controverso. Os transplantados renais portadores de BA tendem a evoluir mais frequentemente com ITU sintomáticas, porém, não foi provado que o tratamento destas BA reduza a incidência de ITU sintomáticas, ou de que altere os desfechos para o paciente. Por outro lado, realizar a triagem e o consequente tratamento de BA nestes pacientes eleva os custos financeiros, pode gerar efeitos adversos, elevar a resistência bacteriana e, ainda, a incidência de infecções por *Clostridium difficile* (29).

O consenso da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) conclui que não há evidências suficientes para indicar esta triagem e/ou tratamento de bacteriúrias assintomáticas em TxR ou outros transplantes de órgãos sólidos (TOS) (30). Recentemente, a *Spanish Network for Research in Infectious Disease* (REIPI) publicou um consenso que recomenda o *screening* e tratamento de BA apenas no

primeiro mês após TxR, (31). Outros consensos não fazem recomendações específicas sobre este tópico (32).

Devido às possíveis complicações relacionadas às ITUB dentre os transplantados renais, o tratamento empírico deve ser imediatamente iniciado, enquanto se aguardam os resultados de culturas. Deve-se enfatizar que os episódios de bacteremia associadas às ITU em TxR podem chegar a 40%, resultando em relevante mortalidade (12, 15).

A seleção da antibioticoterapia empírica deverá ser realizada considerando-se fatores como epidemiologia local, histórico e fatores de risco para colonização ou infecção por bactérias MDR e a gravidade do caso. Assim que estiverem disponíveis as culturas e respectivos antibiogramas, a terapia deverá ser readequada (7). A duração da terapia dependerá dos fatores acima citados e da presença de alterações anatômicas que dificultem a eliminação da infecção, cálculos, cistos, prostatites, entre outros. Sempre que possível, está indicada a retirada ou troca de materiais como sondas vesicais e *stents*. Abordagens cirúrgicas deverão ser realizadas quando ocorrerem abscessos, coleções ou pielonefrite enfisematosa e, ainda, para a correção de anormalidades anatômicas e funcionais predisponentes. Em alguns casos mais graves, deve-se considerar a redução ou suspensão da imunossupressão (7).

As medidas preventivas contra as ITUB são fundamentais para o desfecho mais adequado do TxR. Inicialmente, deve-se tentar corrigir anomalias estruturais do trato urinário antes da realização do TxR, como obstruções e refluxos urológicos. Deve-se, ainda, eliminar focos infecciosos urológicos ativos anteriormente ao transplante. A profilaxia cirúrgica deverá ser realizada corretamente, sempre considerando os dados microbiológicos provenientes do doador e do próprio receptor. Sempre que possível, deve-se minimizar o uso de cateteres urológicos e *stents*. O uso de sulfametoxazol/trimetoprim por seis meses, como profilaxia contra pneumocistose e toxoplasmose, possui efeito protetor contra ITUB e bactereremia, e deve, portanto, ser indicado. Por fim, deve-se recomendar todos os cuidados preconizados para a instalação, manutenção e manipulação de sondas vesicais e seus reservatórios (7).

Justificativa do estudo.

Identificar a incidência de ITUB, o perfil microbiológico envolvido, o padrão de resistência aos antimicrobianos, as apresentações clínicas, as terapias utilizadas, assim como a influência da ITUB sobre o funcionamento do enxerto e sobre a morbimortalidade dos pacientes submetidos ao TxR torna-se fundamental para o seu devido controle. Esta é, portanto, a justificativa para a realização deste projeto de pesquisa. Os fatores de risco associados à ocorrência de ITUB também justificam este estudo, porém, deverão ser apresentados posteriormente.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Estudar a ocorrência de ITUB em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (HC-Botucatu).

Objetivos específicos

Verificar a incidência de ITUB no primeiro ano após a realização do transplante renal e identificar, ainda, o período de ocorrência pós-transplante, os agentes etiológicos envolvidos e padrões de resistência, assim como tratamentos e principais desfechos relacionados à primeira ITUB.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Estudo de coorte não concorrente.

População e local do estudo

Todos os pacientes submetidos ao transplante renal no HC-Botucatu, entre julho de 2012 e junho de 2014.

Condutas do Serviço de Transplante Renal do HC-Botucatu relacionadas às ITUB

A profilaxia cirúrgica padrão indicada foi a cefazolina 1g em dose única, iniciada durante a indução anestésica do TxR. A profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprim 400/80 mg por dia (800/160 mg por dia durante uso de cateter urteral duplo J) foi indicada para todos os pacientes que não possuíam contraindicação, pelo período de seis meses após o transplante.

O tempo de uso de sonda vesical de demora padrão foi de cinco dias, ou à critério da equipe da urologia. O uso de cateter ureteral tipo duplo J foi indicado para todos os TxR com doadores vivos sem alterações anatômicas de bexiga e para todos os TxR com doador falecido, sendo mantido pelo período de 30 dias.

As definições de ITU foram utilizadas de acordo com os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention/NHSN* e classificadas em ITU sintomática (ITUS), bacteriúria assintomática (BA) e infecção bacteriana do sistema urinário (ISU) (33). As definições da classificação utilizada estão apresentadas no apêndice 1. Todos os transplantados renais foram submetidos a coletas de urina tipo I e urocultura semanais durante os primeiros 60 dias após o TxR. Caso diagnosticada BA dentro deste período, foi indicada terapia antimicrobiana específica. Após o 2º mês, não houve indicação de tratamento das BA. Todas as ITUB e ISU possuíam indicação de tratamento, independente do período de diagnóstico pós-TxR.

A seleção da antibioticoterapia empírica foi realizada considerando-se fatores como epidemiologia local, histórico e fatores de risco para colonização ou infecção por bactérias MR e a gravidade do caso. Assim que disponíveis as culturas e respectivos antibiogramas, a terapia foi readequada quando necessário. A duração da terapia dependeu dos fatores acima citados e da presença de alterações

anatômicas, cálculos, cistos, prostatites, entre outros. Sempre que possível, foi indicada a retirada ou troca de materiais como sondas vesicais e *stents*. Abordagens cirúrgicas foram ser realizadas na presença de abscessos, coleções ou pielonefrite enfisematosa e, ainda, para a correção de anormalidades anatômicas e funcionais predisponentes. Em alguns casos mais graves, considerou-se a redução ou suspensão da imunossupressão.

Critérios de inclusão e exclusão

- Critérios de inclusão: pacientes com pelo menos 15 anos de idade, que tenham permanecido em acompanhamento regular no Serviço de Transplante Renal durante o primeiro ano após o TxR ou até o óbito.

- Critérios de exclusão: transplantes que não sejam exclusivamente renais e retransplantes dentro do período estudado.

Coleta de dados

Inicialmente, foi realizado um levantamento junto aos registros do Serviço de Transplantes do HC-Botucatu para identificar todos os pacientes submetidos ao transplante renal entre os meses de julho de 2012 e junho de 2014. A seguir, verificou-se quais destes pacientes respeitaram os critérios de inclusão e exclusão.

Os dados necessários para a realização do projeto de pesquisa foram extraídos do Sistema de Prontuário Eletrônico, administrado pelo Centro de Informática Médica do HC-Botucatu e dos arquivos do Serviço de Transplantes do HC-Botucatu. Estes dados foram levantados pelos autores do projeto e inseridos em planilha eletrônica específica.

Os dados coletados até um ano após o transplante, de acordo com os objetivos gerais e específicos do projeto de pesquisa, estão listados abaixo:

1. Demografia.
2. Epidemiologia hospitalar, apresentação clínica, antecedentes pessoais e risco imunológico do receptor na data do transplante.
3. Características do doador.
4. Transplante renal e suas complicações.
5. Imunossupressão utilizada.

6. Evolução do transplante e suas complicações.
7. Primeira ITUB: periodicidade, perfil microbiológico e de resistência antimicrobiana, sintomatologia, alterações laboratoriais, terapias antimicrobianas e desfechos específicos.
8. Desfechos do TxR e gerais após um ano: mortalidade, perda do enxerto (censurado o óbito) e função renal através da fórmula de MDRD 4 - *Modification of Diet in Renal Disease*.

Foram considerados e contabilizados como o primeiro diagnóstico de ITUB os casos em que esta teria indicação de tratamento de acordo com os critérios utilizados em nosso serviço de TxR, ou seja, as BA diagnosticadas até 60 dias após o TxR e todas as ITUS e ISU. A data da ITUB foi considerada como na qual a primeira cultura positiva foi coletada.

ITUBMR foi definida como a ITUB cujos agentes etiológicos foram enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, *Acinetobacter baumannii* sensíveis somente à polimixina B e/ou tigeciclina, *Pseudomonas aeruginosa* sensível apenas à polimixina B, bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e enterococos resistentes à vancomicina.

A identificação etiológica e o teste de susceptibilidade foram realizados através do aparelho VITEK® 2 (bioMérieux Brasil) e seguiram as normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) vigentes dentro do período estudado.

Para a comparação entre níveis de creatinina sérica antes e durante a ITUB, utilizou-se, respectivamente, os resultados de exames mais recentes que constavam no prontuário eletrônico do paciente e os exames coletados dentro do período de 24 horas antes e 24 horas após o diagnóstico de ITUB. Os mesmos prazos foram utilizados para cálculo do clearance de creatinina.

Leucocitose foi definida quando a contagem de leucócitos periféricos ultrapassou 10.000/mm³. Leucocitúria foi definida pela presença de > 4 leucócitos urinários por campo.

Considerou-se readequação do antimicrobiano a troca do esquema antimicrobiano inicial para a ITUB devido a sua inadequação ao perfil de resistência identificado pelo antibiograma.

Definiu-se cura clínica da ITUB quando os sinais e sintomas iniciais cessaram por completo ao final do tratamento.

Considerou-se o desfecho cultura negativada quando a última urocultura coletada dentro do período de tratamento antimicrobiano das ITUB apresentou-se negativa.

Para os desfechos de creatinina sérica e clearance de creatinina 12 meses após o TxR, foram utilizados os exames laboratoriais coletados mais próximos da data de desfecho, podendo variar até 30 dias acima ou abaixo.

Os pacientes com ITUB não foram estudados com relação a sua recorrência dentro do primeiro ano pós-TxR, porém, continuaram a ser seguidos durante este período quanto aos desfechos de mortalidade, perda do enxerto e função renal.

O formulário de extração de dados utilizado (apêndice 2) mostra todos os dados coletados para o presente projeto, salientando-se que apenas dados parciais foram considerados nesta dissertação.

Análise estatística

As seguintes análises estatísticas foram utilizadas de acordo com os dados coletados:

- a. Para avaliar a associação entre as variáveis categorizadas: Teste de χ^2 .
- b. Determinação de médias e desvios-padrão para as variáveis quantitativas e comparação entre os grupos através do teste t de Student ou Mann-Whitney.

Ética em pesquisa

O projeto de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP (Parecer nº 1.358.542 – apêndice 3).

RESULTADOS

Foram avaliados 223 pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014. Destes, 22 pacientes não respeitaram os critérios de inclusão e exclusão e foram excluídos do estudo. Dentre os motivos de exclusão dos pacientes, cinco realizaram o TxR em outra unidade, quatro foram submetidos a retransplante dentro do período do estudo, três perderam o acompanhamento em nosso serviço antes de completarem um ano de TxR e 10 pacientes apresentaram idade inferior a 15 anos.

A tabela 1 apresenta as características gerais dos 201 pacientes incluídos no estudo. Pode-se observar que, dos 201 pacientes incluídos, a maior prevalência foi do sexo masculino (56,7%) e cor branca (61,7%). A média da idade foi de 47,3 anos com desvio padrão de 13,6 anos e variação entre 18 a 73 anos.

Dentre as causas de IRCT conhecidas, a hipertensão arterial sistêmica foi a principal etiologia encontrada (26,3%), seguida pelas glomerulonefrites (23,4%) e diabetes melitus (20,9%). Cerca de um quinto dos pacientes apresentaram IRCT por causas desconhecidas (20,9%).

O tipo de diálise predominante no pré-TxR foi hemodiálise (92,8%). A mediana de tempo de diálise foi de 26,5 meses, variando de 0 a 192 meses. Apenas 4,0% dos pacientes não se apresentavam sob tratamento dialítico antes do TxR e somente 4,5% estavam sendo submetidos a retransplante.

Os transplantes com doador falecido prevaleceram (78,6%) frente aos com doadores vivos (21,4%). O esquema de indução da IS mais utilizado foi baseado em anticorpo anti-CD25 (anti-CD25), em 60,2% dos pacientes, seguido pelo uso de anticorpo antitimoglobulina (ATG), em 31,3%. Não receberam indução da IS 8,5% dos transplantados. A única droga Anti-CD25 utilizada foi o basiliximabe e todos os ATG prescritos foram derivados de coelho.

O esquema de manutenção da IS mais empregado foi composto por tacrolimo+micofenolato+prednisona (FK+MMF+PDN), em 86,0% dos pacientes. No período avaliado, 18 pacientes (9,0%) sofreram substituição do esquema de manutenção da IS.

Apenas um paciente apresentou antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHbs) reagente. Nenhum paciente encontrava-se infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou pelo vírus da hepatite C (VHC).

Tabela 1 – Características gerais dos pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Característica	Total
Número de pacientes – n (%)	201 (100)
Idade no transplante (anos; $\bar{X}$/DP/Var)	47,3/13,6/18-73
Sexo – n (%)	201 (100)
Masculino	114 (56,7)
Feminino	87 (43,3)
Cor – n (%)	201 (100)
Branca	124 (61,7)
Parda	55 (27,3)
Preta	22 (11,0)
Etiologia da IRCT – n (%)	201 (100)
Hipertensão arterial sistêmica	53 (26,3)
Glomerulonefrite	47 (23,4)
Diabetes Melitus	42 (20,9)
Desconhecida	42 (20,9)
Outras	13 (6,5)
Urológica	4 (2,0)
Diálise pré-TxR – n (%)	201 (100)
Sim	193 (96,0)
Não	8 (4,0)
Tipo de diálise – n (%)	193 (100)
Hemodiálise	179 (92,8)
Peritoneal	14 (7,2)
Tempo de diálise – (meses; Md/P25-P75/Var)	26,5/17,0-42,0/0-192
Primeiro transplante – n (%)	201 (100)
Sim	192 (95,5)
Não	9 (4,5)
Doador – n (%)	201 (100)
Falecido	158 (78,6)
Vivo	43 (21,4)
Esquema de indução da IS – n (%)	201 (100)
Anti-CD25	125 (60,2)
ATG	63 (31,3)
Sem indução	17 (8,5)
Esquema de manutenção da IS – n (%)	201 (100)
FK+MMF+PDN	173 (86,0)
FK+AZA+PDN	11 (5,5)
FK+SRL+PDN	11 (5,5)
MMF+PDN	6 (3,0)
Troca de esquema inicial de Manutenção IS – n (%)	201 (100)
Sim	18 (9,0)
Não	183 (91,0)
AgHbs Reagente	201 (100)
Sim	1 (0,5)
Não	200 (99,5)
PRA I (%; Md/P25-P75/Var)	0,0/0,0-12,0/0-99
PRA II (%; Md/P25-P75/Var)	0,0/0,0-0,0/0-95
Número de mismatch HLA (Md/P25-P75/Var)	3,0/2,0-3,0/0-6
Tempo de Isquemia Fria - (horas; $\bar{X}$/DP/Var)	21,6/3,6/11,5-32,3

TxR = Transplante Renal, n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; $\bar{X}$ = Média, DP = Desvio padrão, Var = variação; Md = mediana; P25-P75 = percentil 25%-75%; IS = imunossupressão; ATG = anticorpo anti-tímico; Anti-CD25 = anticorpo anti-CD25; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato; PDN = prednisona/prednisolona; FK = tacrolimo; SRL = sirolimo; IRCT = insuficiência renal crônica terminal; AgHbs = antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HLA = Human leukocyte antigen; PRA I = Panel reactive antibody class I; PRA II = Panel reactive antibody class II.

A mediana da porcentagem de reatividade contra o painel de classe I (PRA I) foi de 0,0%, com percentil 25%-75% variando entre 0,0% e 12,0%. Já contra o painel de classe II (PRA II), a mediana foi de 0,0% e percentil 25%-75% permanecendo em 0,0%. O número de *mismatch* de HLA apresentou mediana igual a 3,0.

A média do tempo de isquemia fria entre os TxR com doador falecido foi de 21,6 horas, variando de 11,5 horas até 32,3 horas.

A tabela 2 apresenta as características das ITUB em pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Tabela 2 – Características da primeira ITUB na população submetida a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Característica	Total
ITUB no primeiro ano – n (%)	76 (37,8)
Critérios de ITUB no 1º ano – n (%)	76 (100)
ITUB sintomática ou assintomática até o 2º mês	67 (88,2)
ITUB assintomática até o 2º mês	54 (71,1)
ITUB sintomática até o 2º mês	13 (17,1)
ITUB sintomática após o 2º mês	9 (11,8)
Período da ITUB no 1º ano – (dias; Md/P25-P75/Var)	18/10-29/5-284
ITUB de acordo com período após TxR – n (%)	76 (100)
0-30 dias	57 (75,0)
31-60 dias	10 (13,2)
61-180 dias	6 (7,9)
> 180 dias	3 (3,9)

TxR = Transplante renal; ITUB = Infecção do trato urinário bacteriana; n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; Md = mediana; P25-P75 = percentil 25%-75%; Var = variação.

Observa-se que houve 76 pacientes com ITUB no período avaliado, resultando em incidência de 37,8%. O mediana de tempo entre o TxR e o diagnóstico de ITUB foi de 18 dias, com percentil 25%-75% variando entre 10 e 29, e variação de 5 a 284 dias.

Ocorreram 67 (88,2%) episódios de ITUB sintomáticas ou assintomáticas até o 2º mês após o TxR. Destes, 54 (71,1%) foram assintomáticas nesse período e 13 sintomáticos (17,1%). Nove (11,8%) pacientes apresentaram ITUB sintomáticas

após o 2º mês pós-TxR. Pode-se observar que a maioria dos eventos aconteceram dentro dos primeiros dois meses após o TxR (88,2%), essencialmente durante o 1º mês (75%). Após o período de 180 dias, apenas 3 (3,9%) episódios de ITUB foram identificados.

A Tabela 3 mostra os agentes isolados a partir das primeiras ITUB de pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Tabela 3 – Agentes isolados nas primeiras ITUB de pacientes submetidos a TxR do período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Multirresistência das bactérias isoladas em urocultura - n (%)	78 (100)
Não-MR	53 (67,9)
MR	25 (32,1)
Bactérias isoladas em urocultura - n (%)	79 (100)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (1,3)
Bastonete gram negativo não fermentador	1 (1,3)
<i>Citrobacter</i> spp.	3 (3,8)
<i>Enterobacter</i> spp.	9 (11,4)
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (6,3)
<i>Escherichia coli</i>	32 (40,5)
<i>Klebsiella</i> spp.	23 (29,1)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2,5)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (1,3)
Bactérias MR – n (%)	25 (100)
<i>Acinetobacter baumannii</i> MR	1 (4,0)
Bactérias ESBL	23 (92,0)
<i>Escherichia coli</i> ESBL	12 (48,0)
<i>Klebsiella</i> spp ESBL	10 (40,0)
<i>Proteus mirabilis</i> ESBL	1 (4,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> EPC	1 (4,0)
Pacientes com hemocultura positiva e bactérias isoladas – n (%)	6 (100)
<i>Escherichia coli</i>	2 (33,3)
<i>Enterobacter</i> spp	2 (33,3)
<i>Klebsiella</i> spp	1 (16,7)
<i>Klebsiella</i> spp ESBL	1 (16,7)
Pacientes com duas bactérias isoladas em urocultura – n (%)	3 (4,0)

ITUB = Infecção do trato urinário bacteriana; TxR = transplante renal; n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; MR = multirresistente; ESBL = bactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido; EPC = enterobactérias produtoras de cabapenemase; *Acinetobacter baumannii* MR = sensíveis somente à polimixina B e/ou tigeciclina.

A tabela 3 demonstra que as espécies de bactérias mais frequentemente isoladas das ITUB foram a *Escherichia coli* (40,5%) e a *Klebsiella spp.* (29,1%).

Vinte e cinco (32,9%) ITUB foram devidas a bactérias MR, dentre elas, 92% por bactérias produtoras de ESBL, 4,0% EPC e 4,0% causadas por *Acinetobacter baumannii* multidrogarresistente. A *Escherichia coli* também foi a principal representante dentre as bactérias produtoras ESBL (48,0%).

Três pacientes apresentaram mais de uma bactéria em urocultura, sendo essas bactérias uma *Escheria coli*, uma *Klebsiella spp.* e um *Citrobacter spp.*, todas sem padrão de multirresistência.

Seis pacientes com ITUB apresentaram hemocultura positiva. Apenas um dos agentes (*Klebsiella spp.*) tinha padrão de resistência ESBL (16,7%).

Na tabela 4, encontram-se a classificação quanto à sintomatologia (33) e todos os eventos sintomáticos associados às primeiras ITUB de pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Tabela 4 – Classificação quanto à sintomatologia (33) e descrição dos eventos sintomáticos associados às primeiras ITUB de pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP.

Total – n (%)	76 (100)
Assintomática	54 (71,0)
Sintomática	22 (29,0)
Sinais e sintomas – n (%)	41 (100)
Disúria	9 (22,0)
Outros	9 (22,0)
Febre	8 (19,5)
Diarreia	6 (14,6)
Polaciúria	3 (7,3)
Hipotensão	2 (4,9)
Dor no enxerto	2 (4,9)
Urgência Miccional	1 (2,4)
Choque séptico	1 (2,4)
Incontinência Urinária	0 (0,0)
Piúria macroscópica	0 (0,0)

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; TxR = transplante renal; n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise.

Nota-se que a maioria das ITUB classificadas como assintomáticas (71,0%). Os cinco sintomas mais encontrados nas primeiras ITUB foram a disúria (22,0%), outros sintomas (22,0%), febre (19,5%), diarreia (14,6%), e polaciúria (7,3%). A hipotensão e dor no enxerto foram identificados em dois (4,9%) pacientes cada, e urgência miccional e choque séptico em um paciente (2,4%) cada. Dentre os “outros” sintomas relatados, um paciente apresentou obstrução urinária, um náusea, um hiporexia, um fraqueza, um inapetência, um dor suprapúbica e três apresentaram vômitos.

A tabela 5 mostra as medidas de creatinina sérica e do *clearance* de creatinina através do método de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD-4), antes e durante o diagnóstico das primeiras ITUB, nos pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Tabela 5 – Creatinina sérica e clearance de creatinina estimado em pacientes com ITUB submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Medida	n	$\bar{X}$ / DP / Var
Cr sérica pré-ITUB	55	2,4/1,4/0,3 a 6,7
Cr sérica no diagnóstico da ITUB	59	2,0/1,3/0,3 a 6,6
Diferença de Cr sérica	56	-0,4/0,9/-2,8 a 2,7
CICr (MDRD; mL/min) pré-ITUB	49	44,4/48,0/7 a 324
CICr (MDRD; mL/min) no diagnóstico da ITUB	52	51,5/45,4/7 a 324
Diferença de CICr (MDRD; mL/min)	49	7,2/14,0/-32 a 53

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; TxR = transplante renal; Cr = Creatinina; CICr = *clearance* de creatinina estimado; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease*; $\bar{X}$ = média; DP = desvio padrão; Var = variação.

Observa-se que a média de creatinina sérica pré-ITUB foi de 2,4 mg/dL com desvio padrão de 1,4 mg/dL e variação de 0,3 a 6,7 mg/dL. A média do valor de creatinina sérica no diagnóstico da primeira ITUB foi inferior, com valor de 2,0 mg/dL, desvio padrão de 1,3 mg/dL e variação de 0,3 a 6,6 mg/dL. A média da diferença entre os níveis de creatinina sérica no diagnóstico da primeira ITUB e pré-ITUB foi de -0,4 mg/dL, com desvio padrão de 0,9 mg/dL e variação de -2,8 a 2,7 mg/dL.

Já a média dos valores de *clearance* de creatinina pré-ITUB foi de 44,4 mL/min, com desvio padrão de 48 mL/min e variação de 7 a 324 mL/min. A média

das medidas de *clearance* de creatinina no momento da primeira ITUB foi de 51,5 mL/min, com desvio padrão de 45,4 mL/min e variação de 7 a 324 mL/min. A média da diferença entre os valores de *clearance* de creatinina no diagnóstico da primeira ITUB e pré-ITUB foi de 7,2 mL/min, com desvio padrão de 14,0 mL/min e variação de -32 a 53 mL/min.

A tabela 6 mostra os resultados de exames hematológicos e urinários durante a primeira ITUB de pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP.

Tabela 6 – Características laboratoriais durante a primeira ITUB de pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP.

Exame	n total	Exame positivo – n (%)
Leucocitose	49	15 (30,6)
Leucocitúria	47	25 (53,2)
Nitrito urinário	48	16 (33,3)
Leucoesterase	48	29 (60,4)
Hematúria	48	35 (72,9)
Proteinúria	48	9 (18,8)

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; TxR = transplante renal. n = número de pacientes; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise.

Apenas 30,6% dos pacientes com hemograma disponível na época do diagnóstico da primeira ITUB apresentaram leucocitose. Com relação aos exames urinários disponíveis, a grande maioria apresentou leucocitúria (53,2%), hematúria (72,9%) e a presença de leucoesterase (60,4%). Proteinúria foi observada em 18,8% dos pacientes e a positividade para nitrito foi detectada em 33,3% das ITUB.

As tabela 7a e 7b mostram, respectivamente, o perfil de sensibilidade das bactérias não produtoras de ESBL e produtoras de ESBL isoladas durante a primeira ITUB de pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP.

Tabela 7a – Perfil de sensibilidade das bactérias não produtoras de ESBL causadoras de primeira ITUB em pacientes transplantados renais do hospital das clínicas de Botucatu- SP de 2012 a 2014.

	Acinetobacter baumannii - (%)	Acidobacter	Amoxicilina+Clavulanato	Ampicilina	Cefalotina	Cefepime	Cefoxitina	Ceftazidima	Ceftaxona	Cefuroxima	Ciprofloxacino	Colistina	Ertapenem	Gentamicina	Imipenem	Meropenem	Nitrofurantoina	Norfloxacino	Piperacilina+Tazobactam	SMX+TMP	Tigeciclina	Estreptomicina	Linezolida	Penicilina G	Telavancina	Vancomicina
<i>Acinetobacter baumannii</i> - (%)	NT	NT	NT	NT	NT	0	0	0	0	NT	0	100	NT	NT	0	0	NT	NT	0	NT	100	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Citrobacter</i> spp - (%)	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	77,8	77,8	100	100	100	0	100	0	NT	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Enterobacter</i> spp - (%)	25	88,9	0	0	0	44,4	0	NT	11,1	0	44,4	100	100	100	100	100	25	37,5	55,5	0	100	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Enterococcus</i> spp - (%)	NT	NT	NT	100	NT	NT	NT	NT	NT	NT	100	NT	100	60	NT	NT	NT	100	NT	NT	100	20	100	80	100	100
<i>Escherichia coli</i> - (%)	65	100	65	15	30	100	100	NT	95	84,2	80	NT	100	85	NT	100	80	75	95	15	NT	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Klebsiella</i> spp - (%)	84,6	92,3	69,2	0	76,9	84,6	80	NT	76,9	85,7	84,6	100	83,3	92,3	50	84,6	15,4	84,6	76,9	0	100	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Proteus mirabilis</i> - (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	80	NT	NR	NR	NR	100	NT	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> - (%)	NT	50	NT	NT	NT	50	NT	0	NT	NT	50	100	NT	50	100	100	0	50	50	NT	NT	NR	NR	NR	NR	NR
<i>Pseudomonas putida</i> - (%)	NT	100	NT	NT	NT	100	NR	NT	NT	NT	100	NT	NT	100	NT	100	0	100	100	NT	NT	NR	NR	NR	NR	NR

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; % = porcentagem de amostras sensíveis em relação ao total de amostras testadas; NT = não testado; NR = não reportado.

Tabela 7b – Perfil de sensibilidade das bactérias produtoras de ESBL causadoras de primeira ITUB em pacientes transplantados renais do hospital das clínicas de Botucatu- SP de 2012 a 2014.

	Cefepime	Ertapenem	Fosfomicina	Imipenem	Meropenem	Nitrofurantoína
BGN não fermentador – (%)	0	NT	NT	100	100	0
<i>Escherichia coli</i> – (%)	0	100	NT	NT	100	58,3
<i>Klebsiella spp</i> – (%)	0	90	NT	NT	100	0
<i>Proteus mirabilis</i> – (%)	0	100	NT	NT	100	0

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; ESBL = produtoras de betalactamases de espectro estendido; % = porcentagem de amostras sensíveis em relação ao total de amostras testadas; BGN = bacilo gram negativo; NT = não testado.

O único *Acinetobacter baumannii* identificado demonstrava sensibilidade apenas a colistina e tigeciclina. As bactérias *Citrobacter spp* apresentaram um perfil de sensibilidade mais favorável que as *Enterobacter spp*, cuja sensibilidade foi maior apenas a carbapenêmicos e tigeciclina. Todos os *Enterococcus spp* identificados eram sensíveis à ampicilina e vancomicina. As ITUB por *Escherichia coli* não produtoras de ESBL apresentaram um perfil de sensibilidade relativamente favorável, inclusive às quinolonas. Maior resistência foi identificada com relação ao ácido nalidíxico, amoxicilina/clavulanato e, em maior proporção, ao sulfametoxazol/trimetoprim, ampicilina e cefalotina. O perfil de sensibilidade das bactérias *Klebsiella spp* e *Escherichia coli* não produtoras de ESBL mostraram-se semelhantes, destacando que uma das *Klebsiella spp* identificadas era produtora de carbapenemase e sensível apenas à colistina, tigeciclina e amicacina.

A tabela 8 mostra as características gerais dos tratamentos antimicrobianos iniciais utilizados durante a primeira ITUB em pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2013 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP.

Tabela 8 – Características dos tratamentos antimicrobianos utilizados durante a primeira ITUB em pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

	Total
Pacientes tratados – n (%)	42 (55,3)
Esquemas de ATM	42 (100)
Amoxicilina + Clavulanato	2 (4,7)
Ampicilina	2 (4,7)
Cefalexina	2 (4,7)
Ceftriaxona	1 (2,4)
Cefuroxima	2 (4,7)
Ciprofloxacino	14 (33,3)
Ertapenem	12 (28,6)
Imipenem	3 (7,1)
Imipenem + Polimixina E	1 (2,4)
Meropenem	1 (2,4)
Norfloxacino	1 (2,4)
Piperacilina + Tazobactam	1 (2,4)
Via de Administração – n (%)	42 (100)
Intravenoso	17 (40,5)
Oral	17 (40,5)
Intramuscular	8 (19,0)
Tempo total de tratamento (dias - $\bar{X}$/DP/Var)	11,5/3,6/2-21
Paciente com readequação do ATM	4 (9,5)

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; TxR = transplante renal; n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; $\bar{X}$ = Média; DP = desvio padrão; Var = variação; ATM = antimicrobiano.

Considerando os pacientes que apresentaram a primeira ITUB, 55,3% foram tratados com esquema antimicrobiano. O esquema inicial mais empregado foi o ciprofloxacino em monoterapia, representando 33,3% dos tratamentos realizados. O segundo esquema mais frequente foi o ertapenem, em 28,6% dos tratamentos. Os esquemas iniciais contendo pelo menos um carbapenêmico foram utilizados em 40,5% das ITUB consideradas.

A via de administração dos esquemas antimicrobianos via intravenosa (40,5%) e via oral (40,5%) foram igualmente frequentes. Oito (19%) tratamentos foram realizados através da via intramuscular.

O tempo médio de tratamento foi de 11,5 dias, com desvio padrão de 3,6 dias, e variação de 2 a 21 dias. Quatro (9,5%) pacientes precisaram realizar readequação dos esquemas inicialmente prescritos.

A tabela 9 apresenta os desfechos clínicos e laboratoriais dos tratamentos realizados para as primeiras ITUB em pacientes submetidos a TxR no período de

julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP.

Tabela 9 – Avaliação de cura clínica e microbiológica em pacientes com ITUB submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

Cura Clínica – n (%)	22 (100)
Sim	21 (95,5)
Não	1 (4,5)
Cultura negativa ao final do tratamento – n (%)	42 (100)
Sim	34 (81,0)
Não	8 (19,0)

ITUB – infecção do trato urinário bacteriana, TxR – transplante renal; n – número de pacientes avaliados; % - porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise.

Dentre os 22 pacientes com ITUB sintomática, 95,5% evoluíram com cura clínica. Houve cura microbiológica constada em 81% dos casos.

A tabela 10 apresenta os desfechos relacionados ao óbito, perda do enxerto e função renal 12 meses após o TxR, dentre os pacientes com e sem ITUB, submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP.

Tabela 10 – Óbito, perda do enxerto e função renal 12 meses após o TxR em pacientes com e sem ITUB submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

	Total	Sem ITUB	Com ITUB	p
Óbitos – n (%)	201 (100)	125 (100)	76 (100)	0,85
Sim	15 (7,5)	10 (8,0)	5 (6,6)	
Não	186 (92,5)	115 (92,0)	71 (93,4)	
Perda do enxerto – n (%)	201 (100)	125 (100)	76 (100)	0,66
Sim	12 (6,0)	9 (7,2)	3 (4,0)	
Não	189 (94,0)	116 (92,8)	73 (96,1)	
Creatinina - (mg/dL - $\bar{X}$/DP/Var)	1,4/0,6/0,1-4,8	1,3/0,5/0,1-2,8	1,5/0,8/0,4-4,8	0,06
Cl Cr (MDRD) - (mL/min - $\bar{X}$/DP/Var)	62,8/24,6/12-180	65,9/23,7/17-180	57,9/25,4/12-148	0,04

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; TxR = transplante renal; n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; Cr = Creatinina; ClCr = *clerance* de creatinina estimado; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease*; $\bar{X}$ = Média; DP = desvio padrão; Var = variação.

Não houve diferença estatística significativa com relação à ocorrência de óbitos ou perdas do enxerto entre os pacientes com ITUB e sem ITUB no primeiro ano após o TxR. Porém, quando se estudou o efeito da ITUB sobre a função renal dos pacientes após 12 meses do TxR, os dados evidenciaram diferença estatística significativa com relação ao *clearance* de creatinina, desfavorável ao grupo de pacientes que apresentaram ITUB no primeiro ano, e tendência estatística também desfavorável aos diagnosticados com ITUB quando considerados os níveis séricos de creatinina.

A tabela 11 apresenta os desfechos relacionados ao óbito, perda do enxerto e função renal 12 meses após o TxR, dentre os pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP, cuja primeira ITUB assintomática foi tratada com antimicrobianos, ou não.

Tabela 11 – Óbito, perda do enxerto e função renal 12 meses após o TxR em pacientes submetidos a TxR no período de julho de 2012 a junho de 2014 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, cuja primeira ITUB assintomática foi tratada com antimicrobianos, ou não.

	Sem ATM	Com ATM	<i>p</i>
Óbitos – n (%)	32 (100)	22 (100)	0,70
Sim	2 (6,3)	2 (9,1)	
Não	30 (93,8)	20 (90,9)	
Perda do enxerto – n (%)	32 (100)	22 (100)	0,79
Sim	2 (6,2)	1 (4,5)	
Não	30 (93,8)	21 (95,5)	
Creatinina - (mg/dL - $\bar{X}$/DP/Var)	1,5/0,8/0,4-4,7	1,4/0,7/0,8-3,7	0,64
CI Cr (MDRD) - (mL/min - $\bar{X}$/DP/Var)	55,1/21,8/16-114	59,3/23,0/12-104	0,53

ITUB = infecção do trato urinário bacteriana; TxR = transplante renal; n = número de pacientes avaliados; % = porcentagem dentre os pacientes com dados disponíveis para análise; Cr = Creatinina; CI Cr = *clearance* de creatinina estimado; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease*; $\bar{X}$ = Média; DP = desvio padrão; Var = variação; ATM = terapia antimicrobiana.

Não houve diferença estatística entre os desfechos de óbito, perda do enxerto, níveis séricos de creatinina e *clearance* de creatinina entre os pacientes transplantados renais cuja primeira ITUB na forma assintomática foi tratada com antimicrobianos, ou não.

DISCUSSÃO

Para que se possa proceder ao adequado controle de infecções urinárias na população de pacientes transplantados renais, é de fundamental importância que se estude suas características como incidência, periodicidade, perfil de resistência aos antimicrobianos, interferência nos principais desfechos, assim como seus fatores de risco. Considerando a inexistência destes dados relacionados aos pacientes de nosso serviço, o presente projeto de pesquisa foi proposto. Trata-se de estudo inicial, devendo os fatores de risco serem apresentados em oportunidade futura.

A caracterização da casuística, de um modo geral, está de acordo com os dados encontrados em outros centros transplantadores brasileiros.

A frequência de ITUB dentre os pacientes incluídos no presente estudo foi de 37,8%. A literatura traz dados bastante discrepantes com relação à incidência de ITUB após o TxR, variando de menos que 10% a mais de 90% (8, 12, 19, 34). Esta diferença pode ter como causa diferentes riscos imunológicos dos pacientes, a qualidade dos serviços envolvidos com o transplante, os diferentes esquemas imunossupressores utilizados, os critérios definidores de ITUB, o período considerado, entre outros.

Cerca de 90% das ITUB foram diagnosticadas dentro dos primeiros 60 dias após o TxR, em sua grande maioria (75,0%) durante os primeiros 30 dias. Apenas 3,9% dos pacientes apresentaram sua primeira ITUB após seis meses do TxR. Estes dados corroboram os dados publicados em artigos nacionais e internacionais, porém, foi identificada maior concentração de ITUB dentro do primeiro mês após o TxR, quando comparados a outros estudos com definições de ITUB semelhantes às utilizadas neste trabalho (8, 31). Caso fossem consideradas ITUB apenas as sintomáticas, a sua incidência seria reduzida em mais de 70%.

A bactéria mais implicada com ITUB em transplantes renais é a *Escherichia coli*, seguida de outras bactérias Gram-negativas como *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, além de *Enterococcus* spp. Os resultados deste estudo são concordantes com estes dados da literatura (31). No presente estudo, cerca de 1/3 das bactérias identificadas nas ITUB eram MR, predominando dentre estas, as bactérias produtoras de ESBL (92,0%). Quando consideradas todas as bactérias isoladas das ITUB, em 29,5% dos casos tratava-se

de bactérias produtoras de ESBL. Esta elevada incidência foi semelhante às encontradas em outros trabalhos (8, 20). Pinheiro *et.al.* (20) encontraram 31% de bactérias produtoras de ESBL dentre as ITUB identificadas em um hospital universitário brasileiro, sendo que as espécies envolvidas foram *Escherichia coli* e *Enterobacter* spp. Estes autores observaram um aumento de 57,5% na incidência de ITU causadas por bactérias produtoras de ESBL entre os períodos de janeiro de 2003 a dezembro de 2005 (23,8%) e entre janeiro de 2006 e dezembro de 2008 (37,5%).

A porcentagem de pacientes transplantados renais com ITUB assintomáticas (71,0%) foi mais elevada quando comparada a outro estudo com critérios diagnósticos semelhantes (8). Dentre todos os sintomas apresentados pelos pacientes, chama a atenção a presença de diarreia, correspondendo ao terceiro sintoma mais frequente nas ITUB.

Menos de 10% dos pacientes apresentaram hemoculturas com crescimento bacteriano concomitante à primeira ITUB. Talvez esta baixa incidência deva-se ao fato de a maior parte das ITUB serem assintomáticas e detectadas através de uroculturas de rotina dentro dos primeiros 2 meses após o TxR.

Apesar das recomendações padronizadas pelo serviço de transplante, apenas 55,3% das ITUB foram tratadas com antimicrobianos. Deve-se realizar uma análise mais profunda sobre os tipos de ITUB que não foram devidamente tratadas e suas respectivas causas.

Dentre os antimicrobianos utilizados, destacou-se o ciprofloxacino, o qual mostrou-se ativo contra uma porcentagem razoável dentre as bactérias não MR. A porcentagem de pacientes em que algum carbapenêmico foi prescrito foi mais elevada, alcançando quase 40,5%. Este número provavelmente reflita a necessidade de se tratar grande proporção de ITUB causada por bactérias produtoras de ESBL em nosso serviço.

A quase totalidade dos pacientes obteve cura clínica após terapia antimicrobiana, evidenciando efetividade do tratamento instituído. Porém, 19,0% dos pacientes não obtiveram negativação da cultura de controle após o tratamento. Origuen *et. al.* (35) alcançaram esterilização da urina em apenas 51,5% das BA identificadas após 60 dias do TxR, com tratamento adequado. A falha em erradicar

a bacteriúria foi ainda maior quando se tratava de bactérias MR. Bodro *et. al.* (36) demonstraram elevada proporção de bactérias MR entre as que causaram ITUB recorrente pelo mesmo germe anteriormente tratado, em grande parte, devido a bactérias produtoras de ESBL.

A taxa de sobrevida dos pacientes no primeiro ano após o TxR mostrou-se um pouco inferior às encontradas em regiões mais desenvolvidas, como os Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia, Europa e Canadá e, ainda, quando se compara com o maior centro transplantador renal brasileiro (3, 4).

Já a sobrevida do enxerto parece não mostrar discrepância importante com as encontradas nos centros acima citados (3, 4).

Quando se compararam as sobrevidas dos pacientes e dos enxertos após um ano do TxR, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes que apresentaram ITUB e os que não apresentaram ITUB.

A função renal, um ano após o TxR, mostrou-se inferior nos pacientes que apresentaram ITUB durante o período. Este foi um dado bastante relevante identificado em nosso estudo.

O fato de a ITUB ter como consequência menor sobrevida do paciente e do enxerto e, ainda, pior função renal a longo prazo ainda é assunto controverso na literatura (12, 13, 17, 18, 27, 37-39).

A comparação entre os desfechos relacionados ao óbito, perda do enxerto e função renal após 12 meses do transplante não mostrou diferença estatística significativa entre os pacientes que receberam, ou não, terapia antimicrobiana durante o primeiro episódio de ITUB assintomática nos primeiros 60 dias após o TxR, talvez sugerindo que o tratamento desta forma de ITUB não seja efetivo para esta população.

O presente estudo apresenta as limitações e riscos de vieses usuais em estudos retrospectivos, além da limitação a um único centro e considerando período anterior aos novos protocolos de IS implantados recentemente no serviço.

Como próximos passos do presente estudo, está previsto o estudo dos fatores de risco associados à ocorrência de ITUB, ITUBMR e, mais especificamente, por bactérias produtoras de ESBL. Espera-se que os resultados

finais deste estudo permitam auxiliar na elaboração de protocolos de prevenção e tratamento de ITUB na população estudada.

CONCLUSÃO

Considerando o período estudado e os critérios definidores de nosso estudo, a porcentagem de pacientes que apresentaram ITUB durante o primeiro ano após o TxR foi elevada (37,8%). As ITUB foram mais frequentes nos dois primeiros meses, essencialmente durante o primeiro mês após o TxR. Cerca de 1/3 das ITUB foram devidas a bactérias MR, em mais de 90% das vezes bactérias produtoras de ESBL, principalmente a *Escherichia coli*.

Os desfechos clínicos e microbiológicos das primeiras ITUB foram favoráveis, apesar de cerca de 20% dos pacientes tratados não conseguirem negativar a cultura de urina ao final do tratamento.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida dos pacientes e do enxerto entre pacientes que apresentaram, ou não, ITUB no primeiro ano após o TxR. Porém, a função renal dos transplantados renais com ITUB mostrou-se inferior um ano após o TxR.

Os desfechos acima também não diferiram estatisticamente entre os pacientes que receberam, ou não, tratamento antimicrobiano para sua primeira ITUB assintomática diagnosticada até o 2º mês após o TxR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machado EL, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. [Profile and clinical outcome of patients in waiting list for kidney transplantation, Belo Horizonte (MG, Brazil), 2000-2005]. *Ciencia & saude coletiva*. 2011 Mar;16(3):1981-92. Epub 2011/04/27. Perfil e desfecho clinico de pacientes em lista de espera por transplante renal, Belo Horizonte (MG, Brasil), 2000-2005.
2. Wu DA, Watson CJ, Bradley JA, Johnson RJ, Forsythe JL, Oniscu GC. Global trends and challenges in deceased donor kidney allocation. *Kidney international*. 2017 Jun;91(6):1287-99.
3. Wang JH, Skeans MA, Israni AK. Current Status of Kidney Transplant Outcomes: Dying to Survive. *Advances in chronic kidney disease*. 2016 Sep;23(5):281-6.
4. de Castro Rodrigues Ferreira F, Cristelli MP, Paula MI, Proenca H, Felipe CR, Tedesco-Silva H, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center. *Journal of nephrology*. 2017 Feb 17.
5. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017 Apr;101(4S Suppl 2):S1-S56.
6. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017 Apr;17(4):856-79.
7. Parasuraman R, Julian K. Urinary tract infections in solid organ transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2013 Mar;13 Suppl 4:327-36.
8. Golebiewska JE, Debska-Slizien A, Rutkowski B. Urinary tract infections during the first year after renal transplantation: one center's experience and a review of the literature. *Clinical transplantation*. 2014 Nov;28(11):1263-70.
9. Lorenz EC, Cosio FG. The impact of urinary tract infections in renal transplant recipients. *Kidney international*. 2010 Oct;78(8):719-21.

10. Castaneda DA, Leon K, Martin R, Lopez L, Perez H, Lozano E. Urinary tract infection and kidney transplantation: a review of diagnosis, causes, and current clinical approach. *Transplantation proceedings*. 2013 May;45(4):1590-2.
11. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clinical transplantation*. 2006 Jul-Aug;20(4):401-9.
12. Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Aguado JM, et al. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2012 Dec;14(6):595-603.
13. Fiorante S, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Morales JM, et al. Acute graft pyelonephritis in renal transplant recipients: incidence, risk factors and long-term outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011 Mar;26(3):1065-73.
14. Sorto R, Irizar SS, Delgadillo G, Alberu J, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Risk factors for urinary tract infections during the first year after kidney transplantation. *Transplantation proceedings*. 2010 Jan-Feb;42(1):280-1.
15. Silva M, Jr., Marra AR, Pereira CA, Medina-Pestana JO, Camargo LF. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2010 Sep 15;90(5):581-7.
16. Chuang P, Parikh CR, Langone A. Urinary tract infections after renal transplantation: a retrospective review at two US transplant centers. *Clinical transplantation*. 2005 Apr;19(2):230-5.
17. Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohen EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004 Aug;44(2):353-62.
18. Pelle G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2007 Apr;7(4):899-907.

19. de Souza RM, Olsburgh J. Urinary tract infection in the renal transplant patient. *Nature clinical practice Nephrology*. 2008 May;4(5):252-64.
20. Pinheiro HS, Mituiassu AM, Carminatti M, Braga AM, Bastos MG. Urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in kidney transplant patients. *Transplantation proceedings*. 2010 Mar;42(2):486-7.
21. Brizendine KD, Richter SS, Cober ED, van Duin D. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* urinary tract infection following solid organ transplantation. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015 Jan;59(1):553-7. Pubmed Central PMCID: PMC4291398.
22. Ramadas P, Rajendran PP, Krishnan P, Alex A, Siskind E, Kadiyala A, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase producing bacteria related urinary tract infection in renal transplant recipients and effect on allograft function. *PloS one*. 2014;9(3):e91289. Pubmed Central PMCID: PMC3956605.
23. Reddy P, Zembower TR, Ison MG, Baker TA, Stosor V. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections after organ transplantation. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2010 Feb;12(1):87-93.
24. Patel G, Perez F, Bonomo RA. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*: assessing their impact on organ transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2010 Dec;15(6):676-82.
25. Bucheli E, Kralidis G, Boggian K, Cusini A, Garzoni C, Manuel O, et al. Impact of enterococcal colonization and infection in solid organ transplantation recipients from the Swiss transplant cohort study. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2014 Feb;16(1):26-36.
26. Linares L, Garcia-Goez JF, Cervera C, Almela M, Sanclemente G, Cofan F, et al. Early bacteremia after solid organ transplantation. *Transplantation proceedings*. 2009 Jul-Aug;41(6):2262-4.
27. Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney international*. 2002 May;61(5):1880-6.
28. Fiorante S, Lopez-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andres A, et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney international*. 2010 Oct;78(8):774-81.

29. Blumberg EA. Just Say No: Stemming the Tide of Antibiotic Overprescription. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016 Oct;16(10):2779-80.
30. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005 Mar 01;40(5):643-54.
31. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Arminanzas C, Carratala J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2015 Dec;33(10):679 e1- e21.
32. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
33. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection [USI]) Events. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2017. p. 19.
34. PROGRAF®. Revised May 2009; Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050708s027,050709s021lbl.pdf.
35. Origen J, Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Polanco N, Gutierrez E, Gonzalez E, et al. Should Asymptomatic Bacteriuria Be Systematically Treated in Kidney Transplant Recipients? Results From a Randomized Controlled Trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2016 Oct;16(10):2943-53.
36. Bodro M, Sanclemente G, Lipperheide I, Allali M, Marco F, Bosch J, et al. Impact of antibiotic resistance on the development of recurrent and relapsing symptomatic urinary tract infection in kidney recipients. *American journal of transplantation : official journal of*

the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2015 Apr;15(4):1021-7.

37. Saemann M, Horl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. European journal of clinical investigation. 2008 Oct;38 Suppl 2:58-65.

38. Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. 2006 Sep;8(3):140-7.

39. Audard V, Amor M, Desvaux D, Pastural M, Baron C, Philippe R, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. Transplantation. 2005 Oct 27;80(8):1128-30.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Classificação das ITUB, de acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention/NHSN*.



Device-associated Module
CAUTI

Table 1: Urinary Tract Infection Criteria

Criterion	Urinary Tract Infection (UTI)
	Symptomatic UTI (SUTI) Must meet at least <u>one</u> of the following criteria:
SUTI 1a Catheter-associated Urinary Tract Infection (CAUTI)	Patient must meet 1, 2, <u>and</u> 3 below: 1. Patient had an indwelling urinary catheter that had been in place for > 2 days on the date of event (day of device placement = Day 1) AND was either: • Still present on the date of event[†], OR • Removed the day before the date of event[‡] 2. Patient has at least <u>one</u> of the following signs or symptoms: • fever (>38.0°C) • suprapubic tenderness* • costovertebral angle pain or tenderness* • urinary urgency* • urinary frequency* • dysuria* 3. Patient has a urine culture with no more than two species of organisms, at least one of which is a bacteria of $\geq 10^5$ CFU/ml. All elements of the UTI criterion must occur during the Infection Window Period (See Definition Chapter 2 Identifying HAIs in NHSN). [†] When entering event into NHSN choose “INPLACE” for Risk Factor for Urinary Catheter [‡] When entering event into NHSN choose “REMOVE” for Risk Factor for Urinary Catheter *With no other recognized cause (see Notes below) Notes: • An indwelling urinary catheter in place would constitute “other recognized cause” for patient complaints of “frequency” “urgency” or “dysuria” and therefore these cannot be used as symptoms when catheter is in place. • Fever and hypothermia are non-specific symptoms of infection and <u>cannot</u> be excluded from UTI determination because they are clinically deemed due to another recognized cause.



SUTI 1b Non-Catheter-associated Urinary Tract Infection (Non-CAUTI)	Patient must meet 1, 2, <u>and</u> 3 below: - One of the following is true: - Patient has/had an indwelling urinary catheter but it has/had not been in place >2 calendar days on the date of event[†] OR - Patient did not have a urinary catheter in place on the date of event nor the day before the date of event[†] - Patient has at least <u>one</u> of the following signs or symptoms: - fever (>38°C) in a patient that is ≤ 65 years of age - suprapubic tenderness* - costovertebral angle pain or tenderness* - urinary frequency* - urinary urgency* - dysuria* - Patient has a urine culture with no more than two species of organisms, at least one of which is a bacteria of $\geq 10^5$ CFU/ml. All elements of the SUTI criterion must occur during the Infection Window Period (See Definition Chapter 2 Identifying HAIs in NHSN). [†] When entering event into NHSN choose “NEITHER” for Risk Factor for Urinary Catheter *With no other recognized cause (see Notes below) Notes: - An indwelling urinary catheter in place would constitute other recognized cause for patient complaints of “frequency” “urgency” or “dysuria” and therefore these cannot be used as symptoms when catheter is in place. - Fever and hypothermia are non-specific symptoms of infection and cannot be excluded from UTI determination because they are clinically deemed due to another recognized cause.
---	---

	Asymptomatic Bacteremic Urinary Tract Infection (ABUTI)
	Patient must meet 1, 2, <u>and</u> 3 below: 1. Patient with* or without an indwelling urinary catheter has <u>no</u> signs or symptoms of SUTI 1 or 2 according to age (Note: Patients > 65 years of age with a non-catheter-associated ABUTI <u>may</u> have a fever and still meet the ABUTI criterion) 2. Patient has a urine culture with no more than two species of organisms, at least one of which is a bacteria of $\geq 10^5$ CFU/ml (see Comment section below) 3. Patient has a positive blood culture with at least <u>one</u> matching bacteria to the urine culture, or meets LCBI criterion 2 (without fever) and matching common commensal(s) in the urine. All elements of the ABUTI criterion must occur during the Infection Window Period (See Definition Chapter 2 Identifying HAIs in NHSN). *Patient had an indwelling urinary catheter in place for >2 calendar days, with day of device placement being Day 1, and catheter was in place on the date of event or the day before.
Comment	“Mixed flora” is not available in the pathogen list within NSHN. Therefore it cannot be reported as a pathogen to meet the NHSN UTI criteria. Additionally, “mixed flora” represent at least two species of organisms. Therefore an additional organism recovered from the same culture, would represent >2 species of microorganisms. Such a specimen also cannot be used to meet the UTI criteria.



Device-associated Module
CAUTI

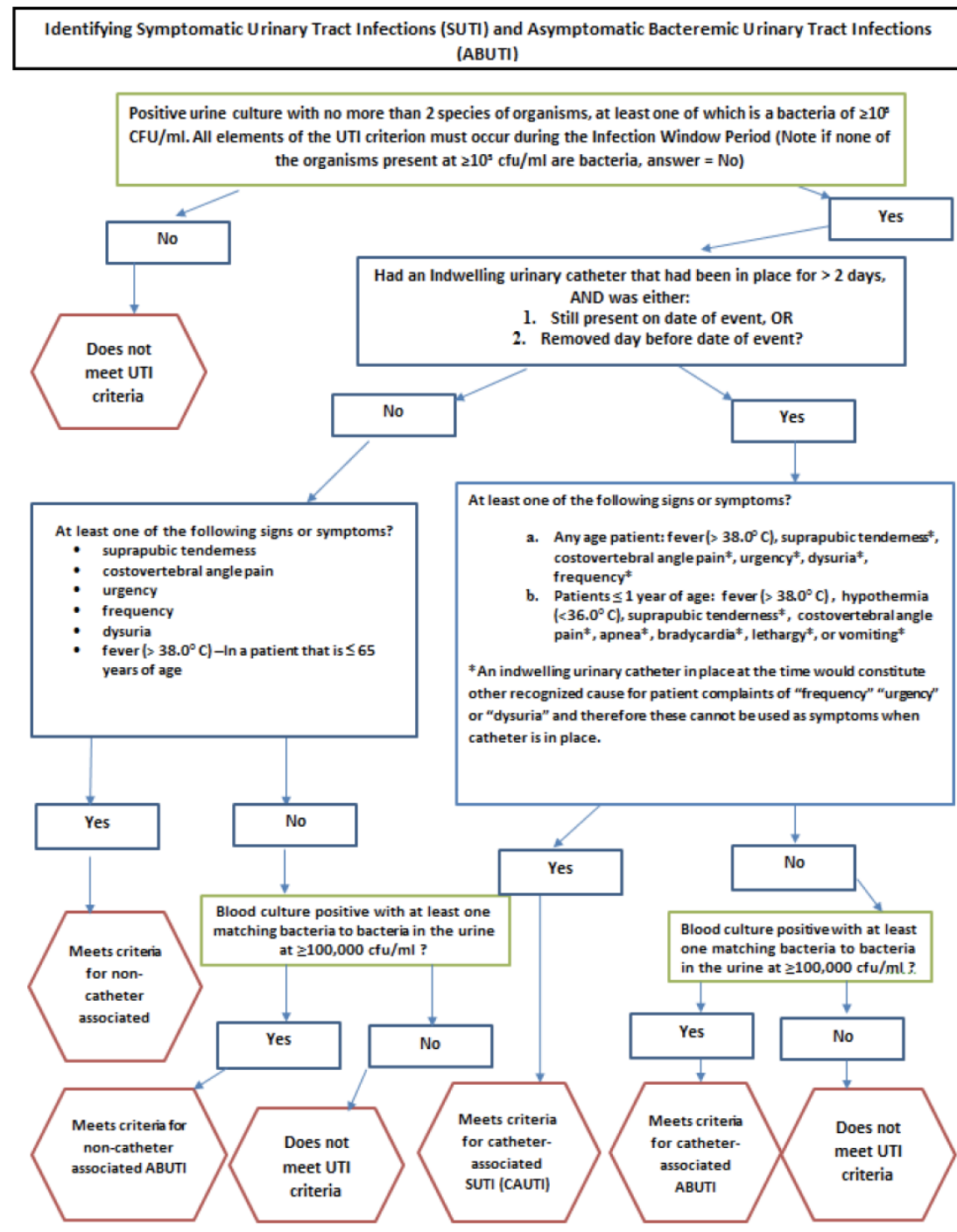
Criterion	Urinary System Infection (USI) (formerly OUTI) (kidney, ureter, bladder, urethra, or tissue surrounding the retroperitoneal or perinephric space) Other infections of the urinary tract must meet at least <u>one</u> of the following criteria:
	1. Patient has microorganisms isolated from culture of fluid (excluding urine) or tissue from affected site 2. Patient has an abscess or other evidence of infection on gross anatomical exam, during invasive procedure, or on histopathologic exam 3. Patient has at least <u>one</u> of the following signs or symptoms: • fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$) • localized pain or tenderness* And at least <u>one</u> of the following: • purulent drainage from affected site • organisms cultured from blood and imaging test evidence of infection (e.g., ultrasound, CT scan, magnetic resonance imaging [MRI], or radiolabel scan [gallium, technetium]) 4. Patient ≤ 1 year of age has at least <u>one</u> of the following signs or symptoms: • fever ($>38.0^{\circ}\text{C}$) • hypothermia ($<36.0^{\circ}\text{C}$) • apnea* • bradycardia* • lethargy* • vomiting* And at least <u>one</u> of the following: • purulent drainage from affected site • organisms cultured from blood and imaging test evidence of infection, (e.g., ultrasound, CT scans, magnetic resonance imaging [MRI], or radiolabel scan [gallium, technetium]) * With no other recognized cause



Device-associated Module
CAUTI

	Notes: • Fever and hypothermia are non-specific symptoms of infection and cannot be excluded from UTI determination because they are clinically deemed due to another recognized cause. • All elements of the USI criterion must occur during the Infection Window Period (See Definition Chapter 2 Identifying HAIs in NHSN).
Comments	• Report infections following circumcision in newborns as SST-CIRC. • If patient meets USI criteria and they also meet UTI criteria, report UTI only, unless the USI is a surgical site organ/space infection, in which case, only USI should be reported. • For NHSN reporting purposes, Urinary System Infection (USI) cannot be catheter associated, therefore, USI will only present as specific event type if urinary catheter status is marked “Neither”.

Figure 3: Identifying SUTI and ABUTI Flowchart



Apêndice 2 - Formulário de extração de dados utilizado no estudo.

Protocolo de pesquisa: “Infecções bacterianas do trato urinário em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu entre 2012 e 2014.”

Nome do pesquisador avaliador: _____
Inclusão no projeto: Sim () Não ()
Critérios de exclusão: Não se aplica () Idade < 15 anos ()
Transplante não exclusivamente renal () Acompanhamento irregular ou perda de seguimento antes de um ano após o transplante () Outro () Especifique _____
Observações: _____

1) Identificação:

- a) Número do paciente no estudo: _____
- b) Nome completo: _____
- c) N° do prontuário HCFMB: _____
- d) Idade (anos) na data do transplante: _____
- e) Sexo: M () F ()
- f) Cor/raça/etnia: Branca () Preta () Parda () Amarela () Indígena ()

2) Dados do receptor na data do transplante:

- a) Etiologia da DRC: Glomerulonefrite () HAS () DM () Doença policística () Má formação do aparelho urinário () Desconhecida () Outras ().
Especifique _____
- b) Paciente em diálise?: Sim () Não ()
- c) Tipo de diálise: Hemodiálise () Peritoneal () Não se aplica ()
- d) Tempo de diálise contínua (anos): _____
- e) N° de transplantes renais prévios: _____
- f) Comorbidades e risco imunológico pré-transplante:
 - a. % de anticorpos contra o painel (% PRA): _____
 - b. HAS: Sim () Não () Nada consta ()
 - c. Infecção pelo HIV: Sim () Não ()
 - d. PCR – VHC reagente: Sim () Não ()
 - e. AgHBs reagente: Sim () Não ()
 - f. Diabetes melito tipo I ou II: Sim () Não ()
 - g. Tabagismo atual: Sim () Não () Nada consta ()
 - h. Tabagismo prévio: Sim () Não () Nada consta ()
 - i. Doença cardiovascular pré-transplante: Sim () Não () Nada consta (). Especifique: Doença arterial coronária () AVE () Cardiopatia hipertensiva () Doença arterial periférica () Trombose venosa () aneurisma de aorta () Valvulopatia () ICC () Cardiopatia reumática () Outras () _____
- j. Internação em enfermaria geral nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- k. Internação em UTI nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- l. ITU nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- m. Uso de antimicrobianos nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- n. Uso de antimicrobianos no momento do transplante: Sim () Não () Nada consta ()
- o. Colonização por bactérias MDR no momento do transplante: Sim () Não () Nada consta ()
- p. Sinais de infecção ativa no pré-TxR imediato: Sim () Não () Nada consta ()
- q. Uso de imunossupressores no pré-TxR imediato: Sim () Não () Nada consta ()
- r. Estado sorológico CMV: IgG reator Sim () Não () IgM reator Sim () Não ()
- s. Hiperplasia Prostática Benigna – HPB: Sim () Não () Nada consta ()

t. Alterações anatômicas ou outras obstruções de vias urinárias: Sim () Não () Nada consta ()

u. Calculose renal e/ou de vias urinárias: Sim () Não () Nada consta ()

v. Peso (kg): _____ Estatura (m): _____ IMC (kg/m²): _____

w. Outras comorbidades: Sim () Não () Especifique: _____

3) Dados do transplante renal:

a. Data do transplante: ____/____/____

b. Tempo de isquemia fria (horas): _____

c. Tempo total de transplante (horas): _____

d. Adaptação/complicação no *back table*: Arterial Sim () Não () Venosa Sim () Não () Ureteral Sim () Não () Outras Sim () Não () Especifique: _____

e. Complicações do intraoperatório: Hemorragia Sim () Não (). Quantidade Não se aplica () Grande () Média () Pequena (). Uso de próteses: Sim () Não (). Outras complicações Sim () Não ()

Especifique: _____

f. Profilaxia cirúrgica: Cefazolina 24h () Outra () Especifique antimicrobiano e tempo de uso: _____

4) Dados do doador:

a. Vivo () Falecido ()

b. Causa óbito: _____

c. Compatibilidade ABO: Sim () Não ()

d. N° de *mismatch* de HLA: _____

e. Critério expandido: Sim () Não ()

f. Estado sorológico CMV: IgG reator Sim () Não () IgM reator Sim () Não ()

g. Creatinina sérica: Inicial _____ Final _____

h. Tempo de UTI (dias): _____

i. Uso de antimicrobianos: Sim () Não (). Especifique quais foram utilizados durante internação: _____

j. Cultura de urina positiva: Sim () Não () Não se aplica () Nada consta (). Especifique o germe e resistência: _____

k. Hemocultura positiva: Sim () Não () Nada consta (). Especifique o germe e resistência: _____

l. Colonização por germe MDR: Sim () Não () Nada consta (). Especifique o germe e resistência: _____

m. Outras comorbidades: Sim () Não (). Especifique: _____

5) Imunossupressão introduzida:

a. Indução: ATG () Dose/kg total _____. Anti-CD25 () Especifique qual _____

Sem indução () Outro () Especifique: _____

b. Manutenção: FK+EVE+PDN () FK+MMF+PDN () FK+SIR+PDN () Outro () Especifique:

6) Dados e evolução do transplante até o desfecho final (desfecho final = período de um ano após transplante, primeira ITUB, perda do enxerto ou óbito):

a. Óbito: Sim () Não (). Data do óbito: Não se aplica () Data ___/___/___ Tempo até óbito após o transplante (meses)___

b. Perda do enxerto: Sim () Não (). Tempo após o transplante (dias)___ Motivo: _____

c. Infecções do Trato Urinário Bacterianas (ITUB) no primeiro ano após transplante (ITUB sintomáticas ou assintomáticas até 2º mês e ITUB sintomáticas do 3º ao 12º mês): Sim () Não (). Data da ITUB: ___/___/___ Tempo após o transplante (dias)___

d. Data do desfecho final: ___/___/___ Tempo após o transplante (dias)___

e. Ocorrência de FRE/DGF: Sim () Não (). Tempo de FRE/DGF (dias)___

f. Períodos de diálise após o transplante (incluindo FRE/DGF): Sim () Não () Especifique:

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: HD () DP ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: HD () DP ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: HD () DP ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: HD () DP ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: HD () DP ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: HD () DP ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: HD () DP ()

Tempo total de diálise (dias):___

Tempo total de HD (dias):___

Tempo total de DP (dias):___

g. Tempo de uso de cateter duplo J (dias):___

h. Períodos de uso de sonda vesical/nefrosonomia:

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: SVD () SVA ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: SVD () SVA ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: SVD () SVA ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: SVD () SVA ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: SVD () SVA ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: SVD () SVA ()

___/___/___ a ___/___/___ Tipo: SVD () SVA ()

Tempo total de SVD (dias):___

Tempo total de SVA (dias):___

i. Tempo da internação inicial (dias):___

j. Períodos de reinternação após primeira alta: Sim () Não () Especifique:

___/___/___ a ___/___/___ Local: UTI () Enfermaria comum ()

___/___/___ a ___/___/___ Local: UTI () Enfermaria comum ()

___/___/___ a ___/___/___ Local: UTI () Enfermaria comum ()

___/___/___ a ___/___/___ Local: UTI () Enfermaria comum ()

___/___/___ a ___/___/___ Local: UTI () Enfermaria comum ()

___/___/___ a ___/___/___ Local: UTI () Enfermaria comum ()

___/___/___ a ___/___/___ Local: UTI () Enfermaria comum ()

Tempo total de reinternação (dias):___

Tempo total de reinternação em UTI (dias):___

Tempo total de reinternação em enfermaria comum (dias):___

k. Complicações do sítio cirúrgico: Infecção Sim () Não (). Outras complicações de sítio cirúrgico Sim () Não (). Necessidade de reabordagem cirúrgica Sim () Não ().

Especifique: _____

l. Profilaxia antimicrobiana: Sulfametoxazol/trimetoprim: Sim () Não (). Tempo de uso (meses):___

m. Outras profilaxias: Sim () Não (). Especifique: _____

- n. Períodos de uso de antimicrobianos (não profiláticos): Sim () Não () Especifique:

__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____

Tempo total de antimicrobianos (dias): ____

- o. Períodos de colonização por bactéria MDR: Sim () Não () Especifique:

__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____
__/__/__	a	__/__/__	Agente: _____

- p. Complicações infecciosas (não de sítio cirúrgico): CMV síndrome Sim () Não () CMV doença Sim () Não (). Outras Sim () Não () Especifique:

__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____
__/__/__	Complicação: _____

Número total de complicações: ____

- q. Rejeições agudas: Sim () Não () Especifique:

__/__/__	Tipo: Celular () Humoral () Mista ()
__/__/__	Tipo: Celular () Humoral () Mista ()
__/__/__	Tipo: Celular () Humoral () Mista ()
__/__/__	Tipo: Celular () Humoral () Mista ()
__/__/__	Tipo: Celular () Humoral () Mista ()
__/__/__	Tipo: Celular () Humoral () Mista ()

- r. Intensificação da IS: Sim () Não () Especifique:

____/____/____ Tipo: SMD () ATG () Outra () _____
 ____/____/____ Tipo: SMD () ATG () Outra () _____
 ____/____/____ Tipo: SMD () ATG () Outra () _____
 ____/____/____ Tipo: SMD () ATG () Outra () _____
 ____/____/____ Tipo: SMD () ATG () Outra () _____
 ____/____/____ Tipo: SMD () ATG () Outra () _____
 ____/____/____ Tipo: SMD () ATG () Outra () _____

- s. Houve troca do esquema de manutenção da IS: Sim () Não ().
 Data da troca ____/____/____ Novo esquema: FK+EVE+PDN () FK+MMF+PDN ()
 FK+SIR+PDN () Outro () Especifique: _____
 Data da troca ____/____/____ Novo esquema: FK+EVE+PDN () FK+MMF+PDN ()
 FK+SIR+PDN () Outro () Especifique: _____
 Data da troca ____/____/____ Novo esquema: FK+EVE+PDN () FK+MMF+PDN ()
 FK+SIR+PDN () Outro () Especifique: _____
 Número total de trocas de esquemas: ____
- t. Creatinina sérica 12 meses após o transplante ou no óbito: ____mg/dL () Em diálise.
- u. Clearance de creatinina estimado 12 meses após o transplante ou no óbito: (MDRD): ____
 mL/min () Em diálise.

7) Dados do primeira ITUB: Não aplicável ()

- a. Data da ITUB: ____/____/____. Tempo após o transplante (dias) ____.
- b. Classificação da ITUB: ITU sintomática () Bacteriúria assintomática até 2° mês após transplante () Infecção bacteriana do sistema urinário ().
- c. Bactéria(s) isolada(s):
Bactéria 1: *Eschericia coli* () *Klebsiella pneumoniae* () *Proteus mirabilis* () *Enterobacter cloacae* () *Enterococcus faecalis* () *Enterococcus faecium* () *Serratia marcescens* () *Morganella morganii* () *Acinetobacter baumannii* () *Pseudomonas aeruginosa* () *Staphylococcus aureus* () ESBL+ () KPC () Outra(s) ().
 Especifique _____

Bactéria MDR: Sim () Não ().

Perfil de sensibilidade:

Antibiótico	Sens	Antibiótico	Sens
Ácido nalidíxico		Gentamicina	
Amicacina		Imipenem	
Amoxicilina-clavulanato		Meropenem	
Ampicilina		Nitrofurantoína	
Cefalotina		Norfloxacina	
Cefepime		Piperacilina-tazobactam	
Cefoxitina		SMX-TMP	
Ceftazidima		Tigeciclina	
Ceftriaxona		Estreptomicina	
Cefuroxima		Linezolida	
Ciprofloxacina		Penicilina G	
Colistina		Teicoplanina	
Ertapenem		Vancomicina	

Bactéria 2: Não se aplica () *Eschericia coli* () *Klebsiella pneumoniae* () *Proteus mirabilis* () *Enterobacter cloacae* () *Enterococcus faecalis* () *Enterococcus faecium* () *Serratia marcescens* () *Morganella morganii* () *Acinetobacter baumannii* () *Pseudomonas aeruginosa* () *Staphylococcus aureus* () ESBL+ () KPC () Outra(s) ().
 Especifique _____

Bactéria MDR: Sim () Não ().

Perfil de sensibilidade:

Antibiótico	Sens	Resist	Antibiótico	Sens	Resist
Ácido nalidíxico			Gentamicina		
Amicacina			Imipenem		
Amoxicilina-clavulanato			Meropenem		
Ampicilina			Nitrofurantoína		
Cefalotina			Norfloxacina		
Cefepime			Piperacilina-tazobactam		
Cefoxitina			SMX-TMP		
Ceftazidima			Tigeciclina		
Ceftriaxona			Estreptomicina		
Cefuroxima			Linezolida		
Ciprofloxacina			Penicilina G		
Colistina			Teicoplanina		
Ertapenem			Vancomicina		

- d. Sintomatologia da ITUB: Assintomática () Febre () Disúria () Polaciúria () Urgência miccional () Incontinência urinária () Dor no enxerto () Hipotensão () Choque séptico () Piúria macroscópica () Diarreia () Outra (). Especifique _____

- e. Alterações laboratoriais:

Creatinina sérica: ____mg/dL. Creatinina sérica pré-ITUB: ____mg/dL. Diferença de creatinina sérica: ____mg/dL.

Clearance de creatinina estimado: (MDRD): ____ mL/min () Em diálise. Clearance de creatinina estimado pré-ITUB: (MDRD): ____ mL/min. Diferença de clearance de creatinina estimado: (MDRD): ____ mL/min.

Leucócitos sangue periférico: ____ /mm³.

Leucocitúria: ____ /mm³ Nitrito positivo () Leucócito esterase positiva () Hematúria () Proteinúria ().

- 8) Dados de ITUB assintomáticas (ITUBA) não tratadas antes do desfecho final: Não aplicável ()

- a. Data da 1ª ITUBA: ____/____/____. Tempo após o transplante (dias) _____. Tempo antes da 1ª ITUB (dias) ____.

- b. Bactéria(s) isolada(s):

Bactéria 1: *Escherichia coli* () *Klebsiella pneumoniae* () *Proteus mirabilis* () *Enterobacter cloacae* () *Enterococcus faecalis* () *Enterococcus faecium* () *Serratia marcescens* () *Morganella morganii* () *Acinetobacter baumannii* () *Pseudomonas aeruginosa* () *Staphylococcus aureus* () ESBL+ () KPC () Outra(s) ().

Especifique _____

Bactéria MDR: Sim () Não ().

Perfil de sensibilidade:

Antibiótico	Sens	Antibiótico	Sens
Ácido nalidíxico		Gentamicina	
Amicacina		Imipenem	
Amoxicilina-clavulanato		Meropenem	
Ampicilina		Nitrofurantoína	
Cefalotina		Norfloxacina	
Cefepime		Piperacilina-tazobactam	
Cefoxitina		SMX-TMP	
Ceftazidima		Tigeciclina	
Ceftriaxona		Estreptomicina	
Cefuroxima		Linezolida	
Ciprofloxacina		Penicilina G	

Colistina		Teicoplanina	
Ertapenem		Vancomicina	

Bactéria 2: Não se aplica () *Eschericia coli* () *Klebsiella pneumoniae* () *Proteus mirabilis* () *Enterobacter cloacae* () *Enterococcus faecalis* () *Enterococcus faecium* () *Serratia marcescens* () *Morganella morganii* () *Acinetobacter baumannii* () *Pseudomonas aeruginosa* () *Staphylococcus aureus* () ESBL+ () KPC () Outra(s) ().
Especifique _____

Bactéria MDR: Sim () Não ().

Perfil de sensibilidade:

Antibiótico	Sens	Resist	Antibiótico	Sens	Resist
Ácido nalidíxico			Gentamicina		
Amicacina			Imipenem		
Amoxicilina-clavulanato			Meropenem		
Ampicilina			Nitrofurantoína		
Cefalotina			Norfloxacina		
Cefepime			Piperacilina-tazobactam		
Cefoxitina			SMX-TMP		
Ceftazidima			Tigeciclina		
Ceftriaxona			Estreptomicina		
Cefuroxima			Linezolida		
Ciprofloxacina			Penicilina G		
Colistina			Teicoplanina		
Ertapenem			Vancomicina		

c. Data da 2ª ITUBA: ____/____/____. Tempo após o transplante (dias)____. Tempo antes da 1ª ITUB (dias)____.

d. Bactéria(s) isolada(s):

Bactéria 1: *Eschericia coli* () *Klebsiella pneumoniae* () *Proteus mirabilis* () *Enterobacter cloacae* () *Enterococcus faecalis* () *Enterococcus faecium* () *Serratia marcescens* () *Morganella morganii* () *Acinetobacter baumannii* () *Pseudomonas aeruginosa* () *Staphylococcus aureus* () ESBL+ () KPC () Outra(s) ().
Especifique _____

Bactéria MDR: Sim () Não ().

Perfil de sensibilidade:

Antibiótico	Sens	Antibiótico	Sens
Ácido nalidíxico		Gentamicina	
Amicacina		Imipenem	
Amoxicilina-clavulanato		Meropenem	
Ampicilina		Nitrofurantoína	
Cefalotina		Norfloxacina	
Cefepime		Piperacilina-tazobactam	
Cefoxitina		SMX-TMP	
Ceftazidima		Tigeciclina	
Ceftriaxona		Estreptomicina	
Cefuroxima		Linezolida	
Ciprofloxacina		Penicilina G	
Colistina		Teicoplanina	
Ertapenem		Vancomicina	

Bactéria 2: Não se aplica () *Eschericia coli* () *Klebsiella pneumoniae* () *Proteus mirabilis* () *Enterobacter cloacae* () *Enterococcus faecalis* () *Enterococcus faecium* () *Serratia marcescens*

() *Morganella morganii* () *Acinetobacter baumannii* () *Pseudomonas aeruginosa* ()
Staphylococcus aureus () ESBL+ () KPC () Outra(s) ().

Especifique _____

Bactéria MDR: Sim () Não ().

Perfil de sensibilidade:

Antibiótico	Sens	Resist	Antibiótico	Sens	Resist
Ácido nalidíxico			Gentamicina		
Amicacina			Imipenem		
Amoxicilina-clavulanato			Meropenem		
Ampicilina			Nitrofurantoína		
Cefalotina			Norfloxacina		
Cefepime			Piperacilina-tazobactam		
Cefoxitina			SMX-TMP		
Ceftazidima			Tigeciclina		
Ceftriaxona			Estreptomicina		
Cefuroxima			Linezolida		
Ciprofloxacina			Penicilina G		
Colistina			Teicoplanina		
Ertapenem			Vancomicina		

e. Fatores de risco associados à 1ª ITUB:

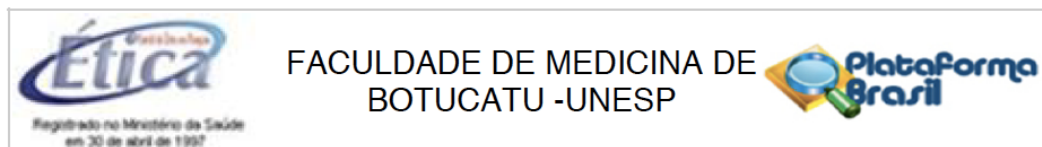
- Uso de antimicrobianos (fora SMX-TMP profilático) nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Uso de profilaxia com SMX/TMP profilático nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Colonização por bactérias MDR nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Internação em UTI nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Internação em enfermaria nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Procedimentos diagnósticos/terapêuticos urológicos nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- ITUBA nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Uso de SVD nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Uso de SVA nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Díalise nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Uso de cateter duplo J nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Uso de stent ureteral nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Infecção em outro sítio no momento da ITUB: Sim () Não () Nada consta ()
- Uso de CVC no momento da ITUB: Sim () Não () Nada consta ()
- DM I ou II no momento da ITUB: Sim () Não () Nada consta ()
- Alteração anatômica/bexiga neurogênica no momento da ITUB: Sim () Não () Nada consta ()
- Nefrostomia no momento da ITUB: Sim () Não () Nada consta ()
- Fatores obstrutivos/HPB no momento da ITUB: Sim () Não () Nada consta ()
- Rejeição aguda nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Intensificação da IS nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Esquema de manutenção da IS em uso: FK+EVE+PDN () FK+MMF+PDN () FK+SIR+PDN () Outro () Especifique: _____
- Reativação/doença por CMV nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()
- Outras complicações infecciosas (exceto CMV) nos últimos 3 meses: Sim () Não () Nada consta ()

f. Tratamento antimicrobiano da 1ª ITUB:

- Tratamento instituído: Sim () Não () Nada consta ()
- Esquema antimicrobiano: Não aplicável (). Especifique (Nome e via): _____

- c. Tempo de tratamento (dias)____
- g. Desfechos associados à 1ª ITUB:
 - a. Cura clínica: Sim () Não () Nada consta ()
 - b. Negativação da cultura de controle: Sim () Não () Nada consta ()

Apêndice 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Infecções bacterianas do trato urinário em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu entre 2012 e 2014.

Pesquisador: Tassiana Rodrigues dos Santos Galvão

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51311915.5.0000.5411

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.358.542

Apresentação do Projeto:

O estudo será realizado com os pacientes que foram submetidos ao transplante renal no HC-Botucatu.

Será realizado um levantamento junto aos registros do Serviço de Transplantes do HC-Botucatu para identificar todos os pacientes submetidos ao transplante renal entre os meses de junho de 2012 e junho de 2014. Esta data limite se faz necessária frente ao período de acompanhamento de um ano após o transplante. A seguir, serão verificados quais destes pacientes preencherão os critérios de inclusão e exclusão.

Tamanho da amostra estimada de 200 pacientes.

Critérios de inclusão: pacientes com pelo menos 15 anos de idade, sem ITU no momento do TxR, que tenham permanecido em acompanhamento regular no Serviço de Transplante Renal durante o primeiro ano após o TxR ou até o óbito.

Critérios de exclusão: transplantes que não sejam exclusivamente renais.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

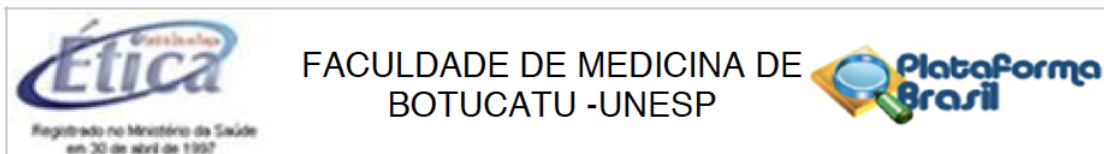
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.358.542

Os dados necessários para a realização do projeto de pesquisa deverão ser extraídos do Sistema de Prontuário Eletrônico, administrado pelo Centro de Informática Médica do HCBotucatu.

Estes dados serão levantados pelos autores do projeto e inseridos em planilha eletrônica específica. A data da ITUB será considerada como na qual a cultura positiva foi coletada. As ITUB serão classificadas em ITU sintomática (ITUS), bacteriúria assintomática (BA) e infecção bacteriana do sistema urinário (ISU)¹⁸. ITUBMR será definida como ITU cujos agentes etiológicos sejam enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos, *Acinetobacter baumannii* sensíveis somente à polimixina B e/ou tigeciclina, *Pseudomonas aeruginosa* sensível apenas à polimixina B, bactérias produtoras de ESBL e enterococos resistentes à vancomicina.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Gerais: Estudar as ITU causadas por bactérias (ITUB) em pacientes submetidos ao transplante renal no Hospital das Clínicas de Botucatu (HC-Botucatu) entre julho de 2012 e julho de 2014.

Objetivos específicos:

1. Verificar a incidência de ITUB (Infecção Bacteriana do Trato Urinário) no primeiro ano após a realização do transplante renal, dentro do período estudado. Identificar o período de ocorrência de ITUB pós-transplante, os agentes etiológicos e padrões de resistência mais comuns, assim como seus fatores de risco, mortalidade e sobrevida do enxerto.
2. Determinar a incidência, a etiologia e o padrão de resistência de ITU causadas por bactérias multirresistentes, assim como o período de ocorrência pós-transplante, fatores de risco, mortalidade e sobrevida do enxerto.
3. Estudar, mais especificamente, a incidência e a etiologia e o padrão de resistência de ITU causadas por bactérias produtoras de ESBL, assim como o período de ocorrência

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

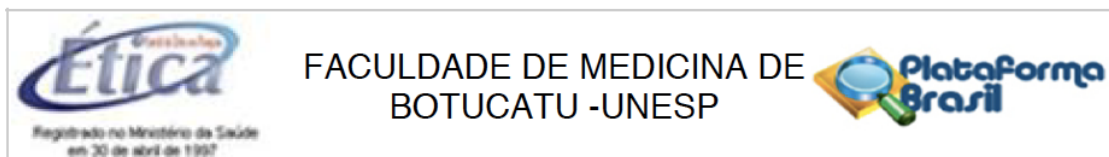
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.358.542

pós-transplante, fatores de risco, mortalidade e sobrevida do enxerto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: Os riscos serão mínimos, relacionados à confidencialidade dos dados obtidos. Porém, os autores do projeto garantem essa condição.

BENEFÍCIOS: Identificar a incidência de ITUB, o perfil microbiológico envolvido, o padrão de resistência, os fatores de risco, assim como a sua influência sobre o funcionamento do enxerto e sobre a mortalidade dos pacientes submetidos ao TxR.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem fundamentação científica. Trata-se de estudo observacional retrospectivo. O pesquisador informa que haverá financiamento próprio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foi solicitada a dispensa de Aplicação do TCLE e TALE por motivo de ser estudo observacional retrospectivo, e que haverá extrema dificuldade em se contatar todos os pacientes transplantados durante o período proposto no projeto.

Recomendações:

Solicito que ao final da execução do estudo em questão seja apresentado ao CEP o respectivo Relatório Final de Atividades, o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil através de "NOTIFICAÇÃO".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação do presente estudo sem necessidade de envio à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 07/12/2015, sem necessidade de envio à CONEP.

Lembramos que ao final da execução do projeto, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades".

Essa documentação deve ser enviada via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO"

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

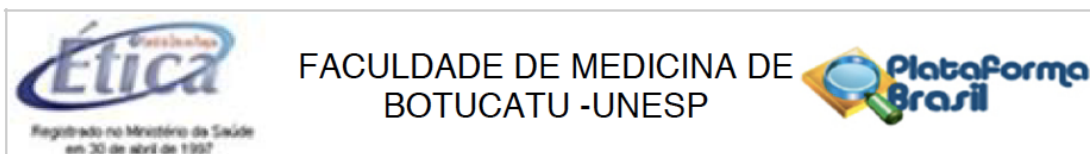
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.358.542

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_589294.pdf	26/11/2015 08:14:40		Aceito
Outros	Motivodoatraso.pdf	26/11/2015 08:13:33	Tassiana Rodrigues dos Santos Galvao	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	itutxhcunesp.pdf	25/11/2015 16:50:23	Tassiana Rodrigues dos Santos Galvao	Aceito
Outros	ACEITEEE.pdf	22/11/2015 13:25:16	Tassiana Rodrigues dos Santos Galvao	Aceito
Folha de Rosto	ROSTO.pdf	22/11/2015 13:24:23	Tassiana Rodrigues dos Santos Galvao	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 09 de Dezembro de 2015

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br