

Infecções em 100 Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco

David Everson Uip, Vicente Amato Neto, Tânia Mara Varejão Strabelli, Edimar Alcides Bocchi, Alfredo I. Fiorelli, Noedir Stolf, Adib D. Jatene, Giovani Bellotti, Fulvio Pileggi

São Paulo, SP

Objetivo – Analisar, prospectivamente, ocorrências, agentes etiológicos, aspectos clínicos e taxas de óbitos referentes às infecções diagnosticadas em pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Métodos – Foram considerados os processos infecciosos diagnosticados em 100 doentes, observados consecutivamente, após transplante cardíaco. O período de seguimento variou de 3 a 90 (média $25,38 \pm 25,97$) meses. O reconhecimento da natureza dessas complicações levou em conta critérios usados no Serviço de Epidemiologia e Desenvolvimento de Qualidade do INCOR, tendo como bases as definições estipuladas pelos Centers for Disease Control, incluindo as variáveis: infecções por paciente-período, agentes etiológicos e respectivas topografias, feições clínicas, métodos utilizados para realização dos diagnósticos, correlações entre acontecimentos de caráter infeccioso e episódios de rejeição, com avaliação das causas de óbitos e taxas de sobrevivência.

Resultados – As infecções bacterianas foram as mais freqüentes (56,3%), seguidas das viroses (19,6%); micoses (18%); protozooses (6,1%). As infecções motivaram 25% dos óbitos.

Conclusão – O número de infecções pôde ser considerado expressivo. Contudo, o conjunto de óbitos manteve coerência com os índices médios da literatura.

Palavras-chave: transplante cardíaco, infecções, óbitos

Infections in 100 Cardiac Transplant Patients

Purpose – A prospective study of infective agents in diagnosed infections and deaths by specific agents in cardiac transplant patients.

Methods – Infections occurring in a series of 100 consecutive cardiac transplant patients after transplantation with definite infectious diagnosis were studied; follow-up after transplantation was 3 to 90 (medium 25.38 ± 25.97) months. Diagnostic criteria for defining infections were those used in the Epidemiology and Quality Control Division of the INCOR, that are the same published by the Centers for Disease Control. The following parameters were analysed: infections/patient/time, causes of infection and organs infected, clinical presentation and clinical aspects of infections, methods used for the infective diagnosis and relationship between rejection episodes and infection. Death caused by infections and survival rates per infection were also studied.

Results – Bacterial infections were more frequent (56.3% of all infections), followed by viral infections (19.6%), fungal infections (18%) and protozoal infections (6.1%). Of all deaths after transplantation, 25% were caused by infections.

Conclusion – Infections are an important cause of mortality and morbidity in this patient population; our data are in accordance to the other reported series.

Key-words: cardiac transplantation, infections, deaths

Arq Bras Cardiol, volume 64 (nº 6), 537-540, 1995

O primeiro transplante cardíaco humano realizado com sucesso há mais de 25 anos inaugurou uma era de avanços e realizações no tratamento de acometidos por cardiomiopatia terminal¹.

A despeito do aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, do melhor conhecimento dos fenômenos imunitários, do emprego de novos medicamentos terapêuticos e profiláticos, da aplicação de excepcionais recursos diagnósticos e da integração multidisciplinar das equipes, a infecção permanece como uma das principais causas de morbidade

e letalidade, especialmente nos primeiros meses que sucedem o transplante cardíaco^{2,3}.

A freqüência e a intensidade do processo infeccioso estão diretamente relacionadas ao grau de imunodepressão necessário para prevenir ou tratar os episódios de rejeição. Agentes infecciosos podem ser transmitidos ao receptor pelo órgão do doador, através de transfusão de sangue e seus derivados ou por situações próprias do ambiente hospitalar, comuns às outras cirurgias cardiovasculares. Por outro lado, em indivíduos imunodeprimidos são também de grande relevância a participação de flora endógena e a reativação de infecções latentes, previamente adquiridas⁴.

O objetivo deste estudo é analisar as ocorrências, os agentes etiológicos, os aspectos clínicos e as taxas de óbitos referentes às infecções diagnosticadas em grupo de pacientes submetidos a transplante cardíaco.

Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: David Everson Uip - Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 255 - CEP 05403-900 São Paulo, SP

Recebido para publicação em 29/11/94

Aceito em 6/3/95

Métodos

Foram analisados, prospectivamente, processos infecciosos diagnosticados em 100 pacientes consecutivos, submetidos a transplante cardíaco no INCOR, no período março/1985 a setembro/1992.

A etapa de seguimento variou de 3 a 90, (média de $25,38 \pm 25,97$) meses. Oitenta e três (83%) doentes eram do sexo masculino e a idade variou de 3 a 66 (média $44,16 \pm 12,50$) anos. As etiologias das cardiopatias que motivaram a realização do transplante foram: idiopática - 47 (47%); isquêmica - 34 (34%); doença de Chagas - 13 (13%); valvar - 6 (6%).

Procederam-se, nos doadores, exames sorológicos para a síndrome da imunodeficiência adquirida, para doença de Chagas e vírus B da hepatite. Nos receptores, ocorreram exames laboratoriais previstos em protocolos, nas fases pré e pós-transplante cardíaco.

A antibioticoprofilaxia variou em função da rotina adotada, correspondendo a dois esquemas: pacientes de números 1 a 73 - cefoxitina (adulto: 2,0g; criança: 25mg/kg/dose) e oxacilina (adulto: 2,0g; criança: 25mg/kg/dose), por via venosa, a cada 6h, iniciada na indução anestésica e complementação em 8 doses; pacientes de números 74 a 100: cefuroxima (adulto: 1,5g; criança: 25mg/kg/dose), por via venosa, a cada 12h, iniciada na indução anestésica e complementação em 5 doses.

Não houve inclusão de medicamentos antifúngicos e antivirais, de uso tópico ou sistêmico, no esquema profilático. Os protocolos de imunodepressão utilizados sofreram alterações segundo a experiência adquirida e de acordo com as tendências dos centros que realizam transplante cardíaco em todo o mundo.

Corticosteróides foram administrados a todos os pacientes. O emprego da metilprednisolona começou após o desclameamento da aorta, na dose de 10-14mg/kg/dia, por via venosa e durante 3 dias; a manutenção teve lugar por meio da prednisona, em quantidades decrescentes, até atingir 0,1 a 0,2mg/kg/dia.

A azatioprina passou a fazer parte do esquema de imunodepressão rotineira do caso de número 11, na dose de 1,5 a 2,0mg/kg/dia. Nos 10 primeiros doentes só passou a ser utilizada depois do 2º episódio de rejeição, quando a necessidade da introdução de um 3º fármaco ficou evidente.

A ciclosporina, usada em todos, teve seu nível reduzido a cada novo protocolo. Os casos de números 1 a 10 receberam dose de 15mg/kg/dia, pela via oral, nos três primeiros meses e, a seguir, 6mg/kg/dia. A conduta atual prevê aplicação da posologia inicial de 6mg/kg/dia, individualmente ajustada para manter o teor sérico entre 200 e 300mg/ml. Após 90 dias, a dosagem é diminuída para 3 a 5mg/kg/dia, acertada para que o nível sérico permaneça entre 100 e 200mg/ml e, após 6 meses, entre 100 a 150mg/ml.

Em 34(34%) pacientes adicionou-se globulina antilinfocítica profilaticamente, por via venosa, na dose

de 10 a 15mg/kg/dia, nos primeiros 7 a 14 dias após o transplante.

Para os episódios de rejeição ocorridos nos três primeiros meses após a realização do transplante cardíaco ou quando do reconhecimento de disfunção ventricular, utilizou-se metilprednisolona na dose de 1,0g por dia, pela via venosa, durante 3 dias. Nas demais situações, aumentou-se a dose de prednisona para 1mg/kg/dia, pela via oral, durante 7 dias e, a seguir, a dosagem ficou diminuída até alcançar os níveis habituais de manutenção.

O diagnóstico da maioria das infecções obedeceu os critérios do Serviço de Epidemiologia e Desenvolvimento de Qualidade do INCOR, que se baseou nas definições estabelecidas pelos *Centers for Disease Control*⁵.

As variáveis consideradas incluíram: incidência de infecção por paciente-período; agentes etiológicos e respectivas topografias; apresentação clínica; métodos de diagnósticos; correlação entre processos infecciosos e episódios de rejeição; causas de óbito e taxas de sobrevivência.

Os dados foram analisados descritivamente através do cálculo de médias, desvios padrão para variáveis quantitativas e frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas. Construíram-se curvas atuariais livres das diversas afecções pelo método de Kaplan-Meier⁶. No caso de comparação de curvas, empregou-se o teste *log-rank*.

Resultados

As medianas dos processos infecciosos e dos episódios de rejeição tratados, obtidas após a realização do transplante cardíaco foram, respectivamente, dois e um.

As etiologias das infecções diagnosticadas estão na figura 1 e as infecções bacterianas na figura 2.

Foram diagnosticadas ainda: gastroenterocolite (6); sinusite (4); infecções de pericárdio (2), de pleura (2), de loja de marcapasso (2), de uretra (2) e de vesícula biliar (1); otite média (1).

Na figura 3 particularizamos as doenças causadas por vírus. Especificamos as 47 infecções fúngicas e as respectivas topografias na tabela I.

Das infecções devidas a protozoários destacaram-se a toxoplasmose e a doença de Chagas (fig. 4).

As figuras 5 e 6 detalham os óbitos por infecção, segundo o período e a causa da morte de natureza infecciosa.

A porcentagem de óbitos por infecção correspondeu a 25% (13/52) ou 13% (13/100) na somatória geral dos transplantes cardíacos realizados. Ressalte-se que dos 52 pacientes que evoluíram para óbito, em 46 (88,46%) procedeu-se às necropsias.

Entre os pacientes que contraíram pelo menos um tipo de infecção a probabilidade de sobrevivência predita, em 6, 12 a 18 meses, respectivamente, foi de 75,95%, 68,06% e 65,16%. Quanto aos que não adquiriram infecção, essas probabilidades situaram-se em 47,62%, 41,67% e 27,78%, o que indica mais mortes no grupo dos sem infecção.

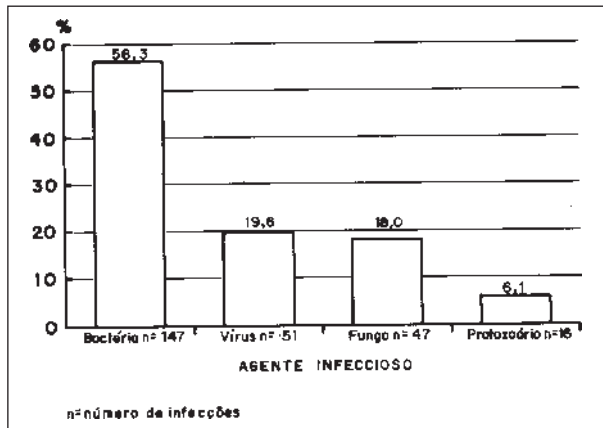


Fig. 1 - Infecções após transplante cardíaco, segundo o tipo de agente etiológico.

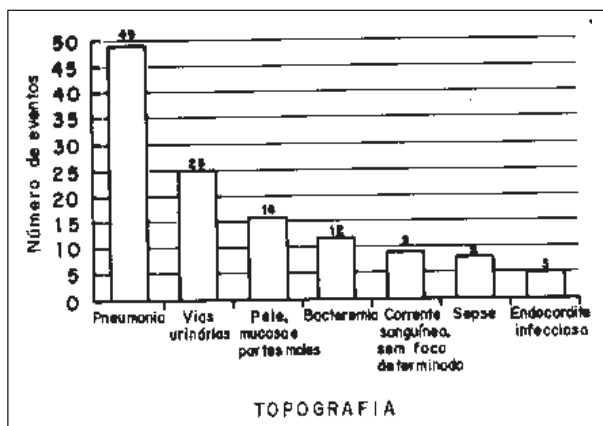


Fig. 2 - Infecções causadas por bactérias.

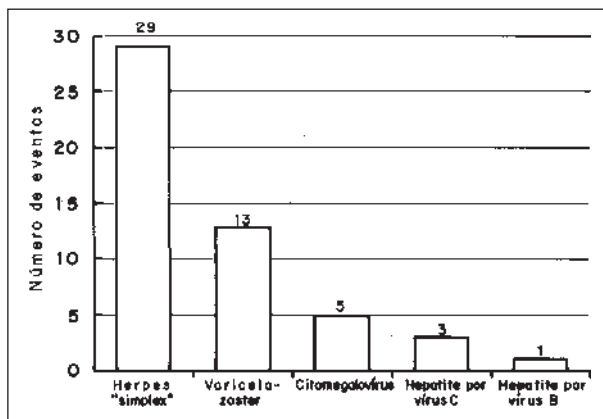


Fig. 3 - Infecções causadas por vírus.

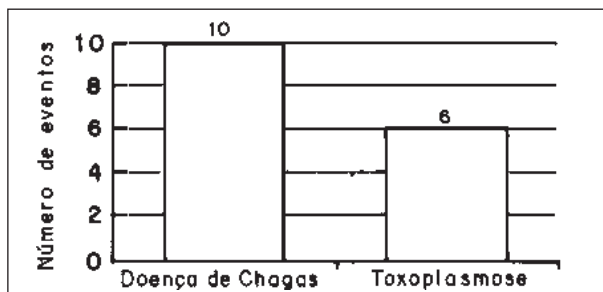


Fig. 4 - Infecções causadas por protozoários.

Agente	Topografia	Nº de episódios
<i>C. albicans</i>	cavidade oral	28
<i>C. albicans</i>	esôfago	5
<i>C. albicans</i>	trato urinário	3
<i>C. tropicalis</i>	endocárdio	1
<i>C. albicans</i>	pulmão	1
<i>C. albicans</i>	trato genital	1
<i>Aspergillus sp.</i>	sistêmica	1
<i>P. carinii</i>	pulmão	1
<i>Acremonium sp.</i>	pele	3
<i>H. capsulatum</i>	pulmão	1
<i>Candida sp. e Aspergillus sp.</i>	pulmão	1
<i>Candida sp. e Aspergillus sp.</i>	sistêmica	1

C.: Candida; P.: Pneumocystis; H.: Histoplasma

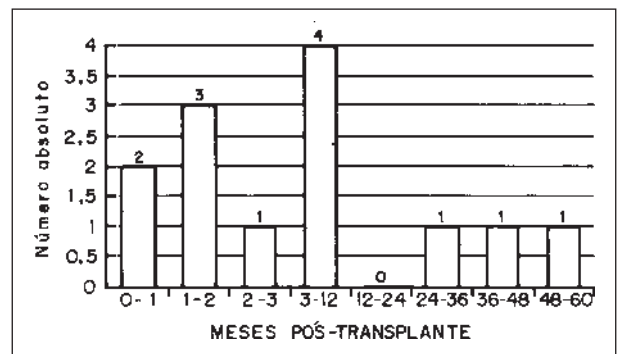


Fig. 5 - Óbitos por infecção, segundo o período pós-transplante cardíaco.

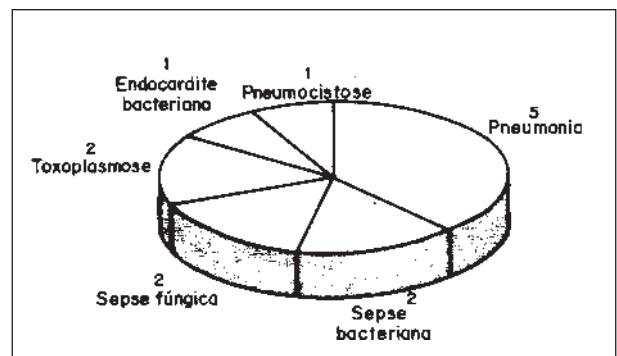


Fig. 6 - Óbitos, segundo a causa da morte de natureza infecciosa.

Através do teste "log-rank", observou-se diferença estatisticamente significativa entre as duas curvas atuariais ($p=0,0005$).

Discussão

Os índices de infecção observados por equipes que realizam transplante cardíaco oscilam entre 60% e valores superiores a 75%, figurando essa modalidade de complicação como uma das principais causas de morbidade, com responsabilidade por mais de 20% de todos os óbitos^{4,7-11}.

Uma análise de ampla casuística, derivada de

transplantes praticados em várias instituições, preocupou-se só com as infecções mais graves, identificadas nos 12 meses seguintes à cirurgia. Processos bacterianos predominaram e o pulmão apareceu como o setor mais comumente comprometido. Citomegalovirose apareceu destacadamente, sem anotação específica da metodologia que conduziu ao diagnóstico e, assim, deixou de ficar clara a separação entre infecção ativa e doença clínica. Nítida correlação entre administração de OKT₃ e globulina antitímocítica com o surgimento de complicações infecciosas¹².

Entre nossos doentes, excluídos os que faleceram no período perioperatório, somente 10 (10%) não tiveram processo infeccioso. Deve-se salientar que incluímos nesta avaliação a totalidade dos quadros clínicos compatíveis com o diagnóstico de infecção, a despeito da gravidade.

A propósito das infecções reconhecidas nos primeiros 30 dias posteriores ao transplante, 68% puderam ser considerados como de origem hospitalar e, as demais, reativação de doenças previamente adquiridas¹³.

Outra constatação relevante, porém previsível, foi o aumento da frequência e da gravidade dos acontecimentos infecciosos em períodos de acentuada imunodepressão profilática ou terapêutica, nos pós-operatório imediato e durante os episódios de rejeição^{3,9}.

A sobrevida dos pacientes submetidos a transplante cardíaco afigurou-se maior nos com infecção, quando comparada com a daqueles de grupo sem. A explicação provável para esse fato reside no número elevado de óbitos verificados no pós-operatório imediato, antes do advento, no receptor, da doença infecciosa.

As dificuldades encontradas para definir o que seria óbito por infecção serviram para considerar a necropsia como fundamental para o entendimento do binômio infecção-imunodepressão.

Nos 100 pacientes submetidos a transplante cardíaco,

13 (25%) dos 52 óbitos tiveram como causa direta a infecção e aconteceram em períodos diferentes da evolução. Vale destacar que na grande maioria desses casos houve reconhecimento do processo infeccioso e que a administração imediata de medicamentos específicos não evitou a morte, fazendo acreditar que a intensidade da imunodepressão superou a capacidade de tratamento.

Referências

1. Barnard CN - A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town, S Afr Med J 1967; 41: 1271-4.
2. Goldstein JP, Wechsler AS - Heart transplantation. Invest Radiol 1985; 20: 446-54.
3. Hosenpud JD, Hershberger RE, Pantely GA et al - Late infection in cardiac allograft recipients: profiles, incidence and outcome. J Heart Lung Transplant 1991; 10: 380-6.
4. Linder J - Infection as a complication of heart transplantation. J Heart Transplant 1988; 7: 390-4.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al - CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988; 16: 128-40.
6. Lee ET - Statistical Methods for Survival Data Analysis. Belmont: Lifetime Learning Publications, 1980: 556.
7. Andreone PA, Olivari MT, Elick B et al - Reduction of infectious complications following transplantation with triple-drug immunotherapy. J Heart Transplant 1986; 5: 13-9.
8. Gentry LO, Zeluff BJ - Diagnosis and treatment of infection in cardiac transplant patients. Surg Clin North Am 1986; 66: 459-65.
9. Gurgui N, Rabella N, Verger G et al - Infecciones en el paciente transplantado cardíaco con ciclosporina A. Rev Esp Cardiol 1987; 40: 84-8.
10. Petri Jr WA, Scholar LPM - Infections in heart transplant recipients. In: Mendell GL, Douglas RG, Benett JE, eds-Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1-10.
11. Kriett JM, Kaye MP - The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eight official report - 1991. J. Heart Lung Transplant 1991; 10: 491-8.
12. Miller LW, Naftel DC, Bourge RC et al - Infection after heart transplantation: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 381-93.
13. Zeluff BJ, Gentry LO - Management of infection in the post cardiac-transplant patient. Tex Heart Inst J 1987; 14: 247-51.