

Doença de Chagas no Contexto dos Transplantes de Órgãos

Vicente Amato Neto, Jacyr Pasternak, David Everson Uip, Valdir Sabbaga Amato
São Paulo, SP

Ao contrário de quase todas as infecções que podem ocorrer em pacientes submetidos a transplantes, na doença de Chagas é viável suceder, fundamentalmente, reativação do contingente parasitário pré-existente no receptor. É claro que existem transmissões da parasitose a partir do órgão doado, sendo isso muito bem conhecido. Afinal, a mais comum e antiga modalidade está representada pela transfusão de sangue, inclusive apta, por vezes, a veicular o *Trypanosoma cruzi*, em acidentes ou erros na triagem dos doadores, devendo haver exclusão dos acometidos por esse flagelado. Da mesma forma, impõe-se não aceitar órgão de quem sorologicamente encontra-se positivo, conforme seleção obrigatória e rotineira, referente a indivíduos vivos ou cerebralmente mortos. Portanto, o evento complicador afigura-se prevenível e tende a rarear. Já o oposto não: no Brasil o número de contaminados pelo *T. cruzi* é expressivo, tendo lugar fase crônica, sintomática ou indeterminada, e pelos azares de destino tais enfermos chegam a necessitar de transplantes, até mesmo de coração, basicamente lesado, convindo lembrar porém que na etapa pós-cirúrgica a inevitável imunossupressão cria condição para reativação da infecção, de maneira sistêmica, com extensão ao órgão utilizado.

Como doença de Chagas é intensamente vigente no Brasil, conhecimentos do que se passa nesse contexto têm vindo essencialmente de observações nele concretizadas. Vale esclarecer que em São Paulo conta-se com auspiciosa circunstância, sob o ponto de vista médico, ou seja, a interface entre uma medicina que terapêuticamente chega ao nível de primeiro mundo, com ativo programa de transplantes, numa população que provém de ambientes subdesenvolvidos e envolve membros atingidos pelo *T. cruzi*; por isso, é obrigação dos cientistas brasileiros a elucidação por meio de pesquisas, do que acontece quanto à particularidade agora focalizada.

Ao efetuarmos revisão da literatura, desde 1988, não encontramos referência à transmissão da infecção pelo *T. cruzi* por transplantes de córnea ou de osso conservado. A propósito do procedimento ocular, por incrível que possa parecer não é habitual efetivação de exames sorológicos na etapa pré-doação e, a despeito disso, não

vimos relato de advento pós-cirúrgico do processo parasitário. No que tange a osso, igualmente não deparamos com menção a eventual acometimento do receptor. Em ambos os casos não se faz imunossupressão e a reativação de doença de Chagas não tem porque sobrevir. Outrossim, não detectamos informes sobre transmissão do protozoário após enxerto de pele.

Acerca de transplantes renais foram registradas infecções tripanossômicas em receptores, por terem os órgãos sido provenientes de doadores com doença de Chagas^{1,2}. Surge fase aguda, especialmente traduzida por febre, chegando a gerar dificuldade para separar de rejeição. O exame parasitológico do sangue confirma o diagnóstico e o tratamento específico em geral é razoavelmente eficiente a curto prazo; não há ainda suficiente experiência para delinear subseqüentes implicações, mas a posterior tolerância à imunossupressão é boa, sem novas implicações como decorrência da administração do benzonidazol. Conhecemos condições pertinentes à forma indeterminada da doença de Chagas e insuficiência renal crônica associada, com execução de transplante de rim e ausência de reativação; o xenodiagnóstico é capaz de revelar positividade como na enfermidade habitual, não indicando percalço suplementar. Em alguns casos não se fez uso do benzonidazol e, em outros, o antiparasitário teve emprego preventivo, percebendo-se, todavia, igualdade evolutiva.

A propósito de transplantes de medula óssea, houve verificação de que receptores adquiriram a tripanossomose, na Europa e nos Estados Unidos da América, onde rotineiramente doadores não são triados, no que diz respeito à doença de Chagas³⁻⁵. Por outro lado, há pequena experiência, para não dizer nenhuma, relativamente a receptores já infectados anteriormente pelo *T. cruzi*. Soubemos de fato isolado e não publicado, quando a morte, pós-transplante, não teve nexos com a protozoose. Não é cabível discutir, neste sentido, se vale prescrever o benzonidazol, como tratamento ou preparatoriamente. A modalidade de transplante em tela reproduz, imunologicamente, a profunda depleção de células T₄ vista na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e nela a terapêutica aparentemente é útil, pelo menos de acordo com uma notícia divulgada.

Sem dúvida, o tópico proeminente à abordagem do binômio transplante-doença de Chagas é vinculado ao coração, lesado não raramente com muita intensidade em virtude da participação do *T. cruzi*. Porcentagem significativa de infectados desenvolve alterações cardíacas vari-

áveis, e apaz de desencadear insuficiência ou morte súbita⁶. O transplante constitui opção quando os distúrbios não se atenuam em face à instituição de corretos tratamentos habituais⁷. Entretanto, reativação parasitária configura empecilho derivado da imunossupressão e, experimentalmente, notou-se que altas doses de ciclosporina promovem aumento da parasitemia⁸.

É indispensável relatar o que se fez, em São Paulo, até o momento, nos programas de transplante de coração para beneficiar acometidos de doença de Chagas, com miocardiopatia grave. Entre maio/85 e novembro/93 foram feitas 130 operações no INCOR, sendo que 18 (13,8%) disseram respeito a pacientes com tripanossomose⁹. Em um outro centro, no Hospital da Real Sociedade Portuguesa de Beneficência, o número, no mesmo período, correspondeu a oito, sendo essa a enfermidade.

Os esquemas de imunossupressão, com o passar do tempo, sofreram modificações, ditadas pelas observações consumadas. No INCOR, seis receberam esquema quádruplo, através de corticoide, ciclosporina, azatioprina e globulina antilinfocitária, enquanto que a 11 deu-se corticoide, ciclosporina e azatioprina; um tomou somente corticoide e ciclosporina. Na segunda instituição citada recorreram apenas a corticoide e a ciclosporina, reservando a azatioprina e a globulina antilinfocitária exclusivamente para emprego em fases curtas, diante de rejeições, que no outro hospital, comprovadas histologicamente, ensejaram enfrentamento com apoio em quantidades maiores de corticoide.

Ocorrência proeminente, no INCOR, ulteriormente a determinados transplantes, esteve representada pela reativação da infecção devida ao *T. cruzi*, documentada em 15 dos 18 indivíduos da casuística¹⁰. Dois receptores sem evidências clínicas e laboratoriais desse acontecimento morreram no 1º mês posterior à medida cirúrgica e as causas não se relacionaram com a parasitose. Em 5 surgiram manifestações do tipo eritema multiforme ou caracterizadas por febre, miocardite e lesões cutâneas nodulares nas quais encontrou-se o protozoário. Só a hemaglutinação indireta expressou aumentos dos teores de positividade nos soros de 6 doentes, em episódios de acentuação parasitária. A pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi*, da classe IgM, por imunofluorescência indireta, sempre indicou negatividade. As anormalidades laboratoriais denotando evidênciação de flagelado e comprovadas especificamente foram: xenodiagnóstico (18 vezes), exame direto (3), creme leucocitário (3), inoculação em cobaia (2) e hemocultura (2). Histologicamente, no fragmento obtido por biópsia de miocárdio identificou-se o parasita em 9 ocasiões e 5 processos cutâneos possibilitaram idêntica evidênciação.

Quatro pacientes receberam 10mg/kg/dia de benzonidazol, durante dois a três meses, para prevenir a reativação: em uma oportunidade precedendo o transplante e, em três, logo após a efetivação dele. Nas reativações, usou-se o antiparasitário mencionado, conforme a

posologia já citada, procurando-se controle da infecção e das conseqüências emergenciais advindas.

Em seis enfermos sobrevieram neoplasias: linfoma (3 vezes), sarcoma de Kaposi (2) e neurofibrossarcoma (1). Apesar dos números não permitirem avaliação estatística, são superiores aos que se encontram quando os receptores não têm doença de Chagas. Onze estão vivos e o maior intervalo de sobrevida é de 98 meses. Nos 7 que faleceram o motivo não foi a afecção parasitária.

No Hospital São Joaquim a conjuntura é diferente. Lá pratica-se imunossupressão menos intensa e profilaxia com benzonidazol, seguindo a diretriz antes exposta, pré-transplantes. Não afluíram reativações, sendo que, porém, xenodiagnósticos apontaram positividade, inclusive quando freqüentemente negativos anteriormente ao tratamento cirúrgico. Essas verificações fundamentaram novas recomendações do remédio antiparasitário; ninguém passou a sofrer de doença neoplásica e imaginamos que a menor imunossupressão, além da não utilização rotineira da globulina anti-linfocitária, justifica essa constatação. Dos oito operados, cinco não morreram e mantêm-se sem reativações, embora as provas sorológicas continuem reagentes, a par de xenodiagnósticos eventualmente positivos, impondo-se destacar que os óbitos não tiveram nexos com a doença.

A elevada reativação da infecção parasitária nesse grupo revela que há persistência de *T. cruzi* nos tecidos e que ele é capaz de se instalar no órgão doado. A imunossupressão desequilibra a coexistência do protozoário com o hospedeiro e suprime defesas. A elevada incidência de doenças neoplásicas pós-transplante é também complicação conhecida do déficit imunitário, sobretudo quando dada a globulina anti-linfocitária. As influências, se algumas, da parasitose em atividade, que paralelamente altera o sistema imune, e do benzonidazol, que poderia desempenhar ação mutagênica, parecem-nos secundárias.

Cabe, por último, referência à relação entre doença de Chagas e transplante de fígado. Não conseguimos nenhuma referência bibliográfica sobre contaminação de receptor pelo fígado; acreditamos, no entanto, ser inevitável que, infectado pelo *T. cruzi* e, talvez, na forma indeterminada, sofrendo de hepatopatia, seja ajudado por transplante, se bem que sob perigo de reativação, análoga à desencadeada em condições já citadas; julgamos que fatos semelhantes são cabíveis e enfrentáveis por imunossupressão mais branda e benzonidazol, auspiciosamente suportado quando associado aos produtos que deprimem a defesa orgânica.

Rotulamos a acentuação da atividade parasitária como reativação. A coleta de dados suplementares, a comparação com o notado em modelos experimentais e trocas de informações servirão para rever ou aprimorar a designação, num entrecho que inclui reagudização, recaída, reatificação, reinfecção transfusional, recorrência e superinfecção, só para citar possibilidades.

A luta contra a doença de Chagas é hoje dependente de três graus de profilaxia: a primária, a secundária e a terciária. A 1ª tem base no desenvolvimento social ou, alternativamente, no combate aos triatomíneos, em precárias moradias. A 2ª colabora para que os bem doentes contem com possibilidade de viver mais prolongadamente e alicerçar-se em melhor tratamento da insuficiência cardíaca, drogas anti-arrítmicas e marcapasso cardíaco artificial. A 3ª requer alta tecnologia, configurada em miocardioplastia ou transplante que, por exigir

imunossupressão, confronta-se com a prevista e agora comprovada reativação da infecção sob responsabilidade do *T. cruzi*. O que já foi feito serve indiscutivelmente de sustentação para obtenção de progressos futuros e estimula concretização de avanços, ligados às táticas que precisam coibir rojeição, à sensibilidade de métodos denunciadores da reativação e à melhoria do tratamento específico antiparasitário; igualmente concedeu subsídios para aprofundar conhecimentos tocantes à patogenia da doença de Chagas.

Referências

1. Chocair PR, Sabbaga E, Amato Neto V, Shiroma M, Góes GM - Transplante de rim: nova modalidade de transmissão da doença de Chagas. Rev Inst Med Trop S Paulo 1981; 23: 280-2.
2. Ferraz AS, Figueiredo JFC - Transmission of Chagas' disease through transplanted kidney: occurrence of the acute form of the disease in two recipients from the same donor. Rev Inst Med Trop S Paulo 1993; 35: 461-3.
3. Villalba R, Fornés G, Alvarez MA et al - Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: case report. Clin Infect Dis 1992; 14: 594-5.
4. Leiguarda R, Roncoroni A, Taratuto AL, Jast L, Nagues M, Freilig H - Acute CNS infection by *Trypanosoma cruzi* in immunosuppressed patients. Neurology 1990; 40: 850-1.
5. Nickerson P, Orr P, Schroeder ML, Sekla L, Johnston JB - Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. Ann Intern Med 1989; 111: 851-3.
6. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F et al - Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983) Int J Cardiol 1985; 8: 45-56.
7. O'Connell JB, Bourge RC, Constanzo-Nordin MR et al - Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professional from the committee on cardiac transplantation of the council of clinical cardiology, American Heart Association. Circulation 1991; 86: 1061-79.
8. Okumura M, Amato Neto V, Kitagawa MM et al - Atividade terapêutica do benzimidazol em camundongos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e imunodeprimidos por associação de ciclosporina com prednisona. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 1990; 45: 260-2.
9. Uip D - Infecção em 100 pacientes submetidos a transplante cardíaco (Tese de Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993: 96p.
10. Bocchi E - Análise dos resultados do transplante cardíaco para tratamento de miocardiopatia chagásica (Tese Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993: 68p.