

Infecções Causadas por Vírus em 100 Pacientes Submetidos a Transplante Cardíaco

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

Objetivo - Analisar as ocorrências, os agentes etiológicos, os aspectos clínicos e as topografias referentes às infecções causadas por vírus diagnosticadas em grupo de pacientes submetidos a transplante (Tx) cardíaco.

Métodos - Foram considerados 100 pacientes, observados consecutivamente, após Tx cardíaco. O período de seguimento variou de 3 a 90 (média 25,38 ± 25,97) meses. O reconhecimento das infecções devidas a vírus levou em conta os critérios estabelecidos pelo Center for Disease Control.

Resultados - Das infecções diagnosticadas, 51 (19,6%) foram causadas por vírus e, sobretudo, pelos da família Herpesviridae, responsáveis por herpes simplex, herpes zoster, varicela e citomegalovirose. Entre 54 acompanhados regularmente, 32 (59,25%) pacientes apresentaram quadro de reativação ou reinfeção pelo citomegalovírus, sendo que em 27 (84,37%) esses fatos ocorreram nos 3 primeiros meses. A propósito de 32 doentes com processo ativo por esse agente, somente 4 (12,50%) exibiram manifestações compatíveis com agudicidade.

Conclusão - Infecções são comuns após Tx cardíaco e, entre elas, são freqüentes às motivadas por vírus da família Herpesviridae, sendo relevante a participação do citomegalovírus.

Palavras-chave: transplante cardíaco, infecções virais, agentes etiológicos

Infections Caused by Virus in 100 Patients Submitted to Heart Transplantation

Purpose - To analyse prevalence, clinical features and organ involvement in viral infections occurring after heart transplantation.

Methods - One hundred consecutive heart transplantation patients were studied. The follow-up was three to 90 (mean 23.32 ± 25.97) months. Viral infections were diagnosed using the Center for Disease Control criteria.

Results - Viral infections were responsible for 51 infections, 19.6% of all infections in this patient population. Herpesvirus infections was the most common etiology: 32 (59.25%) of all viral infections were caused by reactivation of or reinfection by cytomegalovirus. Of those infections 27 (84.37%) occurred in the first three weeks following surgery. Only 4 (12.50%) of those showed clinical signs of cytomegalovirus disease. Other herpesvirus causing infections were herpes simplex and varicella-zoster virus.

Conclusion - Infections are common after heart transplantation and viral infections of herpesviridae family are important causes of those infections; usually as reactivation in an immune suppressed patient. The most important viral infections were caused by reactivation of or reinfection by cytomegalovirus.

Key-words: heart transplantation, viral infections, aetiological agents

Arq Bras Cardiol, volume 66 (nº4), 199-203, 1996

No Brasil os 3 primeiros transplantes (Tx) cardíacos ocorreram poucos meses após o pioneiro realizado na África do Sul^{1,2}. Com o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, melhor conhecimento dos fenômenos imunitários, emprego de novos medicamentos para tratamento e profilaxia,

aplicação de mais eficientes recursos diagnósticos e integração multidisciplinar das equipes tem havido maior sobrevida dos receptores³.

A freqüência e a intensidade do processo infeccioso estão diretamente relacionadas ao grau de imunodepressão necessário para prevenir ou tratar os episódios de rejeição. A introdução da ciclosporina como droga imunodepressora, no início da década de 80, revitalizou os programas de transplantes. Esse fármaco permitiu a redução dos episódios de rejeição e, conseqüentemente, possibilitou a utilização de doses menores de corticosteróides e de outras medicações, tornando possível diminuir o número e a gravidade das infecções⁴⁻⁸.

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

Correspondência: David Everson Uip - Div de Moléstias Infecciosas e Parasitárias - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 255 - 05403-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 29/5/95

Aceito em 11/9/95

Agentes infecciosos podem ser transmitidos ao receptor pelo órgão do doador, através de transfusão de sangue e derivados ou por situações vigentes do ambiente hospitalar, comuns às outras cirurgias cardiovasculares. Por outro lado, em indivíduos imunodeprimidos são também de grande relevância a participação da flora endógena e a reativação de infecções latentes, previamente adquiridas⁹.

Vírus são prevalentes no contexto dos pacientes submetidos a Tx cardíaco, principalmente porque muitos deles, após estado de latência, ocasionam distúrbios traduzidos por manifestações clínicas, em virtude da imunodepressão¹⁰.

O objetivo desta comunicação é analisar a ocorrência, etiologia, topografia e tipo de apresentação das infecções causadas por vírus em grupo de pacientes submetidos a Tx cardíaco.

Métodos

Foram analisados prospectivamente os processos infecciosos causados por vírus em 100 pacientes consecutivos, submetidos a Tx cardíaco, no período de março/85 a setembro/92. As etiologias das cardiopatias que motivaram a realização do transplante foram: idiopática - 47 (47%); isquêmica - 34 (34%); da doença de Chagas - 13 (13%); valvar - 6 (6%). A etapa de seguimentos durou de 3 a 90 (média $25,38 \pm 25,97$) meses. Eram do sexo masculino 83 (83%) pacientes e as idades variaram de 3 a 66 (média $44,16 \pm 12,50$) anos.

Protocolo pré-transplante - Doador - Coleta de sangue para a execução de exames sorológicos referentes ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e B da hepatite. Positividade quanto ao primeiro foi circunstância determinante de exclusão.

Receptor - Coleta de sangue para a realização do hemograma e dos seguintes exames sorológicos: vírus da imunodeficiência humana (anti-HIV, imunenzimático); vírus de Epstein-Barr (anticorpos IgM e IgG, imunofluorescência indireta); citomegalovírus (anticorpos IgM e IgG, fixação de complemento e, a partir de 1987, imunenzimático); vírus da hepatite A (anticorpo IgM e IgG), imunenzimático; vírus da hepatite B (AgHBs), radimunensaio.

Protocolo pós-transplante - Para a imunodepressão houve inclusão de corticosteróides, azatioprina e ciclosporina. Em 34 (34%) pacientes, teve lugar a adição da globulina antilinfocítica. Episódios de rejeição nos 3 primeiros meses após Tx ou o reconhecimento de disfunção ventricular motivaram emprego da metilprednisolona. Nos demais eventos, aumentou-se a dose de prednisona.

Acompanhamento dos processos infecciosos incluiu provas laboratoriais específicas e inespecíficas, solicitadas conforme a rotina do Serviço e, quando pertinentes, a partir das hipóteses diagnósticas.

Em relação à infecção pelo citomegalovírus, procedeu-se à inoculação de amostras de urina, sangue e saliva em

culturas de fibroblastos humanos ou de células epiteliais (*Vero*, *Hela*). Identificação teve base no efeito citopático típico em fibroblastos e ausência dele em células epiteliais. Determinação seriada de anticorpos das classes IgM e IgG também fez parte da avaliação, mediante uso de técnicas de imunofluorescência indireta e imunenzimática. Outros exames, entre os quais os sorológicos, para diagnosticar diversas doenças, foram solicitados quando presentes suspeitas de ordens clínica, laboratorial e histopatológica.

Os fragmentos obtidos por biopsia endomiocárdica, praticada para identificar rejeição, ou de outros tecidos, bem como os materiais derivados de necropsias, serviram para análises habituais, específicas, imuno-histoquímicas, através de hidrização *in situ*, e pela microscopia eletrônica.

O total de necropsias correspondeu a 46 (84,61%), de 52 pacientes que evoluíram para óbito.

O diagnóstico da maioria das infecções respeitou os critérios adotados pelo Serviço de Edpidemiologia e Desenvolvimento de Quantidade do INCOR, que se baseou nas definições estabelecidas pelo *Center for Disease Control*¹¹.

A propósito da citomegalovirose ativa, primária, reativada ou do tipo reinfeção, a caracterização valorizou normas anteriormente propostas^{12,13}.

A apuração dos dados, descritivamente, deu-se por meio da estipulação de médias, desvios padrões para variáveis quantitativas e frequências absolutas ou relativas para variáveis qualitativas. Curvas atuariais livres das infecções ficaram construídas pelo método de Kaplan-Meier (Lee, 1980) e todos os cálculos foram feitos através do sistema SAS - Statistical Analysis (SAS/STAT, 1989)¹⁴.

Resultados

A figura 1 mostra os resultados dos exames realizados antes do Tx cardíaco.

Das infecções diagnosticadas, 51 (19,6%) foram causadas por vírus e as 47 pelos da família *Herpesviridae* (tab. I).

A curva atuarial da reativação do citomegalovírus consta da figura 2.

Dos 54 pacientes acompanhados regularmente, 32 (59,25%) apresentaram quadro de reativação ou reinfeção pelo citomegalovírus, sendo que em 27 (84,37%) o processo

Tabela I - Etiologia, topografia e apresentação clínica dos acometimentos causados por vírus da família herpesviridae

Agente	Topografia/Tipo	Nº
Vírus do herpes simplex	genital	14
	cavidade oral	13
	gastrintestinal	2
Vírus varicela-zoster	herpes zoster	10
	varicela	3
Citomegalovírus	síndrome clínica	3
	mediastino e pulmão (necropsia)	1
	pulmão (biopsia)	1

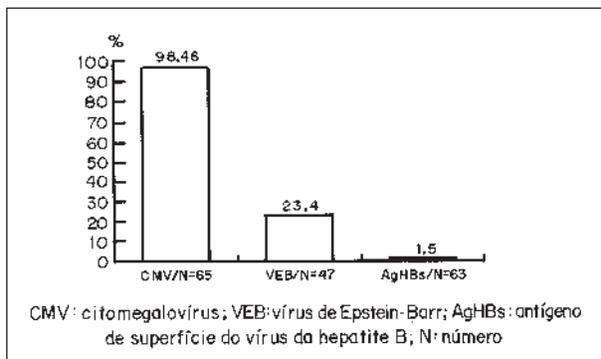


Fig. 1 Porcentagem de positividade de exames sorológicos no período pré-transplante cardíaco.

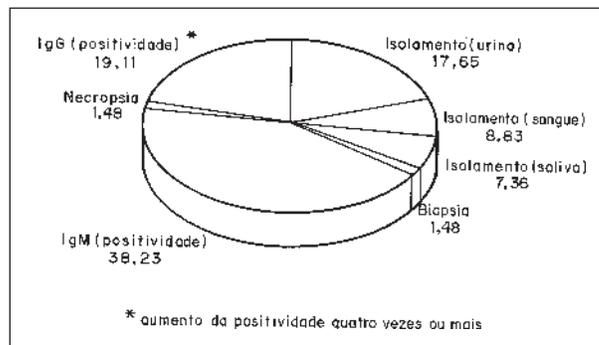


Fig. 3 - Distribuição percentuais das reativações ou reinfeções pelo citomegalovírus, segundo os métodos utilizados em 54 pacientes acompanhados regularmente.

ocorreu nos 3 primeiros meses e suas formas de diagnóstico encontram-se na figura 3.

Quanto aos 32 doentes com processo ativo por esse agente, somente 4 (12,50%) exibiram manifestações compatíveis com a agudicidade (tab. II). Um outro teve o escl-

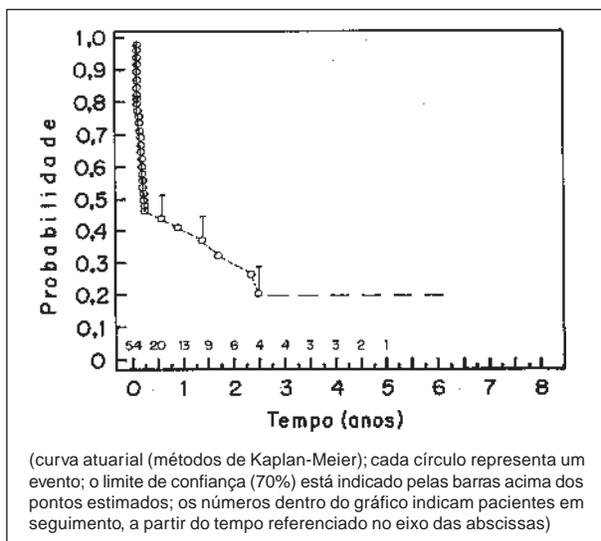


Fig. 2 - Curva livre de reativação da infecção pelo citomegalovírus em submetidos a transplante cardíaco.

recimento estabelecido por necropsia.

Quatro pacientes receberam tratamento por meio do ganciclovir, tendo havido involução clínico-laboratorial.

A probabilidade predita de não suceder reativação ou reinfeção devida ao citomegalovírus situou-se nos níveis de 81,48%, 48,05% e 43,22% em 1, 3 a 12 meses, respectivamente.

Em 3 (3%) receptores, provas sorológicas atinentes ao vírus da hepatite C estavam positivas e um (1%) sofreu de hepatite aguda pelo vírus, cabalmente documentada.

O exame histopatológico do fígado de um paciente infectado pelo vírus da hepatite C identificou hepatite crônica e não pudemos realizar biopsia em 2 por estarem presentes alterações duradouras da coagulação.

Discussão

Os índices de infecção observados por grupos que realizam Tx cardíaco oscilam entre 60% e >75%, havendo concordância que ela constitui expressiva complicação, causando taxa superior a 20%, se computados todos os óbitos^{4,5,9,15-18}.

Tabela II - Manifestações clínicas, resultados de exames laboratoriais ou radiológicos e eficácia do tratamento por meio do ganciclovir					
Caso	Manifestações clínicas	Exames laboratoriais inespecíficos	Exames laboratoriais específicos	Exame radiológico do tórax	Eficácia do tratamento com ganciclovir
39	Febre, diarreia	Plaquetopenia	Isolamento positivo (urina) IgG, IgM	-	Sim
48	Febre dispnéia hepatomegalia	Aumento de ast e alt	Isolamento positivo (saliva), IgG, IgM	Infiltrado intersticial bilateral	Sim
71	Febre, dispnéia	-	Isolamento positivo (urina), IgG, IgM, fragmento de pulmão	Infiltrado intersticial bilateral	Sim
75	Febre hepatomegalia	Pancitopenia aumento de bilirrubinas aumento de ast e alt	IgM	-	Sim

ast- aspartato-aminotransferase; alt- alanina-aminotransferase; IgG- anticorpos da classe IgG (aumento da positividade - 4 vezes); IgM- anticorpos da classe IgM (positividade).

Os vírus da família *Herpesviridae* são os mais prevalentes e patogênicos no contexto dos identificados, principalmente por terem vínculo com latência e poderem desencadear processos sintomáticos a partir do estado de imunodepressão¹⁰.

Nesta série, os enfermos com manifestação localizadas e os 2 acometidos de componentes invasivos evoluíram bem após tratamento instituído desde o início, justificando a nossa conduta de não administrarmos medicamentos pela via sistêmica para prevenção da doença herpética.

Varicela e herpes zoster, devidos a vírus da família *Herpesviridae*, ocorreram em momentos diferentes da evolução dos receptores e em situações de níveis mais acentuados de imunodepressão. Os pacientes com essas viroses receberam terapêutica específica e ficaram curados, sem problemas adicionais.

A citomegalovirose é afecção relevante em submetidos a Tx cardíaco. Admite-se que suceda em 50% a 100% dos casos, surgindo principalmente nos 3 primeiros meses posteriores ao ato operatório^{17,19,20-25}.

Diagnosticamos a infecção ativa pelo citomegalovírus em 59,25% dos doentes e, em especial (84,37%), nos 3 meses iniciais, inexistindo correlação com distúrbios próprios da virose, exceto em 4 oportunidades. Tratamos de forma específica somente esses quatro. Em relação a 3 procedimentos empiricamente, com base em dados clínicos e laboratoriais, não contando com a comprovação histopatológica; quanto ao outro, valêmo-nos do diagnóstico microscópico de pneumonite por citomegalovírus. A despeito disso, não registramos óbitos atribuíveis à virose e o encontro desse microrganismo em material de autópsia de um paciente independeu do motivo que levou à morte.

Os 4 (4%) que apresentaram manifestações clínicas compatíveis com o diagnóstico tiveram como principais topografias os pulmões, o fígado e o trato gastrointestinal. Em análise congênere, percebeu-se algo semelhante, ou seja, comprometimentos pulmonar, ocular e hepático, mais

freqüentes ao lado de febre ou alterações hematológicas isoladamente¹².

A correlação entre esquema imunodepressor e citomegalovírus ficou sem total evidênciação, pois mesmo os transplantados que não receberam globulina ou pulsoterapia tiveram anormalidades laboratoriais coadunáveis com reativação. Por outro lado, os aparentemente mais imunodeprimidos pela ação de drogas não exibiram necessariamente forma clínica da doença.

Assim, a maior dificuldade atual no entendimento da infecção pelo citomegalovírus talvez resida na compreensão do que seja infecção ativa e doença com manifestações clínicas. A presença do vírus no sangue ou secreções, o aparecimento de anticorpos da classe IgM e o aumento de 4 vezes da positividade de anticorpos IgG não garantem a diferenciação. Contudo, configurações consideradas moderadas podem passar despercebidas ou suscitar confusões com fatos inerentes a outras moléstias^{26,27}.

Nossas verificações justificam a decisão de não utilizarmos medicamentos profiláticos, como aciclovir, ganciclovir ou gamaglobulina especial para a prevenção da infecção pelo citomegalovírus em receptores soropositivos. Há quem advogue o uso de drogas preventivamente nos soronegativos e alguns optam pelo tratamento específico em doentes que têm sinais e sintomas tidos como característicos^{24,28}.

Embora tenhamos providenciado exames sorológicos pertinentes apenas a partir da elevação dos teores séricos das enzimas hepáticas e não sistematicamente, diagnosticamos a hepatite por vírus em 4 pacientes, sendo 3 da modalidade C e uma da B. Esses vírus podem ficar incógnitos durante períodos que variam de 2 a 10 anos, existindo anormalidades mínimas da função hepática. Assim, acreditamos que hepatites virais, de variadas etiologias, foram por nós reconhecidas de maneira subestimada e deduzimos isso ao efetuarmos comparação com casuística publicada²⁹.

Referências

- 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.
- Décourt LV, Zerbini ES - Transplante de coração humano. Considerações sobre três casos. *Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo* 1970; 25: 207-26.
- Goldstein JP, Wechster AS - Heart transplantation. *Invest Radiol* 1985; 20: 446-54.
- Andreone PA, Olivari MT, Elick B et al - Reduction of infectious complications following heart transplantation with triple-drug immunotherapy. *J Heart Transplant* 1986; 2: 13-9.
- Gurgi N, Rabella N, Verger G et al - Infecciones en el paciente transplantado cardíaco tratado con ciclosporina A. *Rev Esp Cardiol* 1987; 40: 84-8.
- Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC et al - Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987; 106: 209-16.
- Kim JH, Perfect JR - Infection and cyclosporine. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 677-97.
- Miller LW - Steroid withdrawal in heart transplantation. *Heart Lung Transplant* 1992; 11: 401-2.
- Linder J - Infection as a complication of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988; 7: 390-4.
- Gottesdiener KM - Transplanted infections: donor-to-host transmission with the allograft. *Ann Intern Med* 1989; 110: 1001-16.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al - CDC definitions for nosocomial infections 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
- Rubin RH - Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 754-66.
- Ho M - Observations from transplantation contributing to be understanding of pathogenesis of CMV infection. *Transplant Proc* 1991; 23(suppl III): 104-9.
- Lee ET - Statistical Methods for Survival Data Analysis. Belmont: Lifetime Learning Publications 1980; 556.
- Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE - Infection: the new problems. *Transplant Proc* 1989; 21: 1440-5.
- Gentry LO, Zeluf BJ - Diagnosis and treatment of infection in cardiac transplant patients. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 459-65.

17. Petri Jr WA, Scholar LPM - Infections in heart transplant recipients. In: Mandel GL, Douglas Jr RG, Benett JE, ed - Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed - New York: Churchill Livingstone 1990; 4: 1-10.
18. 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.
19. Gorenssek MJ, Stewart RW, Keys RF et al - A multivariate analysis of the risk of cytomegalovirus infection in heart transplant recipients. J Infect Dis 1988; 157: 515-22.
20. Dummer JS, Hom M, Rabin B et al - The effect of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection on T lymphocyte subsets in cardiac transplant patients on cyclosporine. Transplantation 1984; 38: 433-5.
21. Dummer JS, Bound LM, Singh G et al - Epstein-Barr virus-induced lymphoma in a cardiac transplant recipient. Am J Med 1984; 77: 179-84.
22. Calain P, Lew D - Infections à cytomégalovirus aprs transplantation: diagnostic, prévention et traitement. Rev Med Suisse Romande 1988; 108: 697-701.
23. Austin JHM, Schulman IL, Mastrobattista JD - Pulmonary infection after cardiac transplantation: clinical and radiologic correlations. Radiology 1989; 172: 259-65.
24. Metselaar HS, Balk HMM, Mochtar B et al - Cytomegalovirus seronegative heart transplant recipients. Chest 1990; 97: 396-9.
25. Weimar W, Balk AHMM, Metselaar B et al - On the relation between cytomegalovirus infection and rejection after heart transplantation. Transplantation 1991; 52: 162-4.
26. Uip DE, Strabelli TMV, Bocchi E et al - Citomegalovírus em transplante cardíaco. 1991. Congresso Latino-Americano de Transplante. Porto Alegre, 1991.
27. Ho M - Cytomegalovirus infection and indirect sequelae in the immunocompromised transplant patient. Transplant Proc 1991; 23(suppl I): 2-7.
28. Cooper DKC, Novitzky D, Schlegel V et al - Successful management of symptomatic cytomegalovirus disease with ganciclovir after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1991; 10: 656-63.
29. Cadranet JF, Gripon P, Lunel F et al - Chronic liver dysfunction in heart transplant recipients, with special reference to viral B, C and non-A, non-B, non-C hepatitis. A retrospective study in 80 patients with follow-up of 60 months. Transplantation 1991; 52: 645-50.