



## **Infecções no Pós-Operatório do Transplante Cardíaco: Avaliando o Impacto da Imunossupressão**

Carolina Faria Ferreira<sup>1</sup>; 0009-0000-2353-1005  
Maria Vitória Pedrosa Silva<sup>1</sup>; 0009-0009-6700-9089  
Isabella Gomes Oliveira<sup>1</sup>; 0009-0002-4839-6473  
Lara Lopes Mello<sup>1</sup>; 0009-0003-8410-2257  
Luísa Tupinambá Torres<sup>1</sup>; 0009-0005-4753-3888  
Igor Dutra Braz<sup>1</sup>; 0000-0002-7558-4958

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.  
[carolinafariaferreira3@gmail.com](mailto:carolinafariaferreira3@gmail.com) (contato principal)

**Resumo:** O transplante cardíaco é a única opção efetiva para pacientes com insuficiência cardíaca refratária aos tratamentos, condição que tem aumentado no Brasil e no mundo. No entanto, a depressão imunológica clinicamente induzida para prevenir a rejeição do enxerto aumenta consideravelmente o risco de infecção, uma das complicações mais relevantes em pacientes operados cardíacos. Objetivos: analisar a literatura disponível sobre o balanço do tratamento imunossupressor na prevenção tanto da rejeição do enxerto quanto de infecções. Metodologia: foi realizada uma revisão bibliográfica nas plataformas Pubmed e Scielo. Resultados e Discussão: as estratégias de tratamento são variadas em se tratando de diferentes infecções e são, em maioria, baseadas em experiência clínica. Conclusão: o manejo adequado da terapia imunossupressora ainda não é um consenso científico apesar de ser essencial no aumento da sobrevida do paciente e do órgão.

**Palavras-chave:** Transplante cardíaco. Imunossupressão. Infecção. Profilaxia.

### **INTRODUÇÃO**

A incidência de insuficiência cardíaca (IC) tem aumentado ao redor do mundo graças ao aumento da expectativa de vida derivada dos avanços no tratamento das cardiopatias. A única opção de tratamento efetivo para casos complexos e terminais é frequentemente o transplante cardíaco (TC) (FIORELLI; JR; STOLF, 2009). Somente no ano de 2022, 359 transplantes de coração foram efetuados em todo o mundo (POTENA et al., 2018). No entanto, as infecções no pós-transplante estão entre as principais causas de óbito em meio à população transplantada no Brasil e no mundo e são majoritariamente causadas pela depressão imunológica clinicamente induzida para evitar a RE (POTENA et al., 2018). Nesse cenário, a detecção precoce da doença e o correto manejo da terapia imunossupressora são fatores essenciais no prolongamento da sobrevida dos pacientes submetidos ao TC. O objetivo geral deste



artigo é revisar os estudos científicos disponíveis a respeito do impacto da imunossupressão na incidência de infecções em operados do transplante cardíaco. Além disso, as especificidades relacionadas ao manejo da terapia imunossupressora (TI) durante infecções ativas no pós-transplante e a profilaxia dessas infecções também serão secundariamente abordadas.

## MÉTODOS

Este artigo se trata de uma revisão narrativa da bibliografia. Além da utilização do UpToDate e da Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco para encontrar as informações mais validadas atualmente, foram utilizados estudos no Pubmed e Scielo para encorajar a discussão das evidências atuais. Os principais termos de busca foram "heart transplantation", "infections" e "immunosuppression". A partir dessa busca, foram filtrados 56 textos que apresentavam título convergente com o tema proposto. A partir da leitura do resumo de todos esses textos, foram selecionados 21 para serem criteriosamente analisados e comparados entre si para formular conclusões e expor lacunas ainda existentes na literatura. Todos estes foram descritos no corpo do artigo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Imunossupressão

No transplante cardíaco, existe um alto risco de RE e perda do órgão, principalmente nos primeiros três meses após a operação, portanto, os pacientes precisam ser mantidos em terapia imunossupressora (TI) mais intensa (EISEN, 2023). No entanto, uma TI muito intensa predispõe o indivíduo a infecções, enquanto uma estratégia medicamentosa mais branda pode resultar em RE (ROBERTS; FISHMAN, 2021), o que expõe a dificuldade no balanço medicamentoso. Estudos mostram vantagens na aplicação, em todos os pacientes, da terapia de indução (com imunoglobulinas antitimócitos policlonais e antagonistas dos receptores de IL-2), um tratamento imunossupressor mais agressivo nos primeiros meses, quando o risco de RE é maior (BACAL et al., 2018). No entanto, outros estudos sugerem cautela nesse tipo de abordagem intensiva devido ao maior risco de complicações, como infecções e





neoplasias, recomendando o uso dessa estratégia apenas em pacientes com alto risco de RE (PHAM, 2023). Após os primeiros meses, quando os riscos de RE já são consideravelmente mais baixos, é indicado que se estabeleça a terapia de manutenção – depressão imunológica moderada. Esse tratamento utiliza inibidores da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus), antiproliferativos (micofenolato ou azatioprina) e corticosteroides (BACAL et al., 2018). É importante ressaltar que ainda não é um consenso na literatura o correto manejo das drogas imunossupressoras quando o indivíduo é acometido por infecções. A administração e o balanço das drogas durante infecções ativas tem sido baseada em experiência clínica e é relatada em escassos estudos.

### **Doença de Chagas**

A doença de Chagas (DC) é uma doença infecciosa causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que tem como vetor o besouro *Triatoma infestans*, popularmente conhecido como barbeiro. A forma cardíaca de manifestação da doença pode resultar em cardiomiopatia chagásica (CC), caracterizada por citólise e necrose dos cardiomiócitos com fibrose progressiva, sendo o TC o único meio de reverter o quadro (BACAL et al., 2018). Existem três casos que podem culminar em ativação da DC em pacientes submetidos ao TC: a) reativação em paciente operado por CC; b) transmissão por enxerto cardíaco contaminado; c) transmissão vetorial. Os dois primeiros casos são intimamente relacionados à imunossupressão, sendo que a taxa de reativação da DC após TC para cardiomiopatia chagásica varia de 21% a 39% no Brasil. O uso de enxertos cardíacos de doadores soropositivos para *T. cruzi* não é recomendado, pois o coração é um importante reservatório para o parasita. No entanto, apenas clínicas de regiões endêmicas, como o Brasil, realizam obrigatoriamente o teste sorológico para DC no potencial doador. Assim, o transplante de um coração contaminado é possível na maioria dos países (KRANSDORF; ZAKOWSKI; KOBASHIGAWA, 2014). O tratamento usual é feito com nifurtimox e benznidazol, agentes anti-trypanosoma. Alguns centros abordam uma profilaxia com terapia anti-trypanosomal para todos os pacientes transplantados para cardiomiopatia chagásica. No entanto, essa estratégia não apresentou vantagens (KRANSDORF; ZAKOWSKI; KOBASHIGAWA, 2014). Quanto à TI, um estudo (MOREIRA; RENAN







CUNHA-MELO, 2020) encontrou uma forte correlação entre a administração da droga imunossupressora micofenolato mofetil e a reativação da DC e aponta vantagens na substituição dessa medicação por azatioprina. Esse mesmo estudo recomenda que pacientes chagásicos recebam a menor intensidade de TI possível, visto que o linfócito T é extremamente importante no combate à infecção por *T. cruzi*.

### **Citomegalovírus**

O citomegalovírus (CMV) pertence à família dos Herpesvírus e é o patógeno oportunista mais comum após o transplante de órgãos sólidos. A infecção por citomegalovírus no pós-TC pode levar a uma doença vascular do enxerto (DVE) e favorecer a rejeição imunológica. Existem três situações que transformam o receptor em um paciente com alto risco de infecção: a) órgão de doador soropositivo para um receptor soronegativo; b) órgão doador soropositivo que contamina um receptor também soropositivo, mas com uma cepa viral diferente; c) reativação de infecção latente decorrente da TI em pacientes soropositivos (ATABANI et al., 2012; GRIFFITHS; BARANIAK; REEVES, 2015). É recomendado que esses pacientes transplantados com alto risco de infecção iniciem a profilaxia com valganciclovir ou ganciclovir no período de 3 a 6 meses. A profilaxia também é recomendada em pacientes que recebem anticorpos antilinfocitários (MUÑOZ; CRESPO LEIRO, 2011). Um estudo percebeu vantagem operando a profilaxia durante um mês em todos os pacientes submetidos ao TC e prolongando-a para 3 meses em pacientes com alto risco de infecção (GRIFFITHS; BARANIAK; REEVES, 2015). Esse mesmo estudo também encontrou correlação entre a TI com tacrolimus e o maior risco de infecção por CMV.

### **Toxoplasmose**

O *Toxoplasma gondii* é um protozoário parasita que, normalmente, gera infecção benigna e assintomática. No entanto, em um hospedeiro imunossuprimido, pode causar infecção generalizada que pode progredir para a forma cardíaca da doença (CONTINI, 2008; WREGHITT et al., 1992). Essa enfermidade pode acometer receptores de TC em decorrência da implantação de um órgão contaminado de um doador soropositivo (D+) para *T. gondii* para um receptor soronegativo (R-); ou por





reativação de infecção latente adquirida previamente ao TC. Dois artigos (GALLINO et al., 1996; ROBERT-GANGNEUX et al., 2000) abordaram que o risco de soroconversão em pacientes R- que receberam órgão contaminado e não fizeram a profilaxia era de 50 a 75%. Assim, a fim de definir uma estratégia de tratamento, um estudo (WREGHITT et al., 1992) inspecionou dois métodos de TI, com e sem profilaxia: um grupo recebeu imunossupressão (com ciclosporina A, azatioprina e prednisona diminuída progressivamente) sem profilaxia, enquanto outro grupo recebeu o mesmo tratamento, mas com profilaxia de pirimetamina. O desfecho foi que a TI aliada a profilaxia foi superior. Além disso, este estudo indicou que o Sulfametoxazol-trimetropim (SMX-TMP) pode ser utilizado em caso de infecção refratária ao tratamento anterior.

### **Pneumocistose**

*Pneumocystis jirovecii* é um microrganismo fúngico oportunista que atinge principalmente pacientes submetidos a imunossupressão crônica pós-transplante, podendo causar pneumocistose e pneumonia grave. A forma de aquisição mais frequente da infecção é pela transmissão de pessoa para pessoa, mas um estudo já levantou a hipótese de aquisição nosocomial (FISHMAN, 2023). Atualmente, nos primeiros 6 a 12 meses do TC, a profilaxia contra pneumonia por *Pneumocystis* (PCP) com o SMX-TMP é um consenso científico. Antes da adoção dessa terapia, em torno de 10 a 15% dos pacientes que se submetiam a transplante de órgãos desenvolviam PCP (SEPKOWITZ, 2002). Também é abordada a profilaxia com atovaquona para pacientes que não toleram os efeitos adversos do SMX-TMP (como falência renal e efeitos colaterais epiteliais), considerando seu caráter menos efetivo (VINDRIOS et al., 2017). Além disso, o tratamento profilático pode ser prorrogado em caso de aumento da necessidade de imunossupressão, neutropenia prolongada ou infecção por CMV prolongada (BRAKEMEIER et al., 2018). A infecção por *P. jirovecii* está altamente relacionada à infecção por CMV. Isso ocorre, provavelmente, devido ao efeito inibitório do CMV nos macrófagos alveolares e na função dos linfócitos T (FISHMAN, 2023). Quanto à imunomodulação, a maioria das clínicas de transplante pausam ou reduzem as doses de micofenolato durante o tratamento de PCP, a depender da severidade da doença (BRAKEMEIER et al., 2018).





## CONCLUSÕES

Os textos revisados sugerem forte associação entre a incidência de infecções no pós-operatório do TC e a terapia de supressão imunológica, mas não concordam quanto aos ajustes medicamentosos durante infecções em curso. A escolha dos fármacos profiláticos é, em maioria, um consenso, mas o momento e a elegibilidade do tratamento ainda são controversos. Ademais, é importante que sejam feitos estudos na área do manejo imunossupressor visando o aumento da efetividade do transplante e da sobrevivência tanto do órgão quanto do paciente.

## REFERÊNCIAS

ATABANI, S. F. et al. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. **American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons**, v. 12, n. 9, p. 2457–2464, set. 2012.

BACAL, F. et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 111, n. 2, p. 230–289, 1 ago. 2018.

BRAKEMEIER, S. et al. Prophylaxis and treatment of Pneumocystis Jirovecii pneumonia after solid organ transplantation. **Pharmacological Research**, v. 134, p. 61–67, ago. 2018.

CONTINI, C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. **Parassitologia**, v. 50, n. 1–2, p. 45–50, jun. 2008.

EISEN, H. J. **Heart transplantation in adults: Treatment of acute allograft rejection - UpToDate**. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/heart-transplantation-in-adults-treatment-of-rejection>>. Acesso em: 27 maio. 2023.

FIORELLI, A. I.; JR, J. DE L. O.; STOLF, N. A. G. Transplante cardíaco. **Revista de Medicina**, v. 88, n. 3, p. 123–137, 6 set. 2009.

FISHMAN, J. A. **Prophylaxis of infections in solid organ transplantation - UpToDate**. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-solid-organ-transplantation>>. Acesso em: 28 maio. 2023.





FISHMAN, J. A. **Epidemiology of pulmonary infections in immunocompromised patients** - **UpToDate**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pulmonary-infections-in-immunocompromised-patients>>. Acesso em: 28 maio. 2023.

GALLINO, A. et al. Toxoplasmosis in heart transplant recipients. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 15, n. 5, p. 389–393, 1 maio 1996.

GRIFFITHS, P.; BARANIAK, I.; REEVES, M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. **The Journal of Pathology**, v. 235, n. 2, p. 288–297, jan. 2015.

KRANSDORF, E. P.; ZAKOWSKI, P. C.; KOBASHIGAWA, J. A. Chagas disease in solid organ and heart transplantation. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 27, n. 5, p. 418–424, out. 2014.

MOREIRA, M. DA C. V.; RENAN CUNHA-MELO, J. Chagas Disease Infection Reactivation after Heart Transplant. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 5, n. 3, p. 106, 29 jun. 2020.

MUÑOZ, P.; CRESPO LEIRO, M. G. [Prophylaxis of cytomegalovirus infection in heart transplantation]. **Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica**, v. 29 Suppl 6, p. 52–55, dez. 2011.

NACIF, L. S. et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. **Clinics**, v. 75, p. e1983, 3 jun. 2020.

PHAM, M. X. **Heart transplantation in adults: Induction and maintenance of immunosuppressive therapy** - **UpToDate**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/heart-transplantation-in-adults-induction-and-maintenance-of-immunosuppressive-therapy>>. Acesso em: 27 maio. 2023.

POTENA, L. et al. Complications of Cardiac Transplantation. **Current Cardiology Reports**, v. 20, n. 9, p. 73, 10 jul. 2018.

ROBERT-GANGNEUX, F. et al. Neosynthesized IgG detected by Western blotting in Toxoplasma-seropositive heart or lung transplant recipients. **Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ**





**Transplantation**, v. 13, n. 6, p. 448–452, 2000.

ROBERTS, M. B.; FISHMAN, J. A. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the “Net State of Immunosuppression”. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 73, n. 7, p. e1302–e1317, 5 out. 2021.

SEPKOWITZ, K. A. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 34, n. 8, p. 1098–1107, 15 abr. 2002.

VINDRIOS, W. et al. Outbreak of *Pneumocystis jirovecii* Infection Among Heart Transplant Recipients: Molecular Investigation and Management of an Interhuman Transmission. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 65, n. 7, p. 1120–1126, 1 out. 2017.

WREGHITT, T. G. et al. Efficacy of pyrimethamine for the prevention of donor-acquired *Toxoplasma gondii* infection in heart and heart-lung transplant patients. **Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation**, v. 5, n. 4, p. 197–200, set. 1992.

