

HENRIQUE LUIZ DOS DE GODOY

**EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO CLÍNICO DAS  
COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS PRECOSES E  
TARDIAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE CARDÍACO**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências.

São Paulo  
2009

HENRIQUE LUIZ DOS DE GODOY

**EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO CLÍNICO DAS  
COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS PRECOSES E  
TARDIAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TRANSPLANTE CARDÍACO**

Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências.

**Orientador:** Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida

São Paulo  
2009

Godoy, Henrique Luiz dos de

**Epidemiologia e impacto clínico das complicações infecciosas precoces e tardias em pacientes submetidos a transplante cardíaco.**

/Henrique Luiz dos de Godoy. -- São Paulo, 2009.

xiii, 85f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós - graduação em Medicina.

Título em Inglês: Epidemiology and clinical outcomes of early and late infectious complications in patients undergoing heart transplantation.

1. Transplante de órgãos. 2. Epidemiologia. 3. Mortalidade. 4. Patogenicidade. 5. Doença de Chagas

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Chefe do Departamento de Medicina: Prof. Dr. Ângelo A. V. Paola

Coordenador do Curso de Pós - graduação: Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Este estudo foi realizado com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES).

## Dedicatória

*Aos meus pais, Regina e Antônio  
pelo esforço e dedicação.*

*À minha esposa Carla  
pelo amor incondicional.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

Aos Prof. Dr. João Nelson Branco e demais membros da equipe de transplante cardíaco da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP;

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Pires e demais médicos da Disciplina de Infectologia da UNIFESP;

À Prof. Dra. Márcia Marcelino e ao Prof. Dr. Marcelo Franco, do departamento de Patologia da UNIFESP;

Aos colegas da equipe de transplante cardíaco Disciplina de Cardiologia da UNIFESP pela dedicação, zelo e empenho ao Transplante Cardíaco ao longo de 20 anos;

Ao prof. Dr. Vicente Amato Neto do Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo pela orientação no diagnóstico de doença de Chagas;

Ao Prof. Dirceu R. Almeida, pela confiança e exemplo;

E às famílias dos doadores que encontraram novos caminhos na dor.

## SUMÁRIO

---

<b>DEDICATÓRIA.....</b>	<b>V</b>
<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>VI</b>
<b>SUMÁRIO .....</b>	<b>VIII</b>
<b>LISTA DE QUADROS E TABELAS.....</b>	<b>X</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>XI</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>XII</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA .....	2
1.2 O TRANSPLANTE CARDÍACO.....	3
1.3 A DOENÇA DE CHAGAS E O TRANSPLANTE CARDÍACO .....	4
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>6</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODO .....</b>	<b>8</b>
3.1 O PROGRAMA DE TRANSPLANTE CARDÍACO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP) .....	9
3.2 PROTOCOLO INSTITUCIONAL: PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E PÓS-OPERATÓRIO IMEDIATO .....	9
3.2.1 PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO.....	9
3.2.2 MONITORIZAÇÃO DA REJEIÇÃO CELULAR AGUDA .....	11
3.2.3 PROFILAXIA ANTIMICROBIANA E PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS .....	11
3.2.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA REATIVAÇÃO DA INFECÇÃO POR <i>TRYPANOSSOMA CRUZI</i> .....	12
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO E VARIÁVEIS AVALIADAS .....	13
3.3.1 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE INFECCÕES UTILIZADOS NO ESTUDO .....	14
3.3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA E APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA .....	15
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
4.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO.....	18
4.2 DESCRIÇÃO DAS INFECCÕES .....	20
4.3 COMPLICAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS INFECCÕES .....	28
4.4 FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS.....	31
4.5 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS ENTRE PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS.....	32
4.6 COMPARAÇÃO DA EPIDEMIOLOGIA DAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSA ENTRE AS ETIOLOGIAS DAS MIOCARDIOPATIAS .....	35
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>39</b>
5.1 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECCÕES APÓS O TRANSPLANTE CARDÍACO .....	40
5.2 FATORES DE RISCO PARA OCORRÊNCIA DE INFECCÕES APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO.....	44
5.3 IMPACTO CLÍNICO DAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS .....	46
5.4 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS EM RECEPTORES COM DOENÇA DE CHAGAS.....	47
5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	50
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>51</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>53</b>
<b>8. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>71</b>
<b>BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....</b>	<b>73</b>

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>QUADRO 1</b> – PROTOCOLO DE IMUNOSSUPRESSÃO UTILIZADO NO PROGRAMA DE TRANSPLANTE CARDÍACO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO.....	10
<b>TABELA 1</b> – DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	18
<b>TABELA 2</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO.....	23
<b>TABELA 3</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO.....	24
<b>TABELA 4</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE INFECÇÕES DO SÍTIO CIRÚRGICO.....	25
<b>TABELA 5</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE INFECÇÕES PRIMÁRIA DE CORRENTE SANGUÍNEA.....	25
<b>TABELA 6</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO.....	26
<b>TABELA 7</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE MIOCARDITES.....	26
<b>TABELA 8</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE INFECÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	27
<b>TABELA 9</b> – DESCRIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE ÓBITO APÓS O DIAGNÓSTICO DE INFECÇÕES.....	29
<b>TABELA 10</b> – ANÁLISE UNIVARIADA DE VARIÁVEIS ASSOCIADAS A INFECÇÕES.....	31
<b>TABELA 11</b> – VARIÁVEIS INDEPENDENTEMENTE ASSOCIADAS ÀS INFECÇÕES.....	31
<b>TABELA 12</b> – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DAS REATIVAÇÕES DE DOENÇA DE CHAGAS.....	33
<b>TABELA 13</b> – DISTRIBUIÇÃO DOS MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS NOS EPISÓDIOS DE INFECÇÃO ESTRATIFICADA PELA PRESENÇA DE MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA.....	37
<b>TABELA 14</b> – RELEVÂNCIA CLÍNICA DOS EPISÓDIOS DE INFECÇÕES ENTRE OS PACIENTES COM OU SEM O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CHAGAS.....	38

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – MIOCARDIOPATIAS COM INDICAÇÃO DE TRANSPLANTE CARDÍACO NA POPULAÇÃO DO ESTUDO. ....	19
<b>FIGURA 2</b> – ETIOLOGIA DOS ÓBITOS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO. ....	19
<b>FIGURA 3</b> - CURVA ATUARIAL DE SOBREVIDA APÓS A REALIZAÇÃO DO TRANSPLANTE CARDÍACO NA POPULAÇÃO DO ESTUDO (EM ANOS)...	20
<b>FIGURA 4</b> – CURVA ATUARIAL DE SOBREVIDA LIVRE DE COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS.....	20
<b>FIGURA 5</b> – COMPARAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS E NÚMERO TOTAL DE LEUCÓCITOS NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO DE INFEÇÃO.....	21
<b>FIGURA 6</b> – DISTRIBUIÇÃO DOS MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS NA POPULAÇÃO DO ESTUDO. ....	22
<b>FIGURA 7</b> – DISTRIBUIÇÃO DOS SÍTIOS DE INFEÇÃO NA POPULAÇÃO DO ESTUDO. ....	22
<b>FIGURA 8</b> – CURVA ATUARIAL DE SOBREVIDA APÓS A REALIZAÇÃO DO TRANSPLANTE CARDÍACO NA POPULAÇÃO COM OU SEM INFEÇÃO. ....	28
<b>FIGURA 9</b> – COMPLICAÇÕES CLÍNICAS ASSOCIADAS ÀS INFEÇÕES. ....	29
<b>FIGURA 10</b> – COMPARAÇÃO ENTRE OS TEMPOS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA E INTERNAÇÃO APÓS A REALIZAÇÃO DO TRANSPLANTE CARDÍACO EM PACIENTES COM OU SEM INFEÇÕES. ....	30
<b>FIGURA 11</b> – MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS DURANTE OS EPISÓDIOS DE INFEÇÃO EM PACIENTES CHAGÁSICOS. ....	32
<b>FIGURA 12</b> – PROBABILIDADE DE SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVAS DE INFEÇÃO POR <i>TRYPANOSSOMA CRUZI</i> . ....	33
<b>FIGURA 13</b> – CURVA ATUARIAL DE SOBREVIDA APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO ESTRATIFICADA PELA PRESENÇA DE RECIDIVAS DE INFEÇÃO POR <i>TRYPANOSSOMA CRUZI</i> . ....	34
<b>FIGURA 14</b> – CURVA ATUARIAL DE SOBREVIDA APÓS TRANSPLANTE CARDÍACO ESTRATIFICADA POR PRESENÇA DE MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA.....	34
<b>FIGURA 15</b> - DISTRIBUIÇÃO DAS INFEÇÕES <i>VERSUS</i> ETIOLOGIA DE MIOCARDIOPATIA.....	35
<b>FIGURA 16</b> – DISTRIBUIÇÃO DOS EPISÓDIOS DE INFEÇÃO ESTRATIFICADO PELA PRESENÇA DE MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA. ....	36

**RESUMO**

---

**Introdução:** Complicações infecciosas são freqüentes em pacientes submetidos a transplante cardíaco e cursam com altas taxas de mortalidade. Entretanto, até o momento, são escassas as informações a respeito da epidemiologia e impacto clínico das infecções em pacientes submetidos a transplante cardíaco em nosso país, particularmente nos portadores de miocardiopatia chagásica.

**Casuística e Método:** Estudo retrospectivo, em que foram avaliados todos os episódios de infecção apresentados por pacientes submetidos a transplante cardíaco numa mesma instituição, entre 1986 e 2006, maiores de 18 anos, que sobreviveram além das primeiras 48 horas do procedimento cirúrgico.

**Resultados:** foram incluídos 126 pacientes, com idade média de 41,5 anos (DP  $\pm$  11,5). As etiologias das cardiopatias foram: dilatada (39,0%), chagásica (35,0%), isquêmica (20,0%) e outras (6,0%). Ocorreram 179 episódios de infecção em 96 pacientes (84,0%), sendo 61 (33,7%) pneumonias, 27 (14,9%) infecções de sítio cirúrgico e 21 (11,6%) infecções primárias de corrente sangüínea. Os bacilos Gram-negativos foram identificados em 37 episódios (29,3%), cocos Gram-positivos em 32 (25,3%) e protozoários em 25 (19,8%). As infecções foram a principal causa de morte na população do estudo, com 31,4% dos óbitos. A probabilidade de sobrevida entre os pacientes com infecção foi significativamente menor do que o grupo sem infecção ( $p=0,077$ ). Não houve diferença entre as taxas de infecções de portadores de miocardiopatia chagásica e os demais pacientes. Ocorreram 17 recidivas de infecções por *Trypanossoma cruzi*: 8 (47,0%) no miocárdio, 4 (23,5%) no subcutâneo e 5 (29,4%) em ambos os sítios. Não houve mortes nestes eventos. Não houve diferença entre as sobrevidas dos pacientes chagásicos com ou sem recidiva ( $p=0,735$ ), bem como entre chagásicos e não chagásicos ( $p=0,231$ ). A fração de ejeção final para os grupos com ou sem doença de Chagas foi de, respectivamente 61,0% ( $\pm 9,0$ ) e 60,8% ( $\pm 14,5$ ) ( $p=0,897$ ). Os principais fatores de risco para infecções foram: necessidade de re-operação no pós-operatório imediato (OR 11,4, CI 1,86 - 70,32,  $p=0,008$ ), infecção do doador (OR 6,78, CI 1,47 - 31,26,  $p=0,014$ ), etiologia coronariana da miocardiopatia (OR 6,12, CI 1,05 - 35,58,  $p=0,044$ ) e anemia no receptor pré-transplante (OR 4,35, CI 1,05 - 18,1,  $p=0,043$ ). A presença da doença de Chagas como etiologia da cardiopatia não se destacou como fator de risco para infecção.

**Conclusões:** As infecções foram importante causa de morbimortalidade na população do estudo. Porém, fatores de risco puderam ser identificados e ação preventivas devem ser implementadas. As recidivas de infecção por *Trypanossoma cruzi* foram freqüentes, porém sem repercussão na sobrevida ou na função tardia do enxerto. Também não houve diferença quanto ao número e sítios de infecções entre os pacientes chagásicos e não-chagásicos.

## 1. Introdução

---

*“Eu vos darei um coração novo e introduzirei em vós um espírito novo: arrancarei do vosso peito o coração de pedra e vos darei um coração de carne”. Ezequiel, 36:28.*

## 1.1 A Insuficiência Cardíaca

Nas últimas décadas, a insuficiência cardíaca emergiu como um problema de saúde pública mundial. Em contraste com o que se observa em outras cardiopatias, as taxas de prevalência e mortalidade da insuficiência cardíaca aumentaram nos últimos 20 anos. Kannel (2000), a partir de dados epidemiológicos obtidos no *Framingham Heart Study*, estima que nos Estados Unidos existam cinco milhões de portadores de insuficiência cardíaca, com incidência de aproximadamente 400 mil novos casos por ano. Além disso, desde 2001 nos Estados Unidos, a insuficiência cardíaca é a principal causa de internação hospitalar em pacientes com idade acima de 65 anos, sendo responsável diretamente por aproximadamente 300 mil mortes anuais.

No Brasil, o problema tem a mesma magnitude. Dados do Ministério da Saúde (2006) sugerem prevalência de dois milhões de portadores de insuficiência cardíaca, sendo a principal causa de hospitalização entre as doenças cardiovasculares no Sistema Único de Saúde (SUS).

A disfunção ventricular encontrada nesta doença é secundária a um conjunto de insultos variados, que desencadeiam processos fisiopatológicos múltiplos, determinando o remodelamento ventricular, com hipertrofia muscular e dilatação ventricular. Essas alterações são perpetuadas por mecanismos neuroendócrinos, num processo lento, progressivo e permanente (Hunt et al., 2005).

Dentre os muitos insultos, destaca-se no Brasil a miocardiopatia chagásica. A doença de Chagas é endêmica na América Latina e acomete aproximadamente 20 milhões de pessoas, sendo responsável por cerca de um terço dos atendimentos médicos em clínicas especializadas em insuficiência cardíaca (Freitas et al., 2004) e apresenta mortalidade superior a 50,0% em 5 anos, principalmente devido a morte súbita, insuficiência cardíaca e tromboembolismo (Rassi et al., 2006).

A despeito dos novos tratamentos farmacológicos e do emprego de dispositivos de estimulação elétrica cardíaca demonstrarem em inúmeros estudos multicêntricos redução expressiva da morbidade e mortalidade da insuficiência cardíaca (SOLVD, - *The SOLVD Investigators*, 1991; RALES - Pitt et al., 1999; MERITH HF - Hjalmarson et al., 2000; MADIT II – Moss et al., 2002; CHARM HF - Granger et al., 2003; SCD-HeFT –

Bardy et al., 2005), um número ainda expressivo de pacientes evolui inexoravelmente para formas mais graves da doença e passam a receber consideração para tratamento cirúrgico da sua doença com o emprego do transplante cardíaco.

## 1.2 O Transplante Cardíaco

Apesar dos estudos pioneiros sobre o transplante cardíaco terem sido realizados no começo do século XX (Meine, 2005), somente em 1967, com o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas e do melhor conhecimento dos fenômenos imunológicos envolvidos na rejeição, pode-se realizar o primeiro transplante cardíaco ortotópico (Barnard, 1967). O fato do paciente ter falecido em apenas 18 dias não impediu que outras 56 equipes de 14 países, incluindo Zerbini e colaboradores no Brasil, realizassem 143 procedimentos em 20 meses (Zerbini et al., 1970; Reis, 1986; Meine, 2005).

Com resultados desanimadores, particularmente devido às altas taxas de infecção e rejeição, durante os anos seguintes poucos centros mantiveram programas de transplante cardíaco ativos. Entre eles, pesquisadores da *Stanford University*, Califórnia/EUA, que padronizaram a técnica cirúrgica empregada, introduziram a biópsia endomiocárdica para o rastreamento e diagnóstico das rejeições e difundiram o uso de um novo imunossupressor, a ciclosporina (Downing et al., 1954; Lower, 1961; Stinson et al., 1969; Meine, 2005).

Com o advento da ciclosporina, o transplante cardíaco deixou de ser um procedimento experimental, com alta mortalidade, para ser considerado como opção terapêutica viável para a insuficiência cardíaca terminal (Radovancevic, 2005). De 1981 a 2003 foram realizados mais de 80.000 transplantes cardíacos por 220 centros em 24 países, com sobrevida de 80,0% no primeiro ano e de, aproximadamente, 50,0% em 10 anos (Hertz et al., 2003).

No Brasil, equipes de diferentes estados realizam transplantes cardíacos regularmente desde 1984. O registro brasileiro de transplante cardíaco catalogou 798 procedimentos realizados até 2001 por cerca de 20 centros, sendo a miocardiopatia chagásica uma das principais causas de indicação, diferentemente do observado em casuística internacional (Taylor et al., 2008). Neste registro, a sobrevida após um ano foi de 66,0% e após dez anos, 32,0%. As principais causas de óbito nesta população foram rejeição (18,0%) e complicações infecciosas (22,5%) (Bocchi et al., 2001a).

Apesar da vasta literatura a respeito da epidemiologia das infecções em pacientes submetidos a transplante cardíaco, estes estudos não contemplam casuísticas de países tropicais e também não incluíram pacientes com miocardiopatia chagásica, uma doença infecciosa crônica incurável, que pode reativar após o transplante cardíaco e comprometer a evolução do paciente transplantado (Almeida, 1996a, Cooper, 2001; Montoya et al., 2001). Além disso, a maioria destes estudos dá ênfase apenas às complicações infecciosas que ocorrem no período peri-operatório, ignorando as questões incitadas pelo risco permanente de infecção oferecida pela imunossupressão ao longo da evolução do paciente transplantado (Uip, 1993; Eisen, 2003; Keogh, 2005).

Nesta população, 50,0% das infecções são bacterianas, 40,0% dos episódios são de etiologia viral, 5,0% são infecções fúngicas e 5,0% são causadas por protozoários (Montoya et al., 2001). Merecem atenção as reativações de infecções pré-existentes no receptor, que se manifestam em decorrência da imunossupressão. Dentre estas, destacam-se as infecções por citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e, em nosso meio, as infecções por *Trypanosoma cruzi*.

### 1.3 A Doença de Chagas e o Transplante Cardíaco

A doença de Chagas é endêmica na América Latina, com prevalência estimada pela organização mundial da saúde em cerca de 20 milhões de pessoas infectadas e um enorme contingente de pessoas com risco de adquiri-la (Edwin, 1995; Schmunis, 1991; Viotti et al., 2005). No Brasil, estima-se a existência de 5 a 7 milhões de chagásicos, encontrados em quase todos os estados brasileiros, porém com grande predomínio nas regiões Nordeste, Centro Oeste e Sudeste, nesta, decorrente de fluxo migratório rural urbano (Feitosa, 1991; Edwin, 1995).

O envolvimento cardíaco na doença de Chagas ocorre em 30,0 a 40,0% dos indivíduos infectados (Laranja, 1956). Este acometimento varia desde pequenas alterações da função diastólica e alterações do sistema de condução a bloqueios atrioventriculares graves e comprometimento difuso do músculo cardíaco (Bern et al., 2007). A forma mais grave da doença, a miocardiopatia chagásica crônica, é caracterizada pela presença de disfunção ventricular grave, com insuficiência cardíaca progressiva, arritmias ventriculares complexas e elevada taxa de mortalidade (Mady et al., 1994; Rassi et al., 2006).

Para estes casos, como forma de tratamento, deve-se considerar a realização de transplante cardíaco. Entretanto, a realização de transplante cardíaco no portador de miocardiopatia chagásica ainda suscita muitas dúvidas. Por ser uma miocardiopatia de etiologia infecciosa sistêmica, incurável, sem que haja tratamento específico capaz de erradicar o parasita, potenciais reativações da infecção por *Trypanossoma cruzi* podem comprometer o enxerto aguda ou cronicamente. Além disso, a participação do sistema imune na etiopatogenia da doença, com ação depressora da resposta imunológica do portador pode favorecer a incidência de complicações infecciosas (Marin Neto et al., 2008).

Evidências clínicas da recidiva de doença de Chagas após imunossupressão já haviam sido obtidas desde a década de 1960 em pacientes portadores de doenças hematológicas, síndrome da imunodeficiência adquirida ou após o transplante renal (Rivero et al., 1974; Leiguarda et al., 1990; Lopez-Blanco et al., 1992).

Em modelos experimentais, diversos autores observaram recidivas de infecções por *Trypanossoma cruzi*, com alta incidência de miocardite e de mortalidade nos animais submetidos à imunossupressão com diversas drogas (Hayes, 1981; McCabe et al., 1985; Boullon et al., 1988; Sinagra et al., 1993; Andrade et al., 1997).

Em humanos, a experiência pioneira com transplante cardíaco documentou elevada incidência de reativação aguda da infecção, com quadro febril, lesões cutâneas, miocardite e morte, a despeito da tentativa de profilaxia com antimicrobianos específicos, como o benzonidazol (Stolf et al., 1987). Por outro lado, estudos mais recentes, nos quais foram utilizadas doses menores de imunossupressores, demonstraram sobrevida comparável à observada em pacientes não chagásicos, apesar de taxas de recidivas ainda muito elevadas (Carvalho et al., 1996; Bocchi, 2001b; Bestetti et al., 2008).

De todo modo, devido às pequenas casuísticas estudadas e ao curto tempo de seguimento não se sabe ao certo qual o impacto das reativações da infecção pelo *Trypanossoma cruzi* na função tardia do enxerto ou na sobrevida a longo prazo dos pacientes chagásicos submetidos a transplante cardíaco. Portanto, este estudo se propõe a avaliar a epidemiologia, a incidência e o impacto das complicações infecciosas precoces e tardias em uma coorte de pacientes submetidos a transplante cardíaco em um país tropical, incluindo uma porcentagem elevada de pacientes com doença de Chagas.

## **2. OBJETIVOS**

---

Este estudo foi desenvolvido para:

1. Determinar a prevalência das complicações infecciosas em uma coorte de pacientes submetidos ao transplante cardíaco e avaliar o impacto destas complicações na sobrevida;
2. Determinar os fatores de risco envolvidos para desenvolvimento das complicações infecciosas nos pacientes da coorte;
3. Avaliar a prevalência e as repercussões clínicas das complicações infecciosas em pacientes com doença de Chagas e compará-las com pacientes não chagásicos;
4. Avaliar a prevalência de reativação da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e impacto na sobrevida dos pacientes e na função tardia do enxerto.

### **3. CASUÍSTICA E MÉTODO**

---

### **3.1 O Programa de Transplante Cardíaco da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)**

De novembro de 1996 a dezembro de 2006, 136 pacientes foram submetidos a transplantes cardíacos na UNIFESP. A indicação para o procedimento em 131 pacientes foi o tratamento da insuficiência cardíaca refratária. Nos demais, a indicação foi a presença de arritmia ventricular maligna não controlada com drogas, ablação ou cardiodesfibrilador implantável.

Todos os casos foram rigorosamente selecionados de acordo com os critérios adotados pela instituição, seguiram o mesmo protocolo de cuidados pós-operatórios, de imunossupressão para pacientes chagásicos e não - chagásicos, de rastreamento e diagnóstico de rejeições e complicações infecciosas e foram acompanhados pelas mesmas equipes médicas nas fases hospitalar e tardia.

### **3.2 Protocolo Institucional: Procedimento Cirúrgico e Pós-Operatório Imediato**

A técnica cirúrgica empregada foi a clássica do transplante cardíaco ortotópico, descrita por Lower (1961), utilizando-se de circulação extracorpórea com oxigenador de membrana, hipotermia sistêmica e implante de cabos marca-passos epicárdicos. A proteção miocárdica foi realizada de acordo com a rotina do serviço, com solução cardioplégica cristalóide contínua ou cardioplegia sanguínea isotérmica.

Todos os pacientes foram monitorados com cateteres de pressão de artéria pulmonar, cateteres de pressão arterial invasiva e sondas vesical de demora, retiradas entre o segundo e quarto dia de pós-operatório. A extubação traqueal e a retirada de drenos mediastinais e pleurais foram feitos o mais precocemente possível de acordo com o quadro clínico individual.

#### **3.2.1 Protocolo de Imunossupressão**

No pré-operatório imediato foi administrada por via oral azatioprina na dose de 2 mg/kg de peso e 4 mg/kg de peso, respectivamente para pacientes chagásicos e não chagásicos e mantida entre 1,5 a 2,0 mg/kg/dia nos pacientes chagásicos e 2,0 a 2,5 mg/kg/dia nos não chagásicos. As doses de azatioprina foram ajustada de acordo com a contagem de glóbulos brancos.

Todos os pacientes receberam metilprednisolona (500 mg) por via endovenosa após o desclameamento aórtico e mantida em 500 mg/dia nos pacientes chagásicos e entre 750 e 1000 mg/dia por três dias. Após este período, foi iniciada prednisona por via

oral, na dose de 0,8 a 1 mg/kg/dia, a qual foi reduzida gradativamente para 0,15 a 0,2 mg/kg/dia ao final do primeiro mês e suspensa a partir do sexto mês, nos pacientes não chagásicos. Para os chagásicos, o corticosteróide foi suspenso a partir do segundo mês.

A ciclosporina foi iniciada no quarto dia de pós-operatório, nas doses de 3,5 para pacientes chagásicos e 5 mg/kg/dia para não chagásicos. As doses foram ajustadas para manter o nível sérico entre 100 e 150 mcg/L nos pacientes chagásicos e, para os demais pacientes, entre 200 a 300 mcg/L, no primeiro ano e entre 150 e 200 mcg/L, após este período.

Micofenolato mofetil e tacrolimus foram incorporados mais recentemente ao protocolo de imunossupressão em substituição a ciclosporina ou azatioprina nos quadros de rejeição grave recorrente. Micofenolato mofetil não foi utilizado em pacientes chagásicos.

Nos casos de rejeição, foi utilizada metilprednisolona, na dose de 1 g/kg/dia, por três dias, seguido por prednisona, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, mantida até a normalização histológica.

**Quadro 1 – Protocolo de imunossupressão utilizado no programa de transplante cardíaco da Universidade Federal de São Paulo.**

Período	Droga utilizada	Pacientes chagásicos	Demais Pacientes
<b>Pré - operatório</b>	Azatioprina	2 mg/kg/dia	4 mg/kg/dia
<b>Intra - operatório</b>	Metilprednisolona	500 mg	500 mg
<b>Pós - operatório</b>	Metilprednisolona (até 3 <sup>o</sup> dia)	500 mg	750-1000 mg
	Prednisona (após 4 <sup>o</sup> PO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0,8-1,0 mg/kg/dia</li> <li>▪ Interrupção a partir do segundo mês</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Até 30 dias: 0,8 - 1,0 mg/kg/dia</li> <li>▪ Após 30 dias: 0,15 - 0,2 mg/kg/dia</li> <li>▪ Interrupção a partir do sexto mês</li> </ul>
	Azatioprina	1,0 – 2,0 mg/kg/dia	2,0 - 2,5 mg/kg/dia
	Ciclosporina	3,5 mg/kg/dia	5,0 mg/kg/dia

### 3.2.2 Monitorização da Rejeição Celular Aguda

O protocolo de monitorização da rejeição celular aguda da UNIFESP preconiza que sejam realizadas biópsias endomiocárdicas guiadas por ecocardiografia semanais no primeiro mês após a realização do transplante cardíaco, quinzenais no segundo mês e mensais entre o terceiro e o sexto mês. Após este período, são realizadas quando houve suspeita clínica ou ecocardiográfica de rejeição ou para controle clínico do tratamento de rejeição.

Neste estudo, as biópsias endomiocárdicas foram realizadas com biótomo 7-French modelo *Stanford* (*Scholten Surgical Instruments, Inc.*). Foram obtidos em média quatro fragmentos de 0,1 a 0,3 cm de diâmetro do septo interventricular, alcançado através de punção da veia jugular interna direita. As amostras foram fixadas em formalina 10,0% e, posteriormente, coradas por hematoxilina-eosina e submetidas à imunofenotipagem dos linfócitos mediante detecção imunohistoquímica (Souza, 1998).

Para o diagnóstico histológico de rejeição celular aguda, utilizou-se os critérios da classificação da *International Society of Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) (Billingham et al., 1990). Somente os pacientes classificados com quadros de rejeição moderada a grave, pelos critérios de *Stanford* e com grau de rejeição acima de três, pelos critérios da ISHLT, foram considerados para tratamento.

### 3.2.3 Profilaxia Antimicrobiana e Protocolo de Investigação de Complicações Infecciosas

Utilizou-se como profilaxia antimicrobiana cefalotina ou cefazolina, iniciados na indução anestésica e mantidos por 24 a 96 horas. Todos os pacientes receberam profilaxia para *S. stercoralis* com albendazol ou tiabendazol no pré-operatório. Foi realizada profilaxia da infecção por *Toxoplasma gondii* com pirimetamina em receptores com sorologia negativa e que receberam órgão de doadores com sorologia positiva ou desconhecida.

Não foi utilizada profilaxia antiviral de rotina, exceto uso de ganciclovir, utilizada para receptores com sorologia negativa para citomegalovírus que receberam o enxerto de doadores soropositivos ou com sorologia desconhecida. Os receptores com sorologia positiva para citomegalovírus foram submetidos periodicamente a pesquisa de antígenos de citomegalovírus séricos (antigenemia) e receberam tratamento de acordo com o protocolo institucional.

Não foi realizada profilaxia antifúngica rotineira, exceto pelo uso de nistatina oral até a alta hospitalar. Nesta casuística, não foi realizada a profilaxia para *Pneumocystis jirovecii*. Da mesma forma, não realizamos qualquer tentativa de profilaxia com benzonidazol ou alopurinol no sentido de impedir a reativação da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*.

O protocolo do programa de transplante cardíaco da instituição prevê que a investigação diagnóstica de processos infecciosos deve ser realizada conforme a suspeita diagnóstica, com a realização de sorologias, culturas e análise histopatológica. Nos casos de infecções pulmonares, o protocolo prevê a realização de endoscopia respiratória (broncoscopia) com a realização de lavado brônquico e biópsia transbrônquica ou por toracotomia. Nos casos de infecção de sítio cirúrgico, todos os pacientes foram submetidos à tomografia computadorizada e, quando necessária, foi realizada a exploração mediastinal precocemente.

### **3.2.4 Diagnóstico e Tratamento da Reativação da Infecção por *Trypanosoma cruzi***

O protocolo da instituição não prevê a realização de profilaxia pré ou pós-operatória para as reativações de infecção por *Trypanosoma cruzi*. Os episódios de reativação foram ativamente pesquisados através de biópsias endomiocárdicas, biópsias de lesões cutâneas, hemoculturas e xenodiagnóstico indireto, obtidos quinzenalmente no primeiro e segundo mês e mensalmente entre o terceiro e o sexto mês, ou mediante suspeita clínica, com o surgimento de lesões cutâneas, sintomas de insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular nova.

Para a confirmação diagnóstica foi necessária a visualização direta do parasita em hemoculturas, esfregaço de gota espessa ou xenodiagnóstico. As hemoculturas foram realizadas em meio específico (LIT – “Liver infusion triptose”), em técnica previamente padronizada. Xenodiagnóstico foi realizado pelo método indireto, utilizando-se ninfas de *Triatoma infestans*, do terceiro ao quinto estágio, com leitura aos 30 e 60 dias.

A análise histopatológica foi realizada em todas as amostras de biópsias endomiocárdicas e nas biópsias de lesões cutâneas através visualização direta pelas colorações hematoxilina, eosina e giemsa ou imunohistoquímica com a técnica de imunoperoxidase com anticorpo policlonal anti - *T. cruzi*. Para o diagnóstico realizado através de análise histopatológica foi necessária a visualização direta do parasita na

amostra ou teste imunohistoquímico sugestivo, associado à presença de infiltrado inflamatório adjacente.

Testes sorológicos (hemaglutinação e imunofluorescência) não foram utilizados para o diagnóstico de recidiva ou para controle de cura de tratamento.

Os episódios de reativação foram tratados com alopurinol (600-900 mg/dia) por 60 dias. Em caso de intolerância ao alopurinol, utilizou-se benzonidazol (5-10 mg/kg/dia) pelo mesmo período. Considerou-se como “cura” o desaparecimento do quadro clínico, com o desaparecimento das lesões cutâneas e a normalização da biópsia endomiocárdica, negatização da hemocultura e do xenodiagnóstico.

Durante o tratamento da reativação da infecção pelo *Trypanossoma cruzi*, os pacientes foram monitorizados periodicamente com leucometria e dosagens séricas de transaminases, creatinina e ciclosporina séricas.

### 3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão no Estudo e Variáveis Avaliadas

Foram analisados retrospectivamente os prontuários dos 136 pacientes submetidos a transplante cardíaco na UNIFESP/EPM. Deste total, foram excluídos 10 pacientes por serem menores de 18 anos ou por falecerem antes completarem 48 horas de pós-operatório.

Dos pacientes elegíveis, as seguintes variáveis foram analisadas:

- 1- **Variáveis demográficas:** sexo e idade.
- 2- **Variáveis clínicas pré-operatórias:** diagnóstico da miocardiopatia; classe funcional de acordo com a classificação da New York Heart Association; peso; estatura; índice de massa corporal (IMC), sendo considerado IMC menor do que 18,9 kg/m<sup>2</sup> como desnutrição e IMC maior que 25 kg/m<sup>2</sup> como sobrepeso/obesidade (WHO, 1995); índice hematimétrico, sendo considerado como anemia valores de hemoglobina menores que 13,0 g/dL para homens ou mulheres pós menopausa e 12,0 g/dL em mulheres pré menopausa (WHO, 2001); fração de ejeção ventricular, calculado por ventriculografia radioisotópica ou ecocardiografia; diagnóstico de hipertensão arterial; diabetes; neoplasia; etilismo; tabagismo; evento tromboembólico prévio; cirurgia cardíaca ou implante de marcapasso definitivo;

internação hospitalar nos 30 dias que antecederam o transplante; uso de droga inotrópica no momento do transplante; uso de antibiótico até sete dias antes do transplante; sorologias (Chagas, hepatites B e C, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana) e transplante cardíaco em regime de prioridade (Dohmann et al., 1999).

- 3- **Variáveis da intervenção cirúrgica:** tempo de isquemia, tempo de perfusão, tempo de ventilação mecânica, necessidade de diálise no período pós-operatório, necessidade de re-operação, presença de rejeição aguda e tempo de internação.
- 4- **Variáveis do doador:** sexo, idade, sorologias (hepatites B e C, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus e vírus da imunodeficiência humana), diagnóstico de infecção bacteriana e uso de antimicrobianos.
- 5- **Variáveis do receptor:** co-morbidades; classe funcional mais recente pela classificação da NYHA (1994); fração de ejeção ventricular mais recente, calculada por ecocardiografia ou ventriculografia radioisotópica; número de episódios de rejeição; causa e data do óbito. Para este último item, além das informações dos prontuários, obteve-se dados de necropsia e do atestado de óbito quando disponíveis.
- 6- **Variáveis sobre o episódio de infecção:** período após o transplante (classificados como: menos de um mês da realização do procedimento cirúrgico, entre um e seis meses e após seis meses); presença de sepse grave ou choque séptico (Levy et al., 2001), leucocitose; sítio de infecção; microrganismo identificado; se em vigência de tratamento para rejeição; nível sérico de ciclosporina ou tacrolimus quando disponíveis; alteração de ritmo cardíaco; função ventricular; insuficiência renal aguda definida pelo aumento da creatinina sérica em 50,0% (Bellomo et al., 2004) e necessidade de ajuste da dose dos imunossupressores.

### 3.3.1 Critérios Diagnósticos de Infecções Utilizados no Estudo

Foram considerados como infecções todos os episódios diagnosticados pela equipe assistente não sendo necessária a comprovação microbiológica. Para a

padronização da categorização das infecções, utilizou-se a nomenclatura sugerida por Garner et al. (1988) e por Levy et al. (2001).

Foram incluídas as infecções e situações:

- Sistema nervoso central (meningite, encefalite ou abscesso cerebral);
- Sítio cirúrgico (superficial ou profunda);
- Primária de corrente sanguínea ou associada a cateteres;
- Pneumonias;
- Miocardites;
- Trato urinário;
- Infecções causadas por citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Trypanosoma cruzi*;
- Infecções que desencadearam sepse grave ou choque séptico;
- Infecções em que foi necessária a internação para investigação ou tratamento;
- Infecções em que houve evolução para óbito.

Foram excluídas do estudo devido à evolução clínica benigna: as infecções de vias aéreas superiores tratadas ambulatorialmente (resfriados comuns, gripes sazonais); infecções comunitárias de trato urinário baixo (cistites); candidíase oral ou do trato genital; vulvovaginites; manifestação oral ou genital de infecções por herpesvírus; herpes zoster; outras infecções virais cutâneas (condiloma acuminado, molusco contagioso) e diarreias virais agudas.

Como complicação dos eventos infecciosos considerou-se prolongamento do período de ventilação mecânica no pós-operatório, prolongamento do período de internação hospitalar no pós-operatório, disfunção ventricular nova (Charpentier et al., 2004), insuficiência renal aguda (Bellomo et al., 2004), necessidade de ajuste da dose dos imunossupressores, arritmia cardíaca e óbito.

### **3.3.2 Análise Estatística e Aprovação no Comitê de Ética**

Para a análise descritiva das variáveis foram utilizadas as médias, medianas e respectivos desvios padrão. Para comparação entre elas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou ANOVA. Regressão logística pelo método *Stepwise Forward* e regressão proporcional de Cox, foram utilizados para a inferência das relações entre as diversas

variáveis e os desfechos selecionados. Quando apropriado foi definido como grupo controle os pacientes que não apresentaram episódios de infecção do grupo 2. Curvas de Kaplan-Meier e teste de *Log-rank* foram utilizados para a avaliação da probabilidade de sobrevida e, para todos os testes, foi definido nível de significância de 5%.

Estudo realizado com aprovação prévia do comitê de ética em pesquisa da UNIFESP.

## **4. RESULTADOS**

---

#### 4.1 Descrição da População

Cento e vinte e seis pacientes foram considerados elegíveis para o estudo, acompanhados por 8,1 anos (DP $\pm$ 5,2), em média. Noventa e nove (78,6%) pacientes eram do sexo masculino e 27 (20,2 %) do sexo feminino. A idade média da população foi de 41,5 anos (DP  $\pm$  11,5) (Tabela 1).

Quarenta e nove (39,0%) pacientes foram submetidos a transplante cardíaco por miocardiopatia idiopática, 44 (35,0%), por miocardiopatia chagásica e 25 (20,0%), por miocardiopatia isquêmica (Figura 1). Oito (6,0%) pacientes foram submetidos a transplante cardíaco por outras miocardiopatias: miocardiopatia puerperal, cardiopatia valvar e cardiopatia congênita. Quando comparados os 82 pacientes não chagásicos com os 44 chagásicos observamos diferença significativa em relação à idade média nos dois grupos: respectivamente: 43,8 anos ( $\pm$  13,5) e 40,1 anos ( $\pm$  10,6) ( $p=0,022$ ).

No período do estudo foram verificados 64 óbitos. As principais causas foram infecções e rejeições (Figura 2). A probabilidade de sobrevida após a realização do transplante cardíaco na instituição foi de 75,0% em um ano e 65,0% em cinco anos (Figura 3). A média de fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao final do estudo foi de 60,8% (DP  $\pm$  14,8%) sem diferença significativa entre os pacientes chagásicos e não chagásicos respectivamente, 61,0% ( $\pm$ 9,0) e 60,8% ( $\pm$ 14,5), ( $p=0,897$ ).

**Tabela 1 – Descrição da população do estudo.**

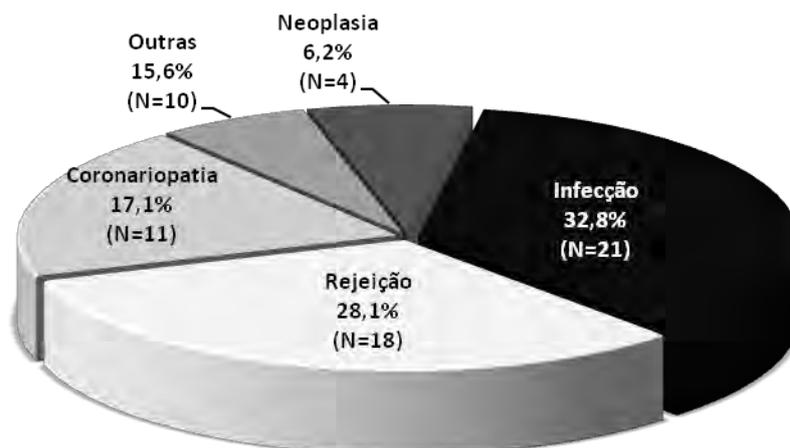
	N (%) ou Média (desvio padrão)	
Total de indivíduos incluídos	126 (100)	
Sexo masculino	99 (78,6)	
Idade	41,5 ( $\pm$ 11,5)	
Transplante em regime de prioridade	39 (31,0)	
Tempo de perfusão (min)	124,4 ( $\pm$ 29,1)	
Tempo de isquemia (min)	91,1 ( $\pm$ 17,6)	
Imunossupressão*	Ciclosporina	115 (91,0)
	Prednisona	110 (87,0)
	Azatioprina	108 (85,7)
	Micofenolato mofetil	18 (12,5)
	Tacrolimus	11 (8,7)

\* Imunossupressão utilizada no diagnóstico da infecção

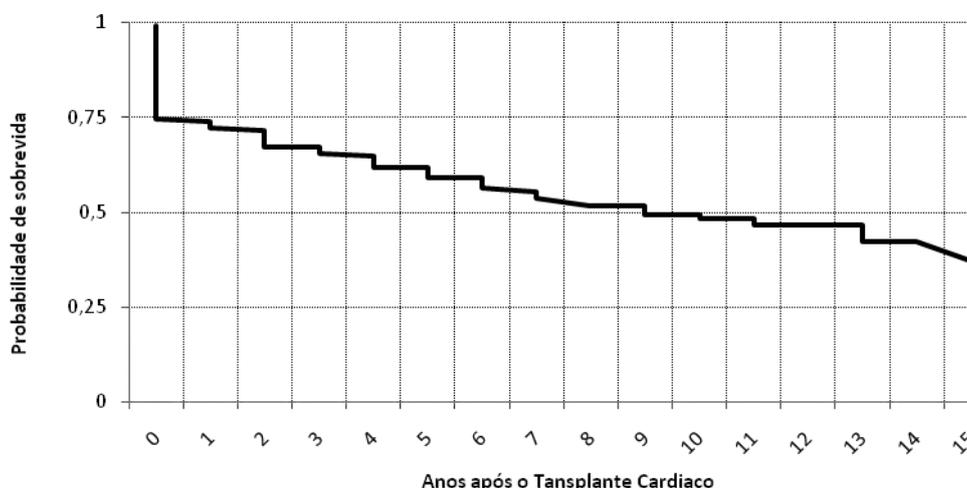
**Figura 1 – Miocardiopatias com indicação de transplante cardíaco na população do estudo.**



**Figura 2 – Etiologia dos óbitos da população do estudo.**



**Figura 3 - Curva atuarial de sobrevida após a realização do transplante cardíaco na população do estudo (em anos).**

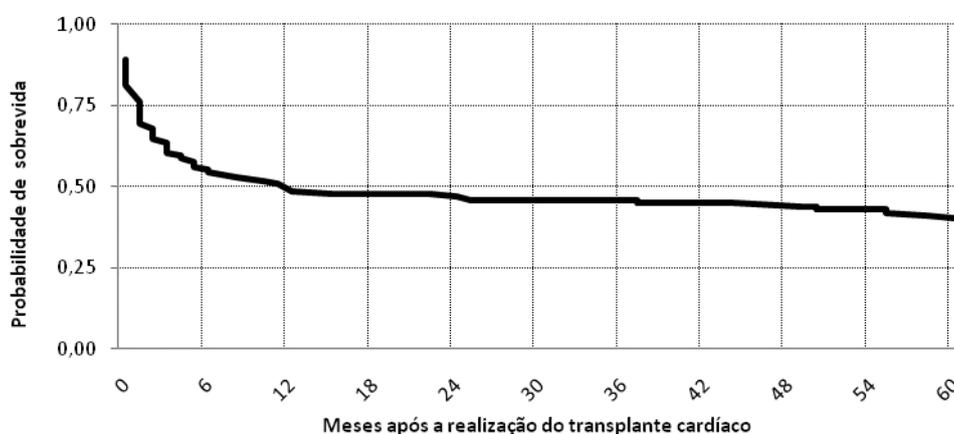


#### 4.2 Descrição das Infecções

Noventa e seis pacientes (76,0%) tiveram 178 episódios de infecções (incidência acumulada de 1,4 infecções por paciente). Trinta e nove (41,0%) pacientes tiveram mais de um episódio. O tempo decorrido entre o transplante e o diagnóstico da infecção foi de um a 505 dias, com mediana de 12 dias. A probabilidade de sobrevida sem infecção foi de 75,0% em um mês e 50,0% em um ano (Figura 4).

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de leucometria, ciclosporinemia e tacrolinemia entre os grupos com e sem infecção momento do diagnóstico (Figura 5).

**Figura 4 – Curva atuarial de sobrevida livre de complicações infecciosas.**



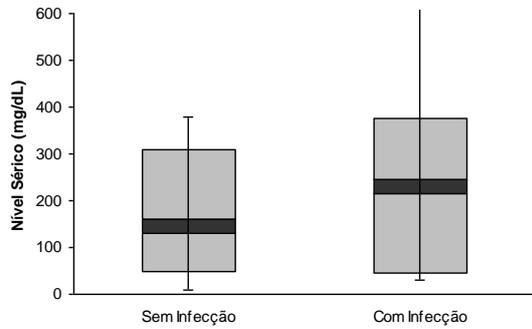
**Figura 5 – Comparação entre os níveis séricos de drogas imunossupressoras e número total de leucócitos no momento do diagnóstico de infecção.**

**5 a - Ciclosporina**

**5 b - Tacrolimus**

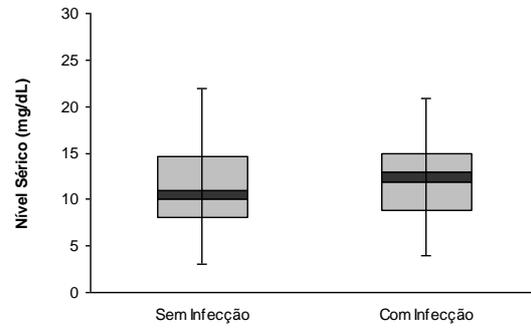
**5 c - Leucometria**

**5a**



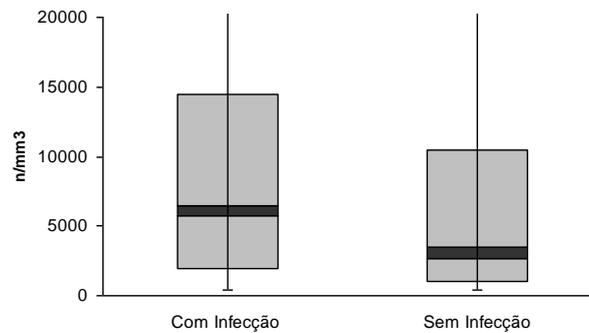
(p=0,86)

**5b**



(p=0,11)

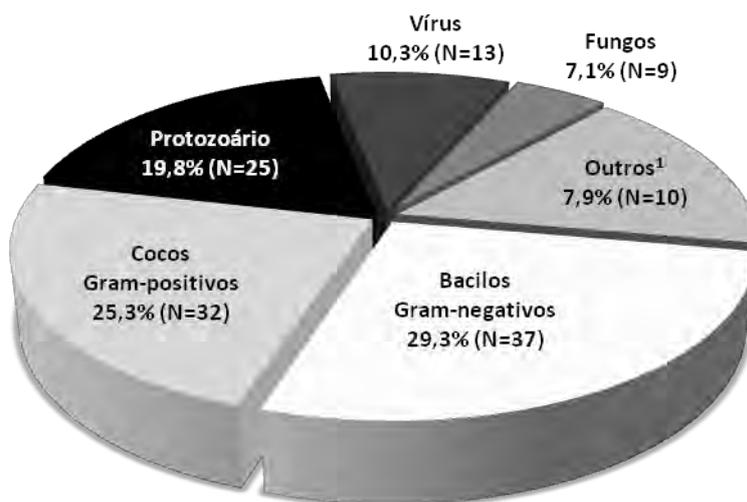
**5c**



(p=0,11)

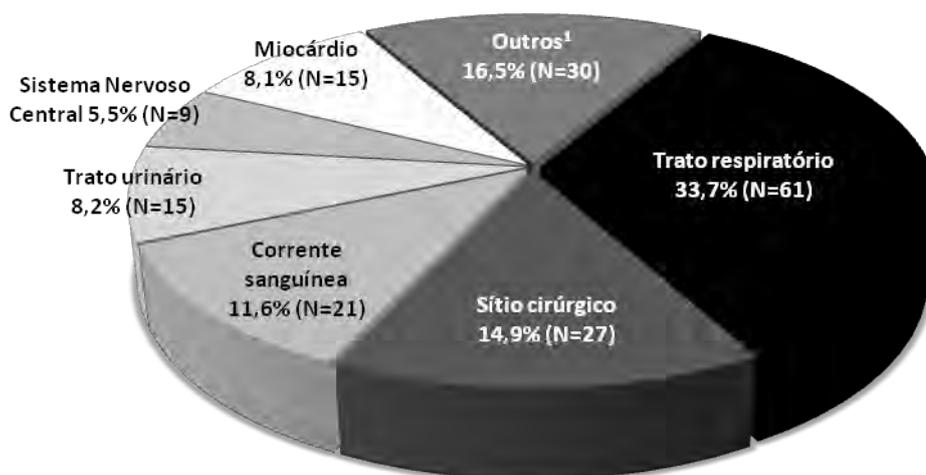
Cinquenta e seis (32,0%) episódios ocorreram no primeiro mês após a realização do transplante cardíaco, quarenta e um (22,8%) entre o primeiro e sexto mês e oitenta e um (45,2%), após o sexto mês. Bacilos Gram-negativos foram responsáveis por trinta e sete (29,3%) episódios, cocos Gram-positivos por 32 (25,3%), protozoários por 25 (19,8%) e vírus por 13 (10,3%) (Figura 6). A figura 7 mostra a distribuição por sítios.

Figura 6 – Distribuição dos microorganismos identificados na população do estudo.



1 – Inclui: micobactérias e *P. jirovecii*.

Figura 7 – Distribuição dos sítios de infecção na população do estudo.



1- Inclui: infecções gastrointestinais, cutâneas e hematológicas.

Trinta e seis (19,6%) episódios de infecção evoluíram para sepse grave/choque séptico. O trato respiratório foi o sítio mais prevalente (N=24; 66,6%) e o agente não foi isolado em 18 (50,0%) eventos (Tabela 2).

Ocorreram doze (33,3%) óbitos entre os pacientes que apresentaram sepse grave ou choque séptico. Os microrganismos isolados nos casos de óbito foram: *S. aureus* (N=2; 16,0%), *Acinetobacter* spp. (N=1; 8,3%), *Candida* spp. (N=1; 8,3%), *P. jirovecii* (N=1, 8,3%) e *Pseudomonas* spp. (N=1, 8,3%).

**Tabela 2 – Descrição dos episódios de sepse grave e choque séptico.**

	N(%)	
<b>Períodos</b>	< 1 mês	11 (29,4)
	1-6 meses	6 (14,7)
	> 6 meses	19 (55,8)
<b>Sítios</b>	Trato respiratório	24 (66,6)
	Sítio cirúrgico / Mediastinite	6 (9,0)
	Primário de corrente sanguínea	2 (5,5)
	Trato urinário	2(5,5)
	Sistema nervoso central	1 (2,7)
	Ósteo – Articular	1 (2,7)
<b>Microrganismos</b>	<i>S. aureus</i>	9 (25,0)
	<i>Candida</i> spp.	2 (5,5)
	<i>P. jirovecii</i>	2 (5,5)
	<i>N. meningitidis</i>	1 (2,7%)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1 (2,7%)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	1 (2,7%)
	<i>S. pneumoniae</i>	1 (2,7%)
<i>S. viridans</i>	1 (2,7%)	
<b>Óbitos</b>	12 (33,3%)	

Foram diagnosticados 61 episódios de infecções do trato respiratório (33,7% do total das infecções diagnosticadas). Em 21 (34,4%) episódios não foram identificados agentes. A distribuição dos microrganismos identificados nos episódios de infecções do trato respiratório é mostrada da tabela 3.

Ocorreram doze óbitos entre os pacientes que desenvolveram infecção do trato respiratório. Nestes eventos foram isolados *Aspergillus* spp. (N=1, 8,3%), *Pseudomonas* spp. (N=1; 8,3%), citomegalovírus (N=1, 8,3%), *P. jirovecii* (N=1; 8,3%) e *H. capsulatum* (N=1; 8,3%).

**Tabela 3 – Descrição dos episódios de infecções do trato respiratório.**

	<b>N (%)</b>	
<b>Períodos</b>	< 1 mês	14 (22,9)
	1-6 mês	9 (14,7)
	> 6 meses	38 (62,2)
<b>Microrganismos isolados</b>	<i>P. jirovecii</i>	7 (17,0)
	Citomegalovírus	5 (11,9)
	<i>S. pneumoniae</i>	5 (11,9)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	5 (11,9)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	4 (9,5)
	<i>S. aureus</i>	2 (4,7)
	<i>Klebsiella</i> spp.	2 (4,7)
	<i>M. tuberculosis</i>	2 (4,7)
	Estafilococo coagulase negativo	2 (4,7)
	<i>T. gondii</i>	2 (4,7)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (2,3)
	<i>Enterobacter</i> spp.	1 (2,3)
	<i>Haemophilus</i> spp.	1 (2,3)
<i>H. capsulatum</i>	1 (2,3)	
<i>Aspergillus</i> spp.	1 (2,3)	
<b>Óbito</b>	12 (19,6)	

Foram diagnosticados 27 (14,8% do total das infecções diagnosticadas) episódios de infecções do sítio cirúrgico, 23 deles relacionados à esternotomia, sendo sete mediastinites. Os outros episódios foram decorrentes de implantes de cateteres de diálise peritoneal ou procedimentos endovasculares.

A maioria (81,0%) das infecções do sítio cirúrgico ocorreu no primeiro mês após o transplante e 11 (40,7%) episódios foram causados por *S.aureus*. Ocorreram quatro óbitos associados à mediastinite e peritonite após implante de cateter de diálise peritoneal. Nestes eventos foram isolados *S. aureus* (50,0%; N=2) e *Klebsiella* spp. (25,0%; N=1) (Tabela 4).

Vinte e um (11,6%) episódios de infecções primárias de corrente sanguínea foram diagnosticados. *S.aureus* foi o responsável por onze (52,3%) episódios. Houve dois óbitos, associado à infecção por *S.aureus* (Tabela 5).

**Tabela 4 – Descrição dos episódios de infecções do sítio cirúrgico.**

	N (%)	
<b>Períodos</b>	< 1 mês	21 (81,0)
	1-6 meses	3 (11,1)
	> 6 meses	3 (11,1)
<b>Microrganismos isolados</b>	<i>S. aureus</i>	11 (40,7)
	<i>Klebsiella</i> spp.	3 (11,1)
	<i>S. viridans</i>	1 (3,7)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	1 (3,7)
	<i>E. coli</i>	1 (3,7)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (3,7)
<b>Óbito</b>	4 (14,8)	

**Tabela 5 – Descrição dos episódios de infecções primária de corrente sanguínea.**

	N (%)	
<b>Períodos</b>	< 1 mês	7 (33,0)
	1-6 meses	5 (25,0)
	> 6 meses	9 (42,0)
<b>Microrganismos isolados</b>	<i>S. aureus</i>	11 (52,3)
	<i>Pseudomonas</i> spp.	3 (15,0)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (10,0)
	<i>Klebsiella</i> spp.	2 (10,0)
	<i>Candida</i> spp.	2 (10,0)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (5,0)
<b>Óbito</b>	2 (9,5)	

Foram diagnosticados 15 episódios de infecção do trato urinário (8,2% do total de infecções diagnosticadas), seis (40,0%) episódios ocorreram no primeiro mês, três episódios (20,0%) entre o primeiro e sexto mês e seis (40,0%) após seis meses. *E.coli* (46,6%, N=7) e *Candida* spp. (26,6%, N=4) foram os agentes mais comuns. Ocorreu apenas um óbito entre os pacientes que apresentaram infecção do trato urinário. Neste caso foi isolado *Acinetobacter* spp. (Tabela 6).

Ocorreram 15 episódios de miocardite (9,2% do total de infecções diagnosticadas): 13 (86,6%) ocasionadas por reativação de *T.cruzi* e dois por *T. gondii* (13,3%). Não houve óbito associado a estes eventos (Tabela 7).

**Tabela 6 – Descrição dos episódios de infecções do trato urinário.**

		N (%)
<b>Períodos</b>	< 1 mês	6 (40,0)
	1-6 mês	3 (20,0)
	> 6 meses	6 (40,0)
<b>Microrganismos isolados</b>	<i>E. coli</i>	7 (46,6)
	<i>Candida</i> spp.	4 (26,6)
	<i>Klebsiella</i> spp.	2 (13,5)
	<i>Acinetobacter</i> spp.	1 (6,6)
	<i>Enterococcus</i> spp.	1 (6,6)
<b>Óbito</b>		1 (6,6)

**Tabela 7 – Descrição dos episódios de miocardites.**

		N (%)
<b>Períodos</b>	< 1 mês	3 (15,3)
	1-6 mês	7 (46,1)
	> 6 meses	6 (38,4)
<b>Microrganismos isolados</b>	<i>T.cruzi</i>	13 (84,6)
	<i>T. gondii</i>	2 (15,4)
<b>Óbito</b>		0

Ocorreram nove episódios de infecção do sistema nervoso central (5,5% do total de infecções diagnosticadas), três encefalites virais (herpes simples ou citomegalovírus), três episódios de coriorretinite, dois episódios de meningite (*N. Meningites* e *S.aureus*), dois episódios de meningite e um paciente apresentou abscesso cerebral (*L. monocitogenes*). Não se registrou óbito por estas infecções (Tabela 8).

**Tabela 8 – Descrição dos episódios de infecção do sistema nervoso central.**

	N (%)	
<b>Períodos</b>	< 1 mês	3 (30,0)
	1-6 mês	2 (20,0)
	> 6 meses	4 (40,0)
<b>Diagnóstico</b>	Encefalite	3 (30,0)
	Meningite	2 (20,0)
	Abscesso cerebral	1 (10,0)
	Coriorretinite	3 (30,0)
<b>Microrganismos isolados</b>	<i>Herpes virus</i>	2 (20,0)
	<i>N. meningitidis</i>	2 (20,0)
	<i>Citomegalovirus</i>	1 (10,0)
	<i>S. aureus</i>	1 (10,0)
	<i>T. gondii</i>	3 (30,0)
	<i>L. monocitogenes</i>	1 (10,0)
<b>Óbito</b>	0	

Doze pacientes (9,5%) apresentaram sinais ou sintomas compatíveis com infecções (recidivas) por citomegalovírus, sendo 72,2% nos primeiros seis meses após a realização do transplante: cinco pacientes (45,5%) apresentaram infecções respiratórias; três (27,2%), sintomas gastrointestinais; dois (18,1%) apresentaram manifestações hematológicas (pancitopenia). Um receptor não apresentou sintomas, porém apresentou positividade em antígenoemia de vigilância.

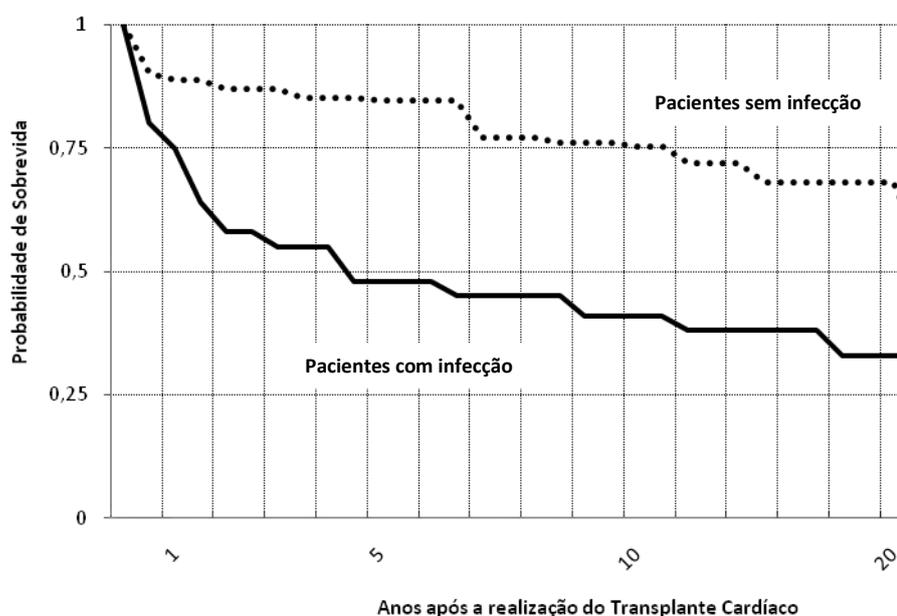
Seis pacientes (4,7%) apresentaram infecções por *Toxoplasma gondii*, cinco recidivas e uma infecção primária. Foram três episódios (50,0%) de coriorretinite, duas miocardites (33,3%), duas pneumonias (33,3%) e um episódio de doença sistêmica, com evolução fatal.

### 4.3 Complicações Clínicas Associadas às Infecções

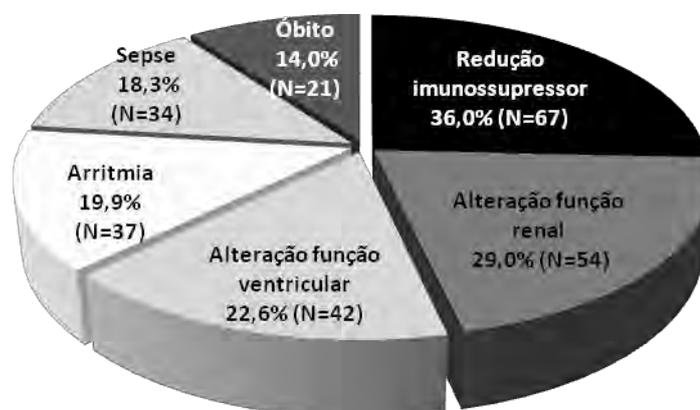
Com o intuito de avaliar a influência do diagnóstico de infecções na sobrevida da população do estudo, foram construídas curvas de Kaplan - Meier para cada categoria desta variável. Observa-se que houve diferença entre as probabilidades de sobrevida entre os grupos com e sem infecção ( $p=0,027$ ) (Figura 8).

Além do óbito, a figura 9 demonstra outros desfechos clinicamente relevantes associadas às infecções. A presença de qualquer um destes desfechos correlacionou-se significativamente com a evolução para óbito ( $p=0,038$ ).

**Figura 8 – Curva atuarial de sobrevida após a realização do transplante cardíaco na população com ou sem infecção.**



p-valor = 0,027

**Figura 9 – Complicações clínicas associadas às infecções.**

Dos 96 pacientes que apresentaram infecções, 21 (43,0%) tiveram como causa de óbito a própria infecção; em 11 (22,7%) pacientes a causa do óbito foi a rejeição; em 9 (20,4%) casos, o óbito foi devido a coronariopatia pós transplante e em 2 (4,5%) pacientes o óbito foi associado a presença de neoplasia ( $p=0,041$ ). O tempo decorrido entre o episódio de infecção e o óbito foi de 2 dias a 10 anos, sendo que 72,0% dos óbitos ocorreram em 30 dias após o diagnóstico da infecção (Tabela 9).

**Tabela 9 – Descrição dos episódios de óbito após o diagnóstico de infecções.**

Diagnósticos	N (%)	p-valor
Infecção	21 (43,0)	0,041
Rejeição	11 (22,7)	
Coronariopatia	9 (20,4)	
Outras	4 (9,0)	
Neoplasia	2 (4,5)	
Período até o óbito após infecção	N (%)	p-valor
< 1 mês	26 (72,0)	< 0,001
Entre 1 e 12 meses	4 (11,1)	
Entre 1 e 5 anos	5 (13,8)	
> 5 anos	1 (2,7)	

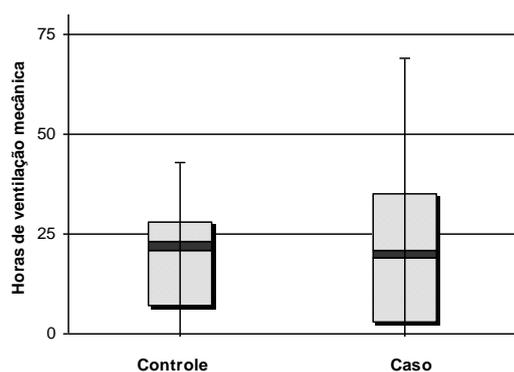
Com relação à duração da internação após a realização do transplante cardíaco, observou-se que os pacientes com o diagnóstico de infecção permaneceram internados, em média, por 21,5 dias (de 3 a 70 dias), enquanto os pacientes sem este diagnóstico permaneceram internados, em média, por 17,5 dias (5 a 40 dias) ( $p=0,023$ ) (Figura 10b). As médias dos períodos sob ventilação mecânica foram semelhantes para ambos os grupos (Figura 10a).

**Figura 10 – Comparação entre os tempos de ventilação mecânica e internação após a realização do transplante cardíaco em pacientes com ou sem infecções**

**10 a: Ventilação mecânica (em horas).**

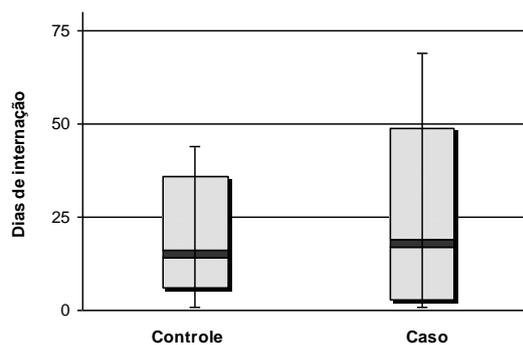
**10 b: Internação (em dias).**

**Figura 10 a**



$p=0,405$

**Figura 10 b**



$p=0,023$

#### 4.4 Fatores de Risco para Desenvolvimento de Complicações Infecciosas

Na tabela 10 e 11 foram comparadas as características clínicas, laboratoriais e epidemiológicas de possíveis fatores de risco para infecções. Após análises uni e multivariadas, os fatores independentemente relacionados à incidência de infecções estão descritos na tabela 11. A presença da doença de Chagas como etiologia da cardiopatia não se destacou como fator de risco para infecção.

**Tabela 10 – Análise univariada de variáveis associadas a infecções (p<0,1)**

	Controle (N=30) N (%)	Caso (N=96) N (%)	p-valor
Etiologia coronariana da miocardiopatia	4 (13,3)	21 (21,8)	0,077
Anemia pré-transplante	12 (40,0)	70 (72,8)	0,073
Índice de massa corporal	Desnutrição	6 (20,0)	17 (17,7)
	Normal	21 (70,0)	47 (48,9)
	Obesidade	3 (10,0)	13 (13,5)
Infecção do doador	4 (13,3)	17 (17,7)	0,039
Rejeição	7 (23,3)	33 (34,3)	0,011
Insuficiência renal crônica pré-transplante	1 (3,3)	16 (16,6)	0,008
Re-operação	4 (13,3)	28 (29,1)	0,003

Obs: A Tabela completa encontra-se na sessão Anexos.

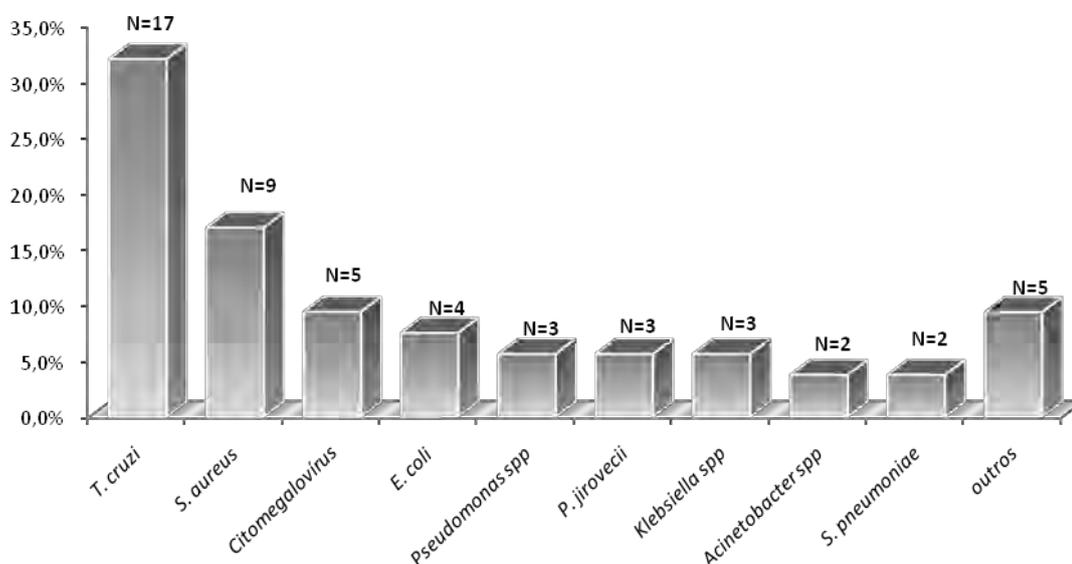
**Tabela 11 – Variáveis independentemente associadas às infecções.**

	Odds Ratio	IC (95,0%)	Nível descritivo (p-valor)
Necessidade de re-operação no pós - operatório	11,45	1,86 - 70,32	0,008
Infecção do doador	6,78	1,47 - 31,26	0,014
Etiologia coronariana da miocardiopatia	6,12	1,05 - 35,58	0,044
Anemia	4,35	1,05 - 18,10	0,043

#### 4.5 Complicações Infecciosas entre Pacientes com Doença de Chagas.

Ocorreram 64 episódios de infecções nos pacientes chagásicos. O trato respiratório foi o sítio mais comum (N=19; 29,0%), seguido do miocárdio (N=15; 20,3%) e sítio cirúrgico (N=9; 14,5%). A figura 11 demonstra a distribuição por agentes.

**Figura 11 – Microrganismos identificados durante os episódios de infecção em pacientes chagásicos.**



Dezessete pacientes (38,6%) tiveram recidivas de infecção por *T. cruzi*: 8 (47,0%) somente miocardite; 4 (23,5%) somente paniculite e 5 (29,4%) pacientes apresentaram ambas as manifestações. Dois (11,7%) pacientes apresentaram recidivas no primeiro mês após o transplante cardíaco e oito (47,0%) pacientes apresentaram-nas entre trinta e 90 dias.

Dos pacientes com miocardite, seis (46,1%) foram submetidos a biópsias endomiocárdicas motivada por sintomas de insuficiência cardíaca, disfunção ventricular ou bloqueio atrioventricular total. Em sete (53,8%), o diagnóstico foi realizado por biópsias da rotina para monitorização da rejeição (Tabela 12).

Redução da fração de ejeção foi detectada em oito pacientes (47,0%). A média da fração de ejeção para os pacientes com disfunção ventricular foi de 36,3% ( $\pm 11,0\%$ ). Em dois pacientes não houve recuperação da função ventricular, permanecendo com fração de ejeção média de 34,0% ( $\pm 3,0\%$ ). Não houve óbitos relacionados às recidivas.

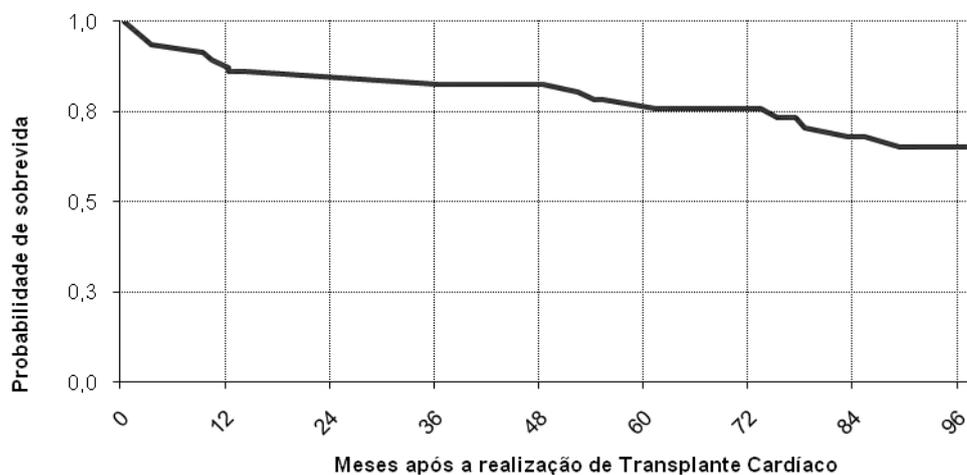
A probabilidade de sobrevida sem recidivas após um ano da realização do transplante cardíaco foi de 82,0% e em cinco anos 73,5% (Figura 12). Não houve diferença entre a sobrevida dos pacientes com e sem recidivas (Figura 13).

Na análise de sobrevida total a longo prazo observa-se que não há diferença na probabilidade de sobrevida após a realização do transplante cardíaco entre pacientes com e sem doença de Chagas (Figura 14).

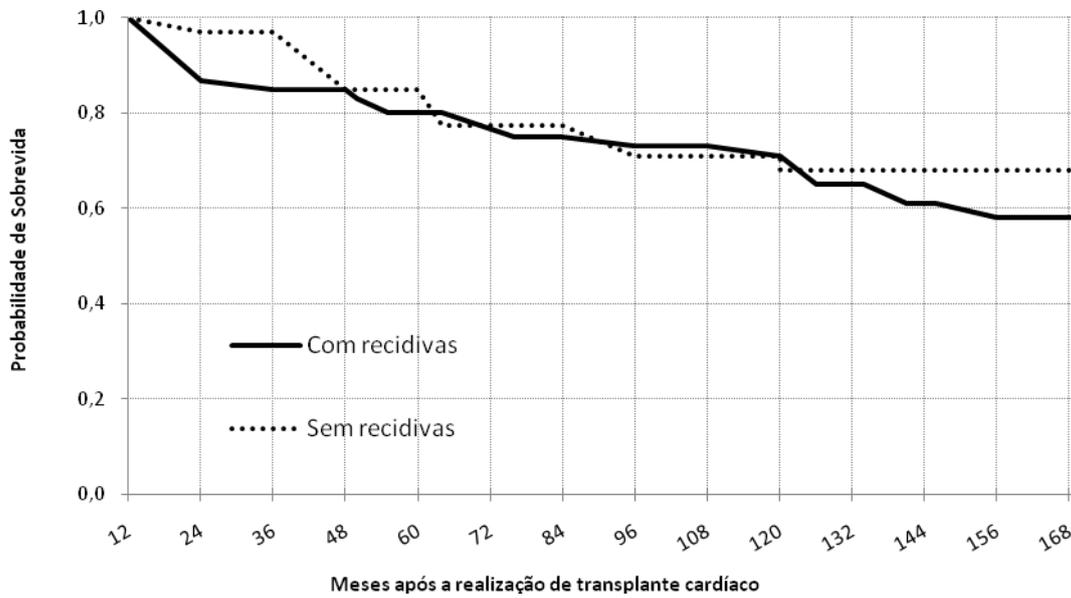
**Tabela 12 – Características clínicas das reativações de doença de Chagas.**

		N (%)
<b>Total de pacientes Chagásicos submetidos ao transplante</b>	Total	44
	Com reativação	17 (38.6)
<b>Local da reativação</b>	Miocárdio	8 (47.0)
	Subcutânea	4 (23.5)
	Ambas	5 (29.4)
<b>Apresentação clínica</b>	Insuficiência cardíaca	6 (35.2)
	Lesão cutânea	4 (23.5)
	Assintomático	7 (41.0)
<b>Disfunção ventricular</b>		8 (47.0)
<b>Intervalo até recidiva</b>	< 30 dias	2 (11.7)
	30-90 dias	8 (47.0)
	90-180 dias	2 (11.7)
	> 180 dias	5 (29.4)

**Figura 12 – Probabilidade de sobrevida livre de recidivas de infecção por *Trypanosoma cruzi*.**

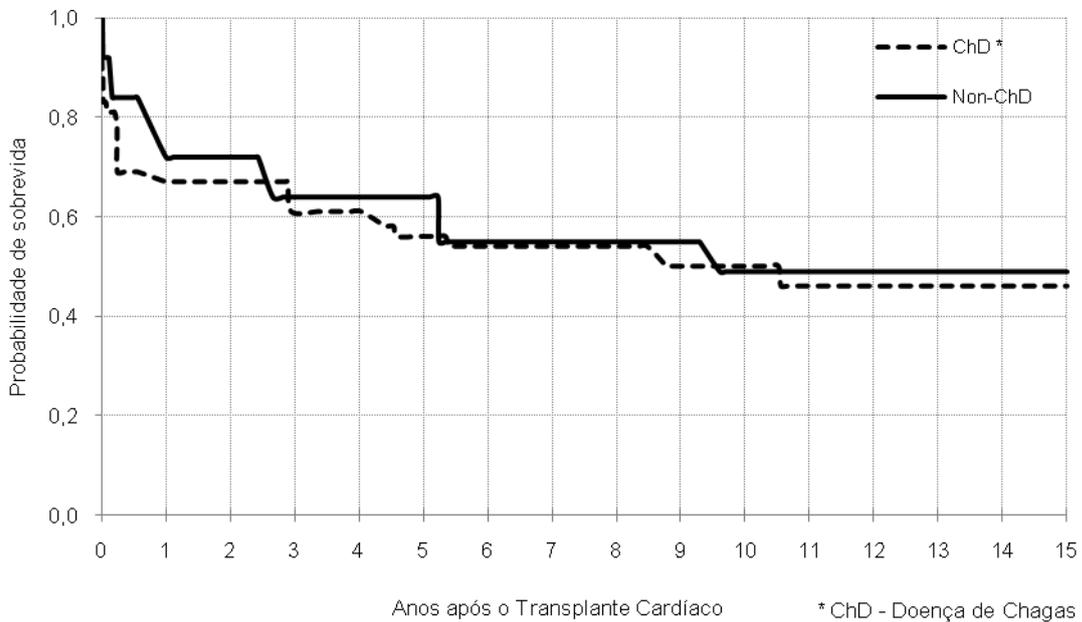


**Figura 13 – Curva atuarial de sobrevida após transplante cardíaco estratificada pela presença de recidivas de infecção por *Trypanosoma cruzi*.**



p=0,735

**Figura 14 – Curva atuarial de sobrevida após transplante cardíaco estratificada por presença de miocardiopatia chagásica.**



p=0.231

#### 4.6 Comparação da Epidemiologia das Complicações Infecciosa entre as Etiologias das Miocardiopatias

Vinte e dois pacientes (88,0%), entre os 25 portadores de miocardiopatia isquêmica, apresentaram infecções proporção significativamente maior do que a apresentada pelos portadores de outras miocardiopatias ( $p=0,03$ ) (Figura 15).

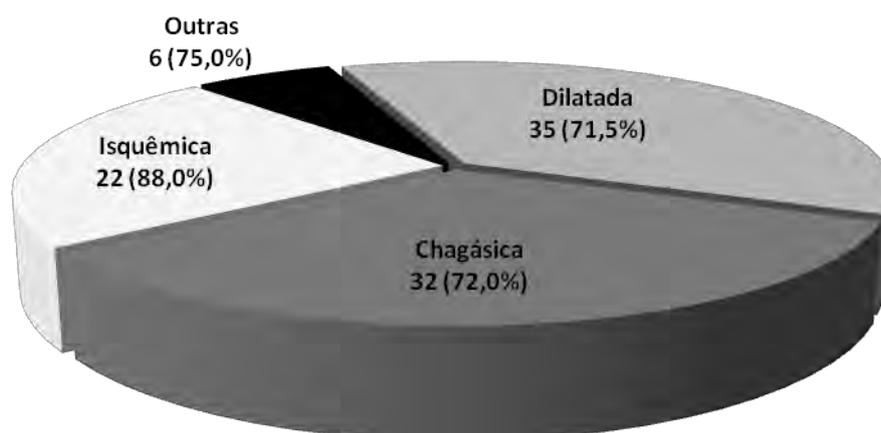
Quanto à distribuição de infecções por paciente, os pacientes com miocardiopatia isquêmica apresentaram 2,0 episódio/paciente, os portadores de miocardiopatia chagásica e dilatada 1,5 episódio/paciente e os portadores de outras miocardiopatias 0,6 episódio/paciente.

Quando se compara a incidência de infecções por sítios e microrganismos em pacientes com ou sem miocardiopatia chagásica as únicas diferenças encontradas foram as maiores taxas de miocardite por *T.cruzi* entre os chagásicos (Figura 16; Tabela 13).

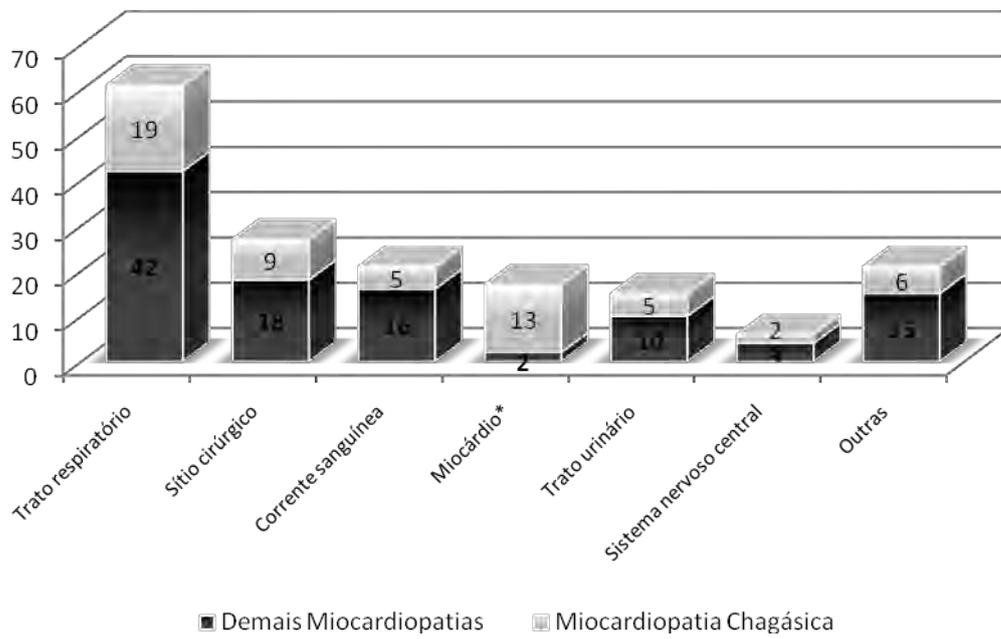
Considerando a ocorrência dos episódios infecciosos, observamos que houve uma menor mortalidade entre os pacientes chagásicos em relação aos não chagásicos ( $p=0,023$ ) (Tabela 14).

Quanto à presença de disfunção ventricular não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, mesmo quando incluídos os episódios de infecção por *T. cruzi*.

Figura 15 - Número de pacientes com infecção por miocardiopatia.



**Figura 16 – Distribuição dos episódios de infecção estratificado pela presença de miocardiopatia chagásica.**



\* p= 0,041

**Tabela 13 – Distribuição dos microorganismos identificados nos episódios de infecção estratificada pela presença de miocardiopatia chagásica.**

<b>Agentes *</b>	<b>Total N (%)</b>	<b>Demais miocardiopatias N(%)</b>	<b>Miocardiopatia Chagásica N(%)</b>
<i>S. aureus</i>	25 (14,6)	16 (14,9)	9 (14,7)
<i>T. cruzi</i>	17 (9,9)	0	17 (21,3)
<i>Citomegalovírus</i>	12 (7,0)	7 (6,5)	5 (8,0)
<i>Klebsiella spp.</i>	9 (5,2)	6 (5,6)	3 (4,9)
<i>E. coli</i>	8 (4,6)	4 (3,7)	4 (6,5)
<i>Pseudomonas spp.</i>	8 (4,6)	5 (4,6)	3 (4,9)
<i>Acinetobacter spp.</i>	8 (4,6)	6 (5,6)	2 (3,2)
<i>P. jirovecii</i>	7 (4,0)	4 (3,7)	3 (4,9)
<i>Candida spp.</i>	7 (4,0)	6 (5,6)	1 (1,6)
<i>S. pneumoniae</i>	4 (2,3)	2 (1,8)	2 (3,2)
<i>Enterococcus spp.</i>	3 (1,7)	3 (2,8)	0
Outros Gram-positivos	3 (1,7)	3 (2,8)	0
<i>M. tuberculosis</i>	2 (1,1)	1 (0,9)	1 (1,6)
<i>Neiseria meningitidis</i>	2 (1,1)	1 (0,9)	1 (1,6)
Herpes vírus	2 (1,1)	2 (1,8)	0
<i>Criptosporidium spp.</i>	1 (0,5)	0	1 (1,6)
<i>M. leprae</i>	1 (0,5)	0	1 (1,6)

p < 0,001

**Tabela 14 – Relevância clínica dos episódios de infecções entre os pacientes com ou sem o diagnóstico de doença de Chagas.**

	<b>Demais miocardiopatias</b>	<b>Miocardiopatia Chagásica</b>	<b>p-valor</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Arritmia</b>	27 (18,2)	10 (20,5)	0,240
<b>Alteração da função ventricular *</b>	32 (21,6)	12 (25,0)	0,211
<b>Insuficiência renal aguda</b>	43 (29,0)	13 (26,2)	0,341
<b>Choque séptico / sepse grave</b>	24 (16,2)	10(20,4)	0,361
<b>Óbito</b>	18 (14,8)	4 (8,0)	0,023

\* Inclui episódios de miocardite chagásica.

## 5. DISCUSSÃO

---

## 5.1 Epidemiologia das Infecções após o Transplante Cardíaco

Nas últimas quatro décadas, avanços das técnicas cirúrgicas e das terapias imunossupressoras permitiram que centros de todo o mundo incorporassem progressivamente o transplante cardíaco como opção terapêutica para o tratamento da insuficiência cardíaca terminal. Entretanto, complicações associadas à imunossupressão continuam restringindo a sobrevida de muitos receptores (Bocchi et al., 2001a; Taylor et al., 2008).

Comparado com o registro internacional de transplante cardíaco (Taylor et al., 2008), a população deste estudo pouco diferiu quanto ao sexo, idade e esquemas de imunossupressão. Entretanto, incluímos em nossa casuística uma significativa proporção de pacientes chagásicos, população não encontrada nos estudos sobre complicações infecciosas no transplante cardíaco publicados no exterior (Miller et al., 1994; Grossi et al., 1992; Bernabou-Wittel et al., 1999; Montoya et al., 2001; Hsu et al., 2005). Mesmo nos estudos brasileiros, o impacto das complicações infecciosas em pacientes chagásicos submetidos a transplante cardíaco não foi descrita em detalhes (Uip, 1993; Carvalho et al., 1996; Almeida, 1996; Bocchi et al., 2001b).

A prevalência das infecções em nossa população foi semelhante às taxas de algumas séries representativas publicadas (Miller et al., 1994; Grossi et al., 1992; Bernabou-Wittel et al., 1999; Montoya et al., 2001; Hsu et al., 2005). Deve-se ressaltar, todavia, que comparações entre as incidências de infecções entre os estudos são na sua maioria falhas e discrepantes devido às acentuadas diferenças nas definições e critérios diagnósticos dos episódios infecciosos.

Com relação aos principais agentes infecciosos relacionados às infecções, os nossos dados também são concordantes com as séries publicadas, com predomínio de bactérias sobre os demais Microrganismos (Miller et al., 1994; Grossi et al., 1992; Bernabou-Wittel et al., 1999; Montoya et al., 2001; Hsu et al., 2005). Entretanto, observamos elevada proporção de infecções por protozoários, mais especificamente por *T. cruzi*, microrganismo inexistente nas casuísticas internacionais.

O trato respiratório foi o sítio de infecção mais frequentemente observado em nossa casuística, concordante com as observações de outros autores (Montoya et al., 2001; Hsu et al., 2005; Gómez - Moreno et al., 2006). Vários fatores justificam a vulnerabilidade do trato respiratório aos processos infecciosos no pós-operatório de transplante cardíaco, destacando-se: congestão pulmonar, doença pulmonar crônica,

presença de drenos torácicos e ventilação mecânica prolongada (Cisneros et al., 1998; Lenner et al., 2000).

Em nossa amostra, 62,2% dos episódios foram adquiridos após seis meses da realização do procedimento cirúrgico, observação divergente do encontrado na literatura, porém esperada para um estudo cujo tempo médio de acompanhamento foi de oito anos (Cisneros et al., 1998; Atasever et al., 2006).

Quinze por cento de todos os episódios infecciosos de nossa amostra foram infecções de sítio cirúrgico. A incidência deste tipo de infecção em cirurgias cardíacas varia entre 0,25% a 3,0%, podendo alcançar 10,0% se considerados exclusivamente o pós-operatório de transplante cardíaco e apresentada elevada taxa de letalidade (Lepelletier et al., 2005; Luckràz et al., 2005; Sola et al., 2007).

Sénéchal et al. (2004) e Lepelletier et al. (2005) sugerem que os principais fatores de risco para infecção de sítio cirúrgico em pacientes submetidos a transplante cardíaco são cirurgia cardíaca prévia, uso de ventilação mecânica prolongada, uso de sistemas de suporte ventricular e necessidade de re-operação no pós-operatório imediato. Em nossa casuística, apesar da duração da ventilação mecânica ter sido semelhante entre os pacientes com e sem infecção, o número daqueles que necessitaram de re-operação em virtude de distúrbios hemorrágicos ou tamponamento cardíaco foi sete vezes maior no grupo com infecções, o que lhes conferiu risco onze vezes superior de adquirir infecções.

Por outro lado, a maior incidência de infecção de sítio cirúrgico encontrada em nosso estudo pode ser explicada pelo fato de incluirmos infecções superficiais e profundas, diferentemente do reportado por outros autores (Sénéchal et al., 2004; Sola et al., 2007). Além disso, o nosso protocolo de investigação de infecção de sítio cirúrgico recomendava o emprego de tomografia em todos os casos suspeitos, o que favoreceu a realização de diagnósticos mais precoces e a introdução de tratamentos mais agressivos, com uso de antimicrobianos de largo espectro e rápida exploração cirúrgica mediastinal. Como resultado, apesar das maiores taxas de prevalência observada, encontramos taxa de mortalidade significativamente menor do que séries internacionais (Sénéchal et al., 2004; Lepelletier et al., 2005; Luckràz et al., 2005).

Como classicamente demonstrado para transplantes de outros órgãos sólidos, as infecções por microrganismos oportunistas também são freqüentes no pós-operatório de transplante cardíaco. Podem ser adquiridas na comunidade, transmitidas pelo enxerto ou, mais freqüentemente, podem ser decorrentes de reativações de infecções

latentes do próprio receptor (Fishman et al., 1998; Rubin et al., 1999). Em nosso estudo as infecções por agentes oportunistas predominaram após o primeiro mês de pós-operatório e foram representadas pelos agentes virais, fungos, protozoários e micobactérias.

O agente *P. jirovecii* foi o microorganismo oportunista mais frequentemente isolado nos episódios de pneumonia intersticial em nosso estudo (17,0%). Prevalência elevada se comparada com algumas casuísticas internacionais, que reportam taxas menores de 5,0% (Cisneros et al., 1998; Montoya et al., 2001). Além da variação geográfica da prevalência deste agente nas comunidades, outras características adotadas pelo protocolo da instituição podem explicar este achado: 1) o nosso protocolo não previa a profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima. De fato, Montoya et al. (2001) relatam que a ocorrência de pneumonia por *P. jirovecii* foi identificada somente entre os pacientes em que não foi utilizada a quimioprofilaxia, por intolerância medicamentosa ou recusa do paciente; 2) o uso de micofenolato mofetil foi baixo em nossa casuística. Kobashigawa et al. (1998) demonstraram em estudo clínico menor incidência de pneumocistose nos pacientes que fizeram uso de micofenolato mofetil na comparação com o grupo que utilizou azatioprina e 3) o protocolo institucional adotado foi bastante agressivo no diagnóstico de infiltrados intersticiais pulmonares, prevendo para todos os casos a realização de biópsia pulmonar, preferencialmente por toracotomia, estratégia que favoreceu maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de infecções por *P. jirovecii*.

Diversos autores destacam o papel do citomegalovírus como um dos mais importantes agentes oportunistas em pacientes submetidos a transplante cardíaco, principalmente nos pacientes que utilizaram terapêutica citolítica de indução com anticorpos anti-linfócitos T ou nos pacientes com sorologia negativa que recebem órgãos de doadores positivos (Merigan et al., 1992; Kirklin et al., 1994). As principais manifestações clínicas observadas são doença sistêmica, com febre e leucopenia, doença gastrointestinal e pneumonia, com mortalidade geral de 7,0% (Kirklin et al., 1994).

Em nossa população, 9,5% dos pacientes apresentaram infecções por citomegalovírus, 45,0% delas respiratórias, todas reativações de doenças latentes. Em registro americano, Miller et al. (1994) observaram incidência de 26,5% de infecções por citomegalovírus, enquanto, Hsu et al. (2005), relataram somente 0,5% de infecções em transplante cardíacos realizados na China após o ano 2000. Esta divergência entre

as taxas reportadas pode ser explicada pela diferente prevalência de sorologias positivas nas populações estudadas, além dos diferentes critérios e métodos utilizados para o diagnóstico da infecção por citomegalovírus.

Cabe ressaltar que em nosso estudo, não utilizamos terapia citolítica de indução e utilizamos como critério diagnóstico a presença de quadro clínico compatível, associado à antigenemia positiva ou demonstração de inclusão citomegálica em tecidos de biópsia ou necropsia. Além disso, apenas durante a década de 1990, com a maior disponibilidade da droga antiviral ganciclovir, é que a profilaxia para citomegalovírus foi estabelecida em nossa instituição. Entretanto, o ganciclovir não oferece proteção uniforme para todos os subgrupos de pacientes submetidos a transplante cardíaco. O maior benefício ocorre nos pacientes com sorologia negativa que recebem órgão de doador soropositivo, situação incomum em nosso estudo (Merigan et al., 1992; Uip, 1993).

Observamos 4,7% de infecções por *T. gondii* em nossa coorte, 80,0% reativação de infecção latente. Nas diversas casuísticas a incidência de toxoplasmose nos receptores de transplante cardíaco foi 1,0%, porém com baixa prevalência de pacientes com sorologias pré-transplante positiva. As manifestações mais observadas são pneumonia, coriorretinite e miocardite, esta última de fundamental importância diagnóstica, visto que a miocardite causada pelo *T. gondii* pode ser clínica e histologicamente indistinguível da rejeição aguda (Holliman et al., 1991; Gallino et al., 1996).

Outra diferença epidemiológica encontrada em relação à literatura internacional foi a baixa prevalência de infecções pulmonares por *Aspergillus* spp. Algumas séries reportam incidência de infecções pulmonares em receptores de transplante cardíaco entre 5,0% e 15,0%, sempre com alta letalidade (Salavert, 2008).

A dificuldade diagnóstica poderia ser considerada como justificativa para a baixa prevalência observada em nossa casuística, porém todos os pacientes que evoluíram para óbito tiveram os diagnósticos confirmados por necropsia. Além disso, os pacientes de mais alto risco para manifestar a aspergilose, são os aqueles que apresentam doença pulmonar prévia, fizeram uso de terapia citolítica para indução ou resgate de rejeição, foram submetidos a re-transplante ou hemodiálise e a concomitância de infecção por citomegalovírus, cenários que foram pouco observados em nossa coorte (Crusciani et al., 2006; Salavert, 2008).

Da mesma forma, observamos baixa prevalência de infecções *H. capsulatum* na população estudada. A histoplasmose é considerada como doença endêmica no Brasil, embora tenha comportamento de doença oportunista, acometendo mais comumente os pacientes mais agressivamente imunossuprimidos, como os portadores de doenças hematológicas e AIDS. A manifestação mais frequentemente observada nos pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos é a doença sistêmica, porém a histoplasmose também pode se manifestar como doença respiratória aguda (Bacal et al., 2001; Ferreira et al., 2009; Cuellar-Rodriguez J et al., 2009).

## 5.2 Fatores de Risco para Ocorrência de Infecções após Transplante Cardíaco

Em nosso estudo, a análise univariada e multivariada de variáveis de pré-operatório, intra e pós-operatório destacaram quatro fatores de risco para ocorrência de complicações infecciosas, todas com *Odds Ratio* robustos.

O reconhecimento de características clínicas relacionadas aos doadores e receptores que possam interferir de forma negativa no prognóstico dos pacientes submetidos a transplante cardíaco pode facilitar a difícil tarefa de selecionar os melhores doadores para os melhores receptores. Além disso, estratificações de risco servem para dar maior racionalidade aos esforços da equipe assistencial, permitindo concentrar os recursos humanos e financeiros em ações que resultem no máximo benefício (Dohmann et al., 1999; Cimato et al., 2002).

Nossos dados sugerem que as infecções dos doadores expõem os pacientes submetidos a transplante cardíaco a elevados riscos de infecções (OR 6,78, CI 1,47 - 31,26,  $p=0,014$ ). Em nossa amostra, 80,0% dos receptores que receberam órgãos de doadores infectados desenvolveram infecções grave. Apesar de não termos isolados agentes de forma cruzada, nossa incidência foi apenas um pouco maior do que a de Bull et al. (1995), que conseguiram demonstrar através de técnicas de biologia molecular, a presença de infecções cruzadas entre doadores e receptores.

Por outro lado, Lumbreras et al. (2001) e Gonzáles - Segura et al. (2005), em grandes coortes de pacientes submetidos a transplante de diversos órgãos sólidos, não demonstraram a presença de infecções cruzadas, aumento de incidência de infecções ou disfunção do enxerto naqueles receptores que receberam órgãos de doadores com bacteremia, embora em ambos os estudos, tenha sido utilizado antimicrobianos

específicos para os microrganismos isolados nos doadores mesmo se os receptores estivessem assintomáticos.

Ainda que não existam estudos clínicos que respondam de forma definitiva a esta questão, Rubin et al. (1998), afirmam que mesmo que haja risco de infecções cruzadas de doador para receptor, o descarte de doadores com infecções bacterianas apenas comprometeria a já restrita oferta de órgãos disponíveis, principalmente em locais onde não há cuidado adequado com os potenciais doadores, como em muitos hospitais do Brasil (Bocchi et al., 2001a). Da mesma forma, Singh (2002) afirma que a vigilância clínica e o uso adequado de antimicrobianos são suficientes para desfechos satisfatórios nesse cenário.

Em nosso estudo, os receptores com miocardiopatia de etiologia isquêmica apresentaram risco seis vezes maior de apresentar infecções do que os não isquêmicos (OR 6,12, CI 1,05 - 35,58,  $p=0,044$ ), provavelmente por se tratar de uma população mais idosa, com maior prevalência de diabetes, doença pulmonar e de cirurgias cardíacas prévias. Esse achado vai de encontro aos dados reportados por Aziz et al. (2001) e Taylor et al. (2008), nos quais os portadores de miocardiopatia de etiologia isquêmica apresentaram pior sobrevida do que os portadores de miocardiopatia dilatada. Embora nosso estudo não tenha sido desenhado para detectar diferença entre as sobrevidas das diversas miocardiopatias, é inegável que a maior incidência de infecções graves possa influir significativamente na sobrevida dos portadores de miocardiopatia de etiologia isquêmica.

Outro fator de risco significativo para infecção no pré-operatório encontrado foi a presença de anemia no receptor (OR 4,35, CI 1,05 - 18,10,  $p=0,043$ ), fato ainda não destacado na literatura de transplante cardíaco. A presença de anemia na insuficiência cardíaca crônica está associada à insuficiência renal e idade elevada e reflete estágios mais avançados de insuficiência cardíaca (Silverberg et al., 2001; O'Meara et al., 2006). Cabe especular se a correção da anemia com suplementação de ferro ou uso de eritropoetina reduziria o risco de adquirir infecção nos potenciais receptores.

Por último, a única variável de pós-operatório identificada como risco para infecção após o transplante cardíaco foi a necessidade de re-operação no pós-operatório imediato (OR 11,45, CI 1,86 - 70,32,  $p=0,008$ ). Porém, a maior experiência da equipe, o refinamento da técnica cirúrgica, a criteriosa correção de hemostasia e utilização de recursos máximos para correção dos distúrbios de coagulação encontrados podem no futuro reduzir esta intercorrência.

### 5.3 Impacto Clínico das Complicações Infecciosas

As infecções foram responsáveis por 31,4% dos óbitos da população deste estudo, taxa similar ao encontrado na literatura (Miller et al., 1994; Grossi et al., 1992, Bernabou-Wittel et al., 1999; Bocchi et al., 2001a; Taylor et al., 2008). A curva de mortalidade de nossa população possuiu queda linear e gradual. Quando se estratificou esta análise para pacientes com e sem infecção percebeu-se redução proeminente da probabilidade de sobrevida para o grupo com infecção logo a partir dos primeiros meses após a realização do transplante cardíaco. Nos anos subsequentes, por outro lado, apesar da manutenção das diferentes taxas de sobrevida, as curvas de mortalidade passaram a serem paralelas, de onde se infere que o diagnóstico de infecção influencia a sobrevida dos pacientes submetidos ao transplante cardíaco a partir dos primeiros meses do procedimento.

Além de óbitos, outros desfechos clinicamente significativos estiveram associados aos episódios de infecção, como a insuficiência renal aguda e a disfunção do enxerto. A insuficiência renal foi diagnosticada em 29,0% dos pacientes com infecção, proporção semelhante ao encontrado em estudos sobre sepse grave/choque séptico (Laterre et al., 2007).

Em nossa casuística, a disfunção ventricular foi diagnosticada em 22,0% dos episódios de infecção. Na coorte de Charpentier et al. (2004), 44% dos pacientes em choque séptico e sem doença cardiovascular prévia apresentaram alterações da função ventricular. No estudo ADRESS (Laterre et al., 2007), metade dos pacientes evoluíram com algum grau de disfunção miocárdica.

É amplamente reconhecido que a sepse e a disfunção miocárdica sepse induzida são doenças imunomediadas, nas quais interleucina 1, interferon gama e outras citocinas inflamatórias desempenham papel fisiopatológico fundamental (Maeder et al., 2006; Laterre et al., 2007; Rudiger, 2007). Entretanto, não existe na literatura nenhuma evidência de que a imunossupressão poderia apresentar efeito cardioprotetor na sepse. Ao contrário, diversas drogas imunomoduladoras já foram empregadas para o tratamento da sepse e, até o momento, apenas a drotecorgina alfa ativada apresentou benefício clínico, o qual foi independente da disfunção miocárdica (Laterre et al., 2007).

#### 5.4 Complicações Infecciosas em Receptores com Doença de Chagas

Desde que o transplante cardíaco se tornou opção viável para o tratamento da cardiopatia terminal, pacientes com miocardiopatia chagásica têm sido considerados como potenciais receptores. Entretanto, por se tratar de doença infecciosa, crônica e incurável, com a persistência do parasita viável nos tecidos do hospedeiro e com potencial para a reativação da infecção por ocasião da imunossupressão e de acometimento no enxerto a curto e longo prazo, a miocardiopatia chagásica foi considerada por muitos como contra-indicação absoluta para a realização de transplantes cardíacos (Bouillon et al. 1988; Kirchhoff, 1993).

De fato, os resultados iniciais em modelo animal demonstraram taxas elevadas de reativação da infecção pelo *T. cruzi* (Bouillon et al., 1988). Na experiência pioneira com transplante cardíaco em doença de Chagas em humanos, Bocchi et al. (1998) documentaram elevada incidência de reativação e também um preocupante aumento na incidência de neoplasias, particularmente de linfomas, decorrentes da interação dos imunossupressores com a já deprimida imunidade dos portadores da doença de Chagas e os efeitos adversos da associação dos imunossupressores e o benzonidazol, droga utilizada para tratamento das reativações.

Com essas importantes informações, diversos grupos adotaram protocolos de imunossupressão alternativos com doses menores de ciclosporina e azatioprina e interrupção precoce de corticosteróides. Além disso, em nossa instituição, optamos também por introduzir a pesquisa sistemática da reativação de infecção por *T. cruzi* e o tratamento da reativação com alopurinol. Com estas estratégias foi possível documentar que o transplante cardíaco em pacientes chagásicos é uma opção real de tratamento para esta população, com resultados realmente satisfatórios (Almeida, 1996; Carvalho, 1996; Bocchi et al., 2001; Bettesti et al., 2009).

Em nossa amostra de 44 pacientes chagásicos, mesmo com um protocolo diferenciado de imunossupressão, a taxa de reativação da infecção pelo *T. cruzi* foi 38,0%, bastante elevada, porém similar às observações de outros autores (Bocchi et al., 2001b; Bacal et al., 2005; Bettesti et al., 2009). Como 41,0% dos eventos foram diagnosticados em pacientes assintomáticos, acreditamos que esta elevada taxa de reativação tem relação com o rígido protocolo utilizado, que inclui a pesquisa simultânea do *T. cruzi* no sangue periférico, hemocultura, xenodiagnóstico e em tecidos de biópsia miocárdica rotineira e de lesões cutâneas suspeitas. A detecção e

quantificação do material genético do protozoário por meio da técnica de *polimerase chain reaction* (PCR) já foi utilizada por outros grupos e parece método promissor (Maldonado et al., 2004).

Cabe ressaltar que a doença de Chagas crônica é diagnosticada através de métodos sorológicos e estes métodos não devem ser considerados para diagnósticos das reativações (Braz et al., 2008).

A reativação da infecção pelo *T. cruzi* após o transplante cardíaco em nossa casuística apresentou-se com quadro de miocardite e/ou de lesões cutâneas (paniculite chagásica). A reativação da infecção pelo *T. cruzi* com quadro cutâneo após transplante cardíaco também foi bem caracterizada pelo nosso grupo em publicação prévia (Tomimori-Yamashita et al., 1997). A lesão típica é caracterizada por nódulos subcutâneos consistentes, localizados preferentemente nos membros inferiores, geralmente múltiplos, dolorosos, acompanhados de calor e rubor local. Na histologia, é encontrado intenso infiltrado inflamatório no tecido celular subcutâneo (paniculite) e múltiplos ninhos de parasitas.

Nos casos de reativação com miocardite, encontramos um caso com bloqueio atrioventricular total, sem disfunção ventricular e casos com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e disfunção sistólica moderada a importante, além de pacientes totalmente assintomáticos. Na análise histológica, a miocardite causada pela reativação da doença de Chagas pode ser indistinguível a miocardite encontrada na rejeição celular aguda, questão de fundamental importância para o tratamento. Para o correto diagnóstico, além de infiltrado inflamatório, é necessária a caracterização da fibra miocárdica parasitada, o que pode ser facilitada pela adoção de técnicas imunohistoquímicas, como já demonstrado pelo nosso grupo (Marcelino et al., 2001).

Não tivemos nenhum caso com manifestações de envolvimento do sistema nervoso central, achado também descrito após transplante cardíaco por outros grupos (Marchiori et al., 2007).

A semelhança de outras infecções oportunistas que se manifestam como reativação de infecção crônica endógena latente, a reativação da infecção por *T. cruzi* após transplantes de órgãos sólidos tem relação direta com a intensidade da imunossupressão, relação bem reproduzida em modelos experimentais de animais imunossuprimidos, que cursaram com altas taxas de mortalidade (Hayes, 1981; McCabe et al., 1985; Sinagra et al., 1993; Andrade et al., 1997).

Em nosso estudo a maioria dos casos de reativação ocorreu nos primeiros três meses após a realização do transplante, período em que a imunossupressão é mais intensa. Em uma análise de fatores de risco para reativação, verificou-se que o risco dobra após o tratamento dos episódios de rejeição (Campos et al., 2008). Bacal et al. (2005) demonstraram em estudo clínico que os pacientes que receberam micofenolato mofetil apresentaram seis vezes mais chance de apresentarem reativações do que os pacientes que receberam azatioprina. Além disso, o grupo que recebeu micofenolato mofetil apresentou manifestações clínicas mais graves e apresentou maior mortalidade. Na casuística de nosso estudo, nenhum dos pacientes chagásicos submetidos a transplante cardíaco recebeu micofenolato mofetil para prevenção ou tratamento de rejeição.

Ainda que as taxas de recidiva de infecção por *T. cruzi* possam ser consideradas altas, a mortalidade é baixa, mesmo quando se apresenta com miocardite (Bocchi et al., 2001b). Em nossa casuística não tivemos nenhum óbito relacionado à reativação da infecção pelo *T. cruzi*. Esta aparente evolução benigna difere de forma significativa dos dados observados na doença de Chagas aguda, na qual é observado taxa de mortalidade de 5,0 a 15,0% (Ponukullu et al., 2007). Cabe especular se a menor taxa de mortalidade observada nas recidivas se deve ao efeito da memória imunológica existente no receptor ou por redução da atividade inflamatória secundária à imunossupressão utilizada.

Poucas drogas estão disponíveis para o tratamento específico da doença de Chagas (Bern et al., 2007). O benzonidazol é a terapia clássica e a primeira linha em muitos centros, porém tem pouca ação nas formas teciduais (amastigotas) (Rassi et al., 2007). Os efeitos adversos observados incluem anorexia, perda de peso, hepatite, neuropatia periférica, leucopenia e aplasia de medula. Alguns estudos, também demonstraram que o benzonidazol pode ser capaz de induzir linfomas os pacientes imunossuprimidos (Teixeira et al., 1990; Bocchi et al., 1998).

Em nosso grupo, optamos de forma alternativa pelo uso de alopurinol, droga já usada em pacientes crônicos e com ação parasiticida nas formas teciduais (Fish et al., 1985). Em 1996 o nosso grupo demonstrou pela primeira vez em transplante cardíaco, a boa tolerância e a efetividade desta droga no tratamento das reativações da infecção pelo *T. cruzi* (Almeida et al., 1996). Assim, em nossa coorte todos os pacientes que apresentaram reativação foram tratados com alopurinol, com boa resposta clínica, desaparecimento rápido das lesões cutâneas, normalização da biópsia

endomiocárdicas, melhora da função do enxerto, esterilização da hemocultura e negatificação do xenodiagnóstico. A droga foi bem tolerada pela maioria dos pacientes e observamos como efeito adverso significativo apenas o desenvolvimento de leucopenia, corrigida após suspensão da azatioprina. Na evolução, nenhum dos pacientes apresentou novos episódios de reativação e todos mantiveram boa função do enxerto. Na análise de sobrevida, os pacientes chagásicos com e sem reativação tiveram a mesma evolução.

Nossos dados também demonstraram sobrevida semelhante entre os receptores chagásicos e os não chagásicos, observação similar ao do registro brasileiro de transplante cardíaco (Bocchi et al., 2001a). Da mesma forma, também não encontramos diferença quanto ao número e sítios de infecções entre os pacientes chagásicos e não-chagásicos.

### **5.5 Limitações do Estudo**

Nosso estudo apresenta algumas limitações importantes que devem ser consideradas: 1º - Trata-se de estudo de um único centro e retrospectivo, porém semelhante à maioria dos estudos sobre o tema na literatura; 2º - não foi possível identificar o agente etiológico das infecções em um grande número de episódios, embora em nossa casuística, todos os pacientes tenham sido acompanhados pela mesma equipe, seguindo protocolo rígido de pesquisa etiológica e realização sistemática de necropsia.

Por outro lado, devemos destacar que diferente da maioria dos estudos publicados especificamente sobre o tema o nosso trabalho foi o único a incluir pacientes chagásicos e avaliar o impacto das reativações da infecção pelo *T. cruzi* sobre a mortalidade e a função ventricular tardiamente.

## **6. CONCLUSÃO**

---

Com este estudo concluímos que:

1. A taxa de infecção nos pacientes submetidos a transplante cardíaco em nossa instituição foi de 1,4 episódios por paciente, com mortalidade de 32,8%. A sobrevida esperada nos pacientes com infecção foi significativamente menor que a dos pacientes sem infecção.
2. Foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de infecção após o transplante cardíaco: anemia pré-operatória do receptor, etiologia isquêmica da miocardiopatia, infecção no doador e re-operação no pós-operatório.
3. A taxa de infecção entre pacientes chagásicos e não chagásicos foi similar.
4. Apesar da elevada taxa de reativação da infecção pelo *T. cruzi*, pacientes chagásicos apresentaram sobrevida similar aos não chagásicos e manutenção da função ventricular tardia.



**Anexo 1 – Critérios histológicos para o diagnóstico de rejeição celular aguda, utilizados no programa de transplante da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.**

<b>Classificação da Universidade de Stanford<sup>1</sup></b>	<b>Quadro histopatológico</b>	<b>Classificação da ISHLT<sup>2</sup></b>
Sem rejeição	Sem infiltrado	0
Rejeição discreta	Infiltrado focal sem necrose	1A
	Infiltrado difuso sem necrose	1B
Rejeição moderada focal	Infiltrado unifocal com necrose	2
Rejeição moderada	Infiltrado multifocal com necrose	3A
Rejeição moderada intensa	Infiltrado difuso com necrose	3B
Rejeição grave	Infiltrado difuso com necrose, edema e hemorragia	4

1 – Billingham, 1982.

2 – Billingham et al., 1990.

**Anexo 2 – Características demográficas da população do estudo.**

	<b>N (%) ou (DP)</b>	
<b>Total de indivíduos incluídos</b>	126 (100)	
<b>Sexo masculino</b>	99 (78,6)	
<b>Idade (DP)</b>	41,5 (± 11,5)	
<b>Transplante em regime de prioridade</b>	39 (31,0)	
<b>Tempo de perfusão (min) (DP)</b>	124,4 (±29,1)	
<b>Tempo de isquemia (min) (DP)</b>	91,1 (±17,6)	
<b>Data do transplante</b>	Até 1990	12 (9,5)
	De 1991 até 1995	52 (41,3)
	De 1996 até 2000	41 (32,5)
	Acima de 2001	21 (16,7)
<b>Imunossupressão</b>	Ciclosporina	115 (91,0)
	Prednisona	110 (87,0)
	Azatioprina	108 (85,7)
	Micofenolato mofetil	18 (12,5)
	Tacrolimus	11 (8,7)
<b>Hipertensão arterial pré – Tx <sup>1</sup></b>	13 (10,3)	
<b>Anemia pré - Tx</b>	86 (68,2)	
<b>Diabetes pré - Tx</b>	12 (9,5)	
<b>Insuficiência renal crônica pré - Tx</b>	17 (13,5)	
<b>Díalise pré - Tx</b>	5 (3,9)	
<b>Tabagismo</b>	26 (20,6)	
<b>Etilismo</b>	11 (8,7)	
<b>Tromboembolismo pré - Tx</b>	14 (11,1)	
<b>Cirurgia Cardíaca pré – Tx <sup>2</sup></b>	27 (21,4)	
<b>Neoplasia pré - Tx</b>	2 (1,8)	
<b>Rejeição</b>	40 (31,7)	
<b>Neoplasia pós- Tx</b>	19 (15,0)	
<b>Sorologia Citomegalovírus positiva ou desconhecida</b>	88 (69,8)	
<b>Sorologia Toxoplasmose positiva ou desconhecida</b>	85 (67,4)	
<b>Necessidade de re-operação</b>	32 (25,4)	
<b>Idade do doador (anos)</b>	27,0 (±7,05)	
<b>Doador do sexo masculino</b>	62 (49,2)	
<b>Sorologia Citomegalovírus positiva ou desconhecida do doador</b>	97 (76,9)	
<b>Sorologia Toxoplasmose positiva ou desconhecida do doador</b>	96 (76,1)	
<b>Infecção do doador</b>	21 (16,6)	

1 – Diagnóstico prévio a realização do procedimento; 2 – inclui implante de marcapasso definitivo.

**Anexo 3 – Presença de infecções: análise univariada.**

		<b>Controle (N=30)</b> <b>N (%) ou Média (DP)</b>	<b>Caso (N=96)</b> <b>N (%) ou Média (DP)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Idade (anos)</b>		41,0 (±13,4)	43,6 (±11,9)	0,875
<b>Uso de antibiótico nos últimos 30 dias</b>		3 (10,0)	5 (5,2)	0,864
<b>Idade do doador (anos)</b>		26,8 (±4,96)	27,38 (±9,14)	0,797
<b>Tromboembolismo</b>		4 (13,3)	10 (12,5)	0,770
<b>Sexo</b>	<b>Masculino</b>	21 (70,0)	77 (80,2)	0,719
	<b>Feminino</b>	9 (30,0)	19 (19,7)	
<b>Miocardopatia Chagásica</b>		15 (50,0)	29 (30,2)	0,683
<b>Neoplasia pré-Tx <sup>1</sup></b>		1 (3,3)	1 (1,0)	0,661
<b>Hipertensão arterial pré- Tx <sup>1</sup></b>		3 (10,0)	10 (10,4)	0,539
<b>Tempo de ventilação mecânica* (horas)</b>		14,29 (±6,87)	15,58 (±8,55)	0,405
<b>Tabagismo</b>		11 (36,6)	15 (15,6)	0,323
<b>Miocardopatia dilatada</b>		23 (76,6)	26 (27,0)	0,312
<b>Transplante de urgência</b>		11 (36,6)	28 (29,1)	0,300
<b>Cirurgia cardíaca pré-Tx <sup>2,3</sup></b>		7 (23,3)	20 (20,8)	0,295
<b>Tempo de perfusão (minutos)</b>		121,05 (±32,25)	127,17(±25,34)	0,245
<b>Etilismo</b>		2 (6,0)	9 (9,3)	0,236
<b>Internação 30 dias pré – Tx <sup>1</sup></b>		14 (46,6)	36 (37,5)	0,229
<b>Diabetes pré – Tx <sup>1</sup></b>		2 (6,6)	10 (10,4)	0,173
<b>Diálise</b>		0	5 (5,2)	0,164
<b>Outras miocardopatia</b>		1 (3,3)	7 (7,2)	0,153
<b>Miocardopatia isquêmica</b>		4 (13,3)	21 (21,8)	0,077
<b>Anemia pré – Tx <sup>1</sup></b>		12 (40,0)	70 (72,8)	0,073
<b>Índice de massa corporal</b>	<b>Desnutrição</b>	6 (20,0)	17 (17,7)	0,057
	<b>Normal</b>	21 (70,0)	47 (48,9)	
	<b>Obesidade</b>	3 (10,0)	13 (13,5)	
<b>Infecção do doador</b>		4 (13,3)	17 (17,7)	0,039
<b>Rejeição</b>		7 (23,3)	33 (34,3)	0,011
<b>Insuficiência renal crônica</b>		1 (3,3)	16 (16,6)	0,008
<b>Re-operação</b>		4 (13,3)	28 (29,1)	0,003

1 - Diagnóstico prévio à realização do transplante; 2- No momento da infecção; 3 – Inclui implante de marcapasso definitivo.

**Anexo 4 – Aprovação do estudo do comitê de ética institucional.**

	<i>Universidade Federal de São Paulo Escola Paulista de Medicina</i>	<i>Comitê de Ética em Pesquisa Hospital São Paulo</i>
---	--	---

São Paulo, 18 de novembro de 2005.  
**CEP 1497/05**

Ilmo(a). Sr(a).  
Pesquisador(a) HENRIQUE LUIZ DOS DE GODOY  
Co-Investigadores: Dirceu Rodrigues de Almeida (orientador)  
Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo  
Patrocinador: Recursos Próprios.

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL**

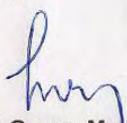
Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Epidemiologia das infecções no transplante cardíaco da Universidade Federal de São Paulo”**.

**CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO:** levantamento epidemiológico.  
**RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE:** sem contato com paciente.  
**OBJETIVOS:** Avaliar, retrospectivamente, a incidência e a etiologia das complicações infecciosas dos pacientes submetidos a transplante cardíaco de 1986 a 2005 na UNIFESP.  
**RESUMO:** O estudo será realizado no Ambulatório de Transplante Cardíaco da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP, onde é feito o acompanhamento clínico dos pacientes a partir da alta hospitalar. Será realizado estudo retrospectivo com os pacientes submetidos a transplante cardíaco de 1986 a 2005. Serão estudadas as variáveis: incidência de infecção no período intra e extra-hospitalar, os agentes etiológicos, sobrevida, fatores de risco, função do enxerto e associação com episódios de rejeição..  
**FUNDAMENTOS E RACIONAL:** Estudo epidemiológico, avaliando infecções no transplante cardíaco na UNIFESP.  
**MATERIAL E MÉTODO:** Descreve os parâmetros a serem analisados, sem contato com paciente.  
**TCLE:** não se aplica.  
**DETALHAMENTO FINANCEIRO:** sem financiamento externo - R\$ 1780,00.  
**CRONOGRAMA:** 24 meses.  
**OBJETIVO ACADÊMICO:** mestrado.  
**ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA:** **13/11/2006 e 08/11/2007.**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,



**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

S

---

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil  
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162

## **8. REFERÊNCIAS**

---

Almeida, DR. Transplante cardíaco no tratamento da miocardiopatia chagásica [tese]. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, 1996.

Almeida DR, Carvalho AC, Branco JN et al. Chagas' disease reactivation after heart transplantation: efficacy of allopurinol treatment. *J Heart Lung Transplant*. 1996; 15; 98-92.

Andrade SG, Carneiro Filho A, de Souza AJ, de Lima ES, Andrade ZA. Influence of treatment with immunosuppressive drugs in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Int J Exp Pathol*. 1997.78;391-9 .

Atasever A, Bacakoglu F, Uysal FE, et al. Pulmonary complications in heart transplant recipients. *Transplant proceeding*. 2006;38:1530-1534.

Aziz T, Burgess M, Rahman A, Campbell C, Yonan N. Cardiac transplantation for cardiomyopathy and ischemic heart disease: differences and outcomes up 10 years. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:525-533.

Bacal F, Andrade AC, Migueletto BC, Bocchi EA, Stolf NA, Fiorelli AI,. Histoplasmosis as a late infectious complication following heart transplantation in a patient with Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 76 (5):403-8.

Bacal F, Silva, CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira FP, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas Disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. *Am J Transplant*. 2005;5:2017-21.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005; 352: 225–237.

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: 30; 41:1271-4.

- Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Metha R, Palevsky P et al. Acute renal failure – definitions, outcome measure, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative group. *Critical Care*. 2004;8:R204-R212.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, et al. Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 2171-81.
- Bernabou-Wittel W, Cañas E, Herrero M, Ordóñez A, Martínez A, Cisneros JM. Infectious complications of heart transplantation. A prospective study for the first 6 years of a transplantation proGram. *Rev Clin Esp*. 1999; 199; 489-95.
- Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail*. 2009; 15 (3): 249-55.
- Billingham ME, Cary NRB, Hamond ME, Kennitz J, Marboe C, McCallister HA et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study. *J Heart Lung Transplant*. 1990;9:587-593.
- Bocchi EA, Higuchi ML, Vieira ML, Stolf N, Bellotti G, Fiorelli A et al. Higher incidence of malignant neoplasm after heart transplantation for treatment of chronic Chagas heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 1998.17:399-405.
- Bocchi EA, Fiorelli A. The Brazilian experience with heart transplantation: a multicenter report. *J Heart Lung Transplant*. 2001a;20:637-645.
- Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanossoma cruzi*. *Ann Thorac Surg*. 2001b;71:1833-1838.

Bouillon F, Sinagra A, Riarte A, Lauricella M, Barra J, Besanson M et al. Experimental cardiac transplantation and chronic Chagas' disease in dogs. *Transplant Proc.* 1988; 20 (Suppl 1): 432-7.

Braz L, Amato Neto V, Okay TS. Reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in immunosuppressed patients: contributions for the laboratorial diagnosis standardization. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:65–6.

Bull DA, Stahl RD, McMahan DL, Jones KW, Hawkins JA, Renlund DG. The high risk heart donor: potential pitfalls. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14:424-3.

Calandra T, Cohen J et al. The international sepsis form consensus conference on definitions of infections in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33:1538-1548.

Campos S, Strabelli T, Neto V, et al. Risk factors for Chagas's disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:597–602.

Carvalho V, Souza EFL, Vila JHA et al. Heart transplantation in Chagas' disease. Ten years after the initial experience. *Circulation.* 1996;94:1815-1817.

Charpentier J, Luyt C, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med.* 2004;32:660-665.

Cimato T, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factor for mortality. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21:1161-1173.

Cisneros JM, Muñoz P, Torre-Cisneros J et al. Pneumonia after heart transplantation: a multi-institutional study. Spanish transplantation infection study group. *CID.* 2001;27:324-331.

Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2006; 12:850–8.

Cuellar-Rodriguez J, Avery RK, Lard M, Budev M, Gordon SM, Shrestha NK, et al. Histoplasmosis in solid organ transplant recipients: 10 years of experience at a large transplant center in an endemic area. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(5):710-6.

Dohmann HJF, Bodanese LC, Bocchi E, Fiorelli A. et al. I diretriz da sociedade brasileira de cardiologia para o transplante cardíaco. *Arq Bras Cardiol*. 1999;73,S1-S57.

Downing TP, Sadeghi AM, Reitz BA, Shumway NE. Cardiac allotransplantation in rats supported with preoperative total lymphoid irradiation, low-dose cyclosporine, and splenectomy. *Transplantation*. 1984; 37: 636-8.

Edwin P. Comisión Latinoamericana y del Caribe para el desarrollo social. Informe final. BID; CEPAL; PNU 1995.

Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A, Bourge A, Renlund D, Mentzer R et al. Three-year results of a randomized, double blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:517-25.

Feitosa MF, Krieger H. An appraisal of the epidemiology of *Trypanosoma cruzi* serology in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991; 86: 159-67.

Ferreira MS, Borges AS. Histoplasmosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42: 192-8.

Fish WR, Marr JJ, Berens RL, Looker DL, Nelson DJ, LaFon EW, Balber AE. Inosine analogs as chemotherapeutic agents for African trypanosomes: metabolism in trypanosomes and efficacy in tissue culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 1985; 27: 33–36.

Fishman J, Rubin R. Infections in organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998; 338:1741-1751.

Freitas H, Chizzola P, Paes A et al. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2004;102(2005):239-247.

Gallino A, Maggiorini M, Kiowski W, Martin X, Wunderli W, Schneider J et al. Toxoplasmosis in heart transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15(5):389-93.

Garner JS, Jarvis WR, Emori TG et al. CDC definitions for nosocomial infections. *AJIC.* 1988;16:128-140.

Gómez-Moreno S, Lage E, Jiménez-Jambrina M, Oróñez A, Borrego JM, Hernández A. Infections in cardiac transplant recipients: clinical and microbiological characteristics and consequences. *Transplant Proceed.*2006;38:2555-57.

Gonzales-Segura C, Pascual M, Garcia Huete L, Cañizares R, Torras J, Corral L et al. Donors with positive blood cultures: could they transmit infections to the recipients. *Transplant Proc.*2005;37:3664-66.

Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin - converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet.* 2003;362:772-776.

Grossi P, De Maria R, Carroll A et al. Infections in heart transplant recipients: the experience of the Italian heart transplantation proGram. Italian study group on infections in heart transplant. *J Heart Lung Transp.* 1992;11:847-866.

Hayes MM, Kierszenbaum F. Experimental Chagas' disease: kinetics of lymphocyte responses and immunological control of the transition from acute to chronic *Trypanosoma cruzi* infections. 1981.*Infect Immunol*;31:1117-24.

Hertz MI, Mohacsi PJ, Taylor DO et al. The registry of the international society of heart and lung transplantation: introductions of the twentieth annual reports – 2003. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22:610-615.

Holliman RE, Johnson JD, Adams S, Pepper JR. Toxoplasmosis and heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1991; 10(4):608-10.

Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater importance in function capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1790-1796.

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295–302.

Hunt SA, Abraham TW, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American Heart association / American College of Cardiology task force on practice guidelines. Available from <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>

Hsu R, Fang C, Chang S, Chou N, Ko W, Wang S. Infectious complications after heart transplantation in Chinese recipients. *Am J Transp*. 2005;5:2011-16.

Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart failure Rev*. 2000; 5: 167-173.

Keogh, A. Long term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation*. 2005;79:S45-S46.

Kirchhoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease)--a tropical disease now in the United States. *N Engl J Med*. 1993; 329(9):639-44

- Kirklin JK, Naftel DC, Levine TB, Bourge RC, Pelletier GB, O'Donnell J. Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant.* 1994; 13: 394-404.
- Kobashigawa J, Miller L, Renlud D. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation.* 1998; 66:(4)507-515.
- Laranja FS, Dias E, Nobrega G, Miranda A. Chagas' disease. A clinical, epidemiological, and pathologic study. *Circulation.* 1956; 14; 1035-60.
- Laterre PF, Abraham E, Janes J, Trzaskoma B, Correll N, Booth FV. ADDRESS (administration of drotrecogin alpha [activated] in early stage of severe sepsis) long term follow up: one year safety and efficacy evaluation. *Crit Care Med.* 2007;35:1457-63.
- Leiguarda R, Roncoroni A, Taratutu AL, et al. Acute CNS infection by *T. cruzi* in immunosuppressed patient. *Neurology* 1990;40: 850–1.
- Lenner R, Padilha ML, Teirstein AS, Gass A, Schilero GJ. Pulmonary Complications in Cardiac Transplant Recipients. *Chest.* 2000; 120: 508-13.
- Lepelletier D, Perron S, Bizouarn P et al. Surgical-site infection after cardiac surgery: incidence, microbiology, and risk factors. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26:466-472.
- Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ATS/SIS International sepsis definition conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-1256.
- Lopez Blanco OA, Cavalli NH, Jasovich A, Gotlieb D, González-Cappa S. Chagas' disease and kidney transplantation: follow up of nine patients for 11 years. *Transplant Proc* 1992;24:3089–90.

Lower RR, Stofer RC, Shumway NE. Homovital transplantation of the heart. *J Thorax Cardiovascular Surg.* 1961; 41:196–204.

Luckraz H, Goddard M, Charman S et al. Early mortality after cardiac transplantation: should we do better? *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:401-405.

Lumbreras C, Sanz F, Gonzáles A, Pérez G, Ramos MJ, Aguado JM et al. Clinical significance of donor unrecognized bacteremia in the outcomes of solid organ transplant recipients. *CID.*2001; 33: 722-26.

Mady C, Cardoso RH, Barretto AC, da Luz PL, Bellotti G, Pileggi F. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation.*1994; 90(6): 3098-102.

Maeder M, Fehr T, Rickli H, Amman P. Sepsis associated myocardial dysfunction. Diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest.* 2006;129:1349-1366.

Maldonado C, Albano S, Vettorazzi L, et al. Using polymerase chain reaction in early diagnosis of re-activated *T. cruzi* infection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23: 1345–8.

Marcelino de Souza M, Franco M, Almeida DR, et al. Comparative histopathology of endomyocardial biopsies in chagasic and nonchagasic heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:534–45.

Marchiori PE, Alexandre PA, Britto N, et al. Late reactivation of Chagas' disease presenting in a recipient as an expansive mass lesion in the brain after heart transplantation of Chagasic myocardial pathology. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1091–6.

Marin-Neto JA, Rassi A Jr, Morillo CA, Avezum A, Connolly SJ, Sosa-Estani S, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: the Benznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J.* 2008; 156(1): 37-43.

McCabe RE, Remington JS, Araujo FG. In vivo and in vitro effects of cyclosporine A on *Trypanosoma cruzi*. *A J Trop Med Hyg.* 1985;34:861-65.

Meine TJ, Russel L. A history of orthotopic heart transplantation. *Cardiology in review.* 2005; 13:190-196.

Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *NEJM* 1992; 326:1182-6.

Miller LW, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Brozena SC, Jarcho J et al. Infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. *Cardiac Transplant Research Database. J Heart Lung Transplant.* 1994;13:381-92.

Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. DATASUS. Sistema de informação sobre mortalidade, 1979-1997. Dados de declaração de óbito. [citado em setembro de 2006]. Available at: [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br).

Montoya JG, Giraldo LF, Efron B et al. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *CID.* 2001; 33:629-640.

Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002; 346: 877-883.

New York Heart Association, criteria committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of heart and grand vessels. 9<sup>th</sup> ed. Boston: Little, Brown; 1994.

Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

Ponukullu G, Gowda R, Khan I, Navarro V, Vasavada B. Clinical aspects of Chagas' heart disease. *Int J Cardiol.* 2007;115:279-283.

Radovancevic B, Konuralp C, Vrtovec B et al. Factors predicting 10 year's survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:156-159.

Rassi A Jr, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med.* 2006; 355: 799-808.

Reis NB. Evolução histórica da cardiologia no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 1986; 46:371-386.

Rivero I, Moravenik M, Morales J, et al. Letter: Chagas' disease: another hazard in acute leukemia. *N Engl J Med* 1974;290:285.

Rubin RH, Fishman JA. A consideration of potential donors with active infections – is this a way to expand the donor pool? *Transplant Int.* 1998;11:333-6.

Rubin RH, Ikonen T, Gummert JF, Morris RE. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Transplant Infect Dis.* 1999; 1:29-39.

Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35:1599-1608.

Salavert M. Prophylaxis, pre-emptive or empirical antifungal therapy: which is best in non-lung transplant recipients? *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32 (2): S149–S153.

Schmunis GA. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and nonendemic countries. *Transfusion*. 1991; 31(6): 547-57.

Sénéchal M, Leprince P, du Montecel ST. Bacterial mediastinitis after heart transplantation: clinical presentation, risk factors and treatment. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:165-70.

Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch SR, Schwartz D. The effects of correction of mild anemia in severe, resistant, congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1775-1780.

Sinagra A, Riarte A, Lauricella M, Segura EL. Reactivation of experimental chronic *T. cruzi* infections after immunosuppressive treatment by cyclosporine A and betametason. *Transplantation*. 1993; 55; 1431-34.

Singh N. Impact of donor bacteremia on outcome in organ transplant recipient [comments]. *Liver Transplant*. 2002;8:975-76.

SOLVD Investigators, the. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*. 1992;3:327(10):685-91.

Sola AF, Bittencourt ARC, Guerra CM, Godoy HL, Medeiros EAS. Health Care-Related Infections in Solid Organ Transplants. *BJID*. 2007;11 (6):567-570.

Souza MM. Estudo comparativo de achados anatomopatológicos de biópsias endomiocárdicas em transplante cardíaco de pacientes chagásicos e não chagásicos [tese]. São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, 1998.

Stinson EB, Dong E Jr, Iben AB, Shumway NE. Cardiac transplantation in man. 3. Surgical aspects. *Am J Surg*. 1969; 118: 182-7.

Stolf NA, Higushi L, Bocchi E, Bellotti G, Auler JO, Uip D, et al. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant*. 1987; 6(5): 307-12.

Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie J, Dobbels F, Kirk R et al. The registry of the international society of heart and lung transplantation: the 25 Official Adult Transplantation Report – 2008. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:943-56.

Teixeira AR, Cunha Neto E, Rizzo LV, Silva R. Trypanocidal nitroarene treatment of experimental *Trypanosoma cruzi* infection does not prevent progression of chronic-phase heart lesions in rabbits. *J Infect Dis*. 1990; 162(6):1420

Tomimori-Yamashita J, Daps PD, Almeida DR, Enokihara MM, De Seixas MT, Freymüller E. Cutaneous manifestation of Chagas' disease after heart transplantation: successful treatment with allopurinol. *Br J Dermatol*. 1997; 137(4):626-30.

Uip DE. Infecções em 100 pacientes submetidos a transplante cardíaco. [tese]. São Paulo, Universidade de São Paulo, 1993.

Viotti R, Vigliano C, Lococo B et al. Indicadores clínicos de progresión de la miocarditis chagásica crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(9)1037-1044.

World Health Organization expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. Genève: World Health Organization; 1995.

World Health Organization: Iron deficiency anaemia assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Genève: World Health Organization; 2001.

Zerbini EJ, Décourt LV. Experience on three cases of human heart transplantation. *Laval Med*. 1970; 41(2): 149-54.

**ABSTRACT**

---

**Introduction:** Despite the high incidence of infection after Heart Transplantation, there is limited information about its epidemiology in patients from developing countries, particularly in those with Chagas' heart disease (ChD).

**Methods:** We analyzed the occurrence of infections in patients older than 18 years, submitted to heart transplantation from 1986 and 2006, over 18 years and who survived 48 hours of surgery.

**Results:** 126 patients were included, mean age of 41.5 years (SD  $\pm$  11.5). The etiology cardiomyopathy were: dilated (39.0%), chagasic (35.0%), ischemic (20.0%) and others (6.0%). There were 179 episodes of infection in 96 patients (84.0%), 61 (33.7%) respiratory infections, 27 (14.9%) surgical site infections and 21 (11.6%) bloodstream infections. Gram-negative bacilli were identified in 37 episodes (29.3%), Gram-positive cocci 32 (25.3%) and protozoan in 25 (19.8%). Infections were the main cause of death in the study population (31.4%). The odds of survival was significantly lower among patients with infection ( $p = 0.077$ ). There was no difference between the rates of infections among patients with or without Chagas' disease. There were 17 recurrences of infections by *Trypanosoma cruzi*: 8 (47.0%) in the myocardium, 4 (23.5%) in subcutaneous and 5 (29.4%) in both sites. There were no deaths in these events. The ejection fraction at the end of the study was respectively to patients with or without Chagas' disease 61.0% ( $\pm$  9.0) and 60.8% ( $\pm$  14.5) ( $p = 0.897$ ). The main risk factors for infection were: need for re-operation in the immediate postoperative period (OR 11.4, CI 1.86 to 70.32,  $p = 0.008$ ), infection of the donor (OR 6.78, CI 1, 47 to 31.26,  $p = 0.014$ ), ischemic cardiomyopathy (OR 6.12, CI 1.05 to 35.58,  $p = 0.044$ ) and anemia in the recipient pre transplant (OR 4.35, CI 1.05 - 18.1,  $p = 0.043$ ). The presence of Chagas' disease was not identified as risk factor for infection.

**Conclusions:** Infections are a major cause of morbidity and mortality in the study population. However, risk factors could be identified and preventive action should be implemented. *Trypanosoma cruzi* recurrences were frequent, but without negative effect on survival or graft function. There was no difference in the number and sites of infections among patients with and without Chagas' disease.

## **BIBLIOGRAFIA CONSULTADA**

---

Rother ET, Braga ME. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. 2ª ed. ver. e ampl. São Paulo; 2005.

Salant P, Dillman D. How to conduct your own survey. New York: John Wiley & Sons, Inc; 1994.

Magalhães MN, Lima ACP. Noções de Probabilidade e Estatística. São Paulo: IME-USP, 2ª ed, 2000.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied Linear Statistical Models. 4ª ed. U.S.A.: Times Mirror Higher Education Group. 1996.

Soares JF, Colosimo EA. Métodos Estatísticos na Pesquisa Clínica. 5º SEAGRO. Ribeirão Preto-SP. 1995.

Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research. 3 ed. Oxford: Blackwell Science, 1994.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons, 1989.

Pereira JCR. Análise de dados qualitativos. São Paulo, EDUSP, 1999.