

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E DA SAÚDE  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

VIVIANN CHRISTINA REBOUÇAS SIMÕES

**Infecções pós-transplantes: fúngicas, virais, bacterianas,  
micobacterianas e parasitárias.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito final para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina, orientado pela professora Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA,  
2017

## **Infecções pós-transplantes: fúngicas, virais, bacterianas, micobacterianas e parasitárias**

Viviann Christina Rebouças Simões<sup>1</sup>  
Fabíola Fernandes dos Santos Castro<sup>2</sup>

### **RESUMO**

O transplante de órgãos sólidos (TOS) é uma das maiores conquistas da história atual da medicina. Contudo, os receptores de transplante ainda enfrentam uma expectativa e qualidade de vida significativamente menores do que a população geral. Uma das explicações é a variedade de patógenos que causam infecções, tendo risco aumentado nesses receptores de transplante de órgãos sólidos devido à imunossupressão necessária para manter os aloenxertos. O objetivo do trabalho é descrever as principais infecções bacterianas, fúngicas, micobacterianas, parasitárias e virais em pós-transplantes. Os principais patógenos envolvidos são bactérias resistentes a múltiplas drogas, *Clostridium difficile*, *Nocardia spp*, micobactérias, fungos e parasitas diversos que causam infecções potencializadas pelo estado imunossupressor e vírus, como BK, VHB, CMV, HPV, Epstein-Barr, entre outros. Contudo, os centros de transplante tipicamente dão aos seus receptores de transplante de órgãos sólidos medicamentos antibacterianos, antivirais, antifúngicos e vermífugos como profilaxia contra a infecção enquanto eles estão em maior risco.

**Palavras-chave:** Transplante de órgãos sólidos (TOS), infecções pós-transplante.

### **Bacterial, fungal, mycobacterial, parasitic and viral infections in post-transplantation**

### **ABSTRACT**

Solid Organ Transplantation (SOT) is one of the greatest achievements in the current history of medicine. However, transplant recipients still face an expectation and quality of life significantly lower than the general population. One explanation is the variety of pathogens that cause infections and are at increased risk for these solid organ transplant recipients because of the immunosuppression required to maintain allografts. The objective of this work is to describe the main bacterial, fungal, mycobacterial, parasitic and viral infections in post-transplantation. The main pathogens involved are resistant bacteria to multiple drugs, *Clostridium difficile*, *Nocardia spp*, mycobacteria, fungi and various parasites that carry infections strengthened by immunosuppressive state and viruses, such as BK, HBV, CMV, HPV, Epstein-Barr, among others. However, transplant centers typically give their solid organ transplant recipients antibacterial, antiviral, antifungal, and vermifuge medications as prophylaxis against infection while they at highest risk.

**Key words:** Solid organ transplantation (SOT), post-transplant infections.

---

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. viviannsimoes@gmail.com

<sup>2</sup>Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília – UNB. Professora de Biomedicina no Centro Universitário de Brasília. fabiola.castro@uniceub.com

## 1. INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos sólidos (TOS) é uma das maiores conquistas da história atual da medicina. Contudo, os receptores de transplante ainda enfrentam a expectativa e a qualidade de vida significativamente menores do que a população geral, sendo a administração da terapia de imunossupressão de manutenção, que previne a rejeição dos aloenxertos, a principal responsável. Os agentes imunossupressores são comumente administrados empiricamente em doses que podem resultar em efeitos adversos, o que normalmente direcionam a imunossupressão e requerem ajustes posológicos posteriores (ORLANDO et al., 2010).

Existe uma variedade de agentes patogênicos que causam infecções, sendo aumentado nos receptores de transplante de órgãos sólidos devido à imunossupressão necessária para manter os aloenxertos. Sendo um risco que é resultante de diversos fatores diferentes, incluindo a exposição passada e atual aos agentes patogênicos, a interrupção das barreiras mucocutâneas, as condições imunodeficientes e metabólicas subjacentes, a neutropenia e a intensidade de medicamentos anti-rejeição imunossupressores. No período pós-transplante, tanto a indução potente dos efeitos de medicamentos imunossupressores, quanto a intensidade dos medicamentos imunossupressores de manutenção são atenuados, reduzindo gradualmente o risco de infecção. Os centros de transplante, rotineiramente, administram aos transplantados medicamentos antibacterianos, antivirais e antifúngicos para proteger contra as infecções no período de maior risco (GUERRA et al., 2015).

Os fatores de risco adicionais incluem, além da imunossupressão intensa (conforme determinado com parâmetro no protocolo imunossupressor recomendado pelo centro de transplante que define as drogas e doses utilizadas), o uso de anticorpos que destroem os linfócitos (como globulina antitimocítica ou ATG), rejeição aguda, idade avançada no doador/receptor, HLA incompreensível, outras infecções simultâneas (como com vírus herpes 6 ou 7) e polimorfismos genéticos (AZEVEDO et al., 2015).

O transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTH) é a única opção de tratamento para a maioria das neoplasias hematológicas recidivadas e/ou refratárias e para síndromes de falência da medula óssea. A quimioterapia prévia

que condiciona o transplante deriva em um estado imunocomprometido complexo, constituído por uma imunodeficiência inata profunda, além de seguir com linfopenia das linhagens B e T que podem persistir por vários anos. Portanto, as infecções são um problema clínico significativo e também são as principais causas de mortalidade sem recaída, representando até 48% dos casos em alguns estudos. Possível ainda a infecção por mais de um patógeno, simultaneamente ou em momentos distintos, ocorre com frequência moderada e aumenta o risco de mortalidade não recaída associado ao TCTH. Sendo alarmante também, os recursos terapêuticos atuais para agentes patogênicos oportunistas que ocorrem pós-TCTH estarem longe da perfeita eficácia (SUTRAVE et al., 2017).

O objetivo do trabalho é descrever as principais infecções bacterianas, micobacterianas, fúngicas, virais e parasitárias em pós-transplante. Especificamente, nos transplantes de órgãos sólidos e nos transplantes de medula óssea.

## **2. METODOLOGIA**

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura no formato narrativo. Foram consultados sites de busca tais como o SCIELO, o Pubmed e o Google Acadêmico, sobre infecções pós-transplantes, a relação com a terapia imunossupressora e os principais agentes etiológicos, tendo como período de busca artigos publicados no período de 2010 a 2017.

As palavras chave utilizadas foram: infecções pós-transplante, infecção em receptores, terapia imunossupressora, transplante de órgãos sólidos (TOS), transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH); sendo que esses descritores foram pesquisados isoladamente ou aos pares. Os critérios de inclusão dos artigos foram aqueles relacionados a essas palavras-chave, abordagem do tema proposto e artigos em português, espanhol e inglês.

## **3. DESENVOLVIMENTO**

### **3.1. Bactérias**

As infecções por patógenos resistentes em pacientes transplantados estão associadas ao aumento do risco de infecções recorrentes e da mortalidade, mesmo

com a incidência amplamente variável. Até 25% das infecções são por bactérias gram-negativas e 50% das infecções por *Klebsiella* foram resistentes aos carbapenêmicos, sendo as taxas mais altas observadas nos receptores de transplante cardíaco e pulmonar. Relataram o aumento dos patógenos resistentes observados no ambiente hospitalar, incluindo organismos gram-negativos com betalactamases de espectro estendido e resistência ao carbapenêmicos. Além do surgimento de infecções gram-negativas resistentes, o VRE, definido como *Enterococcus* resistente a Vancomicina, surpreendeu no período pós-transplante, sendo uma das principais espécies que causaram infecções de corrente sanguínea, dificultando estratégias de tratamento e impactando na mortalidade (KNACKSTED; DANZIGER-ISAKOV, 2017).

Em pacientes com transplante renal, as bactérias produtoras de betalactamases de espectro estendido (ESBL-E) são constantemente detectadas no trato urinário como bacteriúria assintomática ou causando infecções urinárias, sendo confirmada pela maioria dos estudos clínicos sobre infecções em pacientes transplantados renais que foram realizados em países de alta referência. A infecção urinária é a principal complicação infecciosa em pacientes transplantados renais, além de ser um dos principais fatores de risco para a perda e mortalidade do enxerto. Na última década, a incidência dessas infecções por bactérias multirresistentes (MDR), incluindo ESBL-E, aumentou drasticamente e sua proporção atinge mais de 50% em alguns centros de transplante (BRAKEMEIER et al., 2017).

No caso da nocardiose, a infecção pode ocorrer a qualquer momento no pós transplante, sendo escassos relatos no primeiro mês. Os estudos estimam o tempo médio de início entre os menos de 1 ano a 34 meses após o transplante de órgãos. Os agentes etiológicos são do gênero *Nocardia spp.*, são espécies de micro-organismos ambientais presentes em diversos habitats, resultando no desconhecimento sobre os riscos ocupacionais específicos (por exemplo, exposição a poeiras contaminadas, solo, vegetação em decomposição ou água), sendo causa da associação a um risco aumentado de nocardiose, bem como, nenhuma recomendação pode ser feita em relação para evitar a exposição específica. A principal forma de entrada para bactérias desse gênero é a inalação. Sendo assim, não é anormal que o sítio de infecção mais rotineiramente encontrado seja o pulmão. Na hematologia, a maioria dos casos descritos na literatura de nocardiose é

decorrente após o transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (HSCT). A incidência desse tipo de infecção é estimado em 0,3 a 1,7% após o transplante alogênico de HSCT (COUSSEMENT et al., 2017).

A infecção por *Clostridium difficile* (CDI) teve aumento relatado em adultos receptores de TOS em 3-22% dependendo do órgão específico. A incidência em pacientes pediátricos é semelhante aos adultos, contudo o risco é maior para os receptores de transplante de fígado em comparação com receptores de rim. Para os pacientes pediátricos receptores de TOS é associado maior risco de CDI em comparação com outros pacientes hospitalizados (KNACKSTED; DANZIGER-ISAKOV, 2017). Para os receptores de TOS, a infecção pela bactéria *Clostridium difficile* (CDI) é uma complicação habitual, tendo uma incidência estimada de 7-31% para receptores de pulmão, 8-15% para coração, 3-19% para fígado, 9% para intestino, 4-16% para rim e 2-8% para receptores de pâncreas e rim e está relacionada com o aumento da mortalidade (GOLDENBERG et al., 2017).

SMIBERT *et al.* (2017) relataram em um único centro, um conjunto de infecções por *M. hominis* em receptores de transplante de pulmão da mesma unidade de terapia intensiva torácica (UTI). *Mycoplasma hominis* é uma bactéria exigente, não cultivada prontamente pelos métodos padrão e não detectável pela coloração de Gram devido à falta de parede celular do tipo peptidoglicano. É parte da microbiota normal humana, encontrado em 20-50% das espécies do trato urogenital feminino adulto assintomático e 1-3% das espécies do trato respiratório de adultos saudáveis. Normalmente, a patogenicidade de *M. hominis* é considerada baixa, mas são associados a infecções urogenitais e periparto. Podendo também, causar uma variedade de infecções extragenitais, incluindo infecção de feridas, artrite séptica, endocardite, abscesso cerebral, pneumonia e bacteremia. Nas infecções extragenitais, geralmente está associada a cirurgia, trauma e/ou estados de imunossupressão. As infecções invasivas e disseminadas de *M. hominis* são bem conhecidas, porém são incomuns em receptores de transplante de órgãos sólidos.

Os transplantes de células tronco hematopoiéticas alogênicas (TCTHa) expõem os receptores ao alto risco de doença invasiva pneumocócica (DIP), infecção causada pelo *Streptococcus pneumoniae*, devido a deficiências adquiridas na resposta imune humoral. A incidência de DIP foi de 590 por 100.000 TCTHa por ano, em comparação com 11,5 por 100.000 pessoas por ano na população geral,

em uma cidade canadense. Na literatura, foi relatado a alta taxa de mortalidade de DIP (13-20%) em receptores TCTHa. A vacinação contra a doença pneumocócica é uma importante estratégia para prevenção (OKINAKA et al, 2017).

**Quadro 1:** Bactérias associadas em infecções pós-transplante e tipo de transplante acometido e de infecções relacionados.

<b>Espécies</b>	<b>Tipo de transplante</b>	<b>Infecções relacionadas</b>
<i>Klebsiella spp.</i>	Principalmente pulmonar e cardíaco	Diversas
VRE	Diversos	Bacteremia
ESBL-E	Diversos	Infecção urinária
<i>Nocardia spp.</i>	Pulmão TCTH	Diversas
<i>Clostridium difficile</i>	Pulmão Rim Pâncreas Coração Intestino Fígado	Diversas
<i>Mycoplasma hominis</i>	Pulmão	Diversas
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	TCTHa	Diversas

**Fonte:** Elaborada pela autora.

### 3.2 Micobactérias

A tuberculose (TB) representa um desafio crescente para os receptores de TOS, sendo associada a altas taxas de falência e de mortalidade. Na Europa, existe alta heterogeneidade na epidemiologia. A incidência de TB varia de 20 a 75 casos por 100.000 pessoas, dependendo do país e das taxas de resistências a múltiplos medicamentos. Existe pouca literatura que descrevem adequadamente a taxa de incidência no contexto do transplante. A incidência de tuberculose em receptores de TOS na Europa já foi relatada como sendo de 3,5%, embora estudos atuais sugerem uma taxa menor (0,45-0,9%). Os receptores de transplante pulmonar têm a maior incidência (6,4-10%) (MEIJE et al., 2014).

As Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) são organismos ambientais quase onipresentes, encontrados em ambientes úmidos, incluindo água potável e seus sistemas de distribuição, bem como solos. Nos seres humanos, as infecções causadas por MNT decorrem predominantemente pulmonares crônicas, e menos rotineira na pele, tecido mole ou infecções disseminadas. A patogênese das MNT é bem estabelecida em outros estados imunodeprimidos, principalmente na AIDS, contudo a incidência e os dados de prevalência relativos à infecção por MNT em receptores de transplantes de células tronco hematopoéticas alogênicas são escassos e limitados a instituições individuais por diferentes períodos de tempo. Sendo esses receptores de TCTH, pacientes de risco de muitas infecções. As MNT são cada vez mais reconhecidas como clinicamente patógenos significativos nesta população. De 1.097 pacientes TCTH alogênicos, 45 (4,1%) tinham MNT isolada e 30 (2,7%) tinham doença de MNT, sendo 28 (93,3%) exclusivamente pulmonar e 2 (6,7%) em outro local do pulmão (BESWICK et al., 2017).

**Quadro 2:** Micobactérias associadas em infecções pós-transplante e tipo de transplante acometido e de infecções relacionados.

<b>Espécies</b>	<b>Tipo de transplante</b>	<b>Tipo de infecção</b>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Principalmente pulmonar	Tuberculose pulmonar ou extra-pulmonar
MNT	Diversos	Pneumonia Extra-pulmonar

**Fonte:** Elaborada pela autora.

### 3.3 Fungos

O risco de infecções fúngicas difere com o tipo de órgão transplantado, sendo os receptores de transplante renal com risco reduzido em comparação com outros receptores de transplante. É relatada a incidência de infecções fúngicas na população de transplantes de rim como muito variável, sendo a candidíase responsável pela maioria dos casos. A colonização da mucosa oral por *Candida sp.* é a fonte mais comum dessas infecções, é um dos organismos que compõem a microbiota dos tratos orofaríngeos e gastrointestinais. Na infecção orofaríngea, este



patógeno é oportunista e frequentemente localizado na mucosa superficial, porém decorrentemente, os pacientes podem ter a candidíase esofágica, que está associada a uma morbidade significativa e a um maior risco de infecção disseminada, pode gerar dor significativa e pode intervir na administração da medicação. Na literatura, há dados que a candidíase orofaríngea predominou em aproximadamente 80% dos casos de esofagite por *Candida* em receptores de transplante renal (GUERRA et al., 2015).

O basidiomiceto *Cryptococcus neoformans* é levedura encapsulada, sendo presente no meio ambiente em todo o mundo, é encontrada em uma grande variedade de ambientes naturais, comumente em solo contaminado com fezes de pombo. A doença criptocócica é a terceira causa mais comum de infecções fúngicas invasivas (IFI) em receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS). Em estado imunocomprometido, ocorre reativação de infecção latente, o que explica o predomínio dos casos de criptococose. A fungemia resulta da disseminação linfohematogênica decorrente de um foco pulmonar aberto ou subclínico. Este organismo tem uma preferência por invadir o sistema nervoso central, então a os primeiros sinais clínicos da infecção são a meningite ou a meningoencefalite. A criptococose em receptores TOS é considerada como uma infecção tardia. No período pós transplante, a mediana do tempo de início é 16 a 21 meses. Em receptores de transplante de fígado e pulmão tem o tempo de início mais cedo do que em receptores de transplante renal, possivelmente devido a imunossupressão de intensidade maior no subgrupo anterior (AGRAWAL et al., 2017).

As infecções por *Aspergillus* e mofo foram relatadas esporadicamente na literatura para receptores pediátricos de transplante de fígado; no entanto, um estudo relatou a incidência de 2,5% para infecções por *Candida* nesta população, sendo a entrada na unidade de terapia intensiva como um fator de risco significativo. Curiosamente, não houve associação entre a profilaxia e uma proteção significativa contra a infecção por *Candida* invasiva nesta população. Dados mais antigos sugeriram que, no prazo de um mês pós-transplante, 21% dos receptores de transplante de fígado pediátrico desenvolveram uma infecção invasiva por *Candida*, bacteremia ou peritonite, sendo a mortalidade de 33%. Foram identificados outros riscos, incluindo complicações cirúrgicas, intubação prolongada e transfusões significativas. Os dados do Estudo Pediátrico de Transplante Cardíaco (PHTS) revelam que após o transplante de coração, as infecções fúngicas são relativamente

raras, sendo cerca de 7% dos pacientes (KNACKSTED e DANZIGER-ISAKOV, 2017).

**Quadro 3:** Fungos associados em infecções pós-transplante e tipo de transplante acometido e de infecções relacionados.

Espécies	Tipo de transplante	Tipo de infecção
<i>Candida spp.</i>	Renal Hepático	Esofagite Bacteremia Peritonite
<i>Cryptococcus neorformans</i>	Fígado Pulmão Renal	Meningite Pneumonia
<i>Aspergillus</i>	Fígado	Diversas

**Fonte:** Elaborada pela autora.

### 3.4. Vírus

O vírus BK (VBK) é raramente mencionado como patógeno responsável por doenças humanas extra-renais, sendo muitas vezes desconhecido, mas tem sido fortemente encontrado em infecções virais significativas relacionadas a nefropatia e a insuficiência do enxerto renal em receptores de transplante renal. Após a imunossupressão induzida após o transplante, o VBK inicia a replicação em células epiteliais do rim, ureter e bexiga, podendo causar nefropatia em alguns casos (SHENAGARI et al., 2017). A redução da terapia imunossupressora constatou ser a única estratégia bem sucedida para o tratamento da infecção pelo VBK. Contudo, essa estratégia leva ao risco potencial de causar rejeição aguda e deve ser avaliada com precaução (WOJCIECHOWSKI et al., 2017).

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus da família herpes que infecta até 60 a 100% das pessoas na idade adulta e é um dos principais causadores de complicações infecciosas após o transplante (AZEVEDO et al., 2015). A infecção pelo CMV permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade após o transplante de células tronco alogênicos (TCTHa). A infecção primária pode acompanhar a infusão de células troncos ou componentes sanguíneos de um doador que é soropositivo para CMV (ou ativamente infectado com CMV), ou

através de propagação de gotículas de indivíduos ativamente infectados. Os receptores de TCTHa soronegativos de CMV são especialmente expostos ao risco de CMV transmitido por transfusão e, atualmente, é rotineiro receberem componentes sanguíneos apenas de doadores de CMV soronegativos com importantes implicações de recursos (MORTON et al., 2017).

O vírus da encefalite de St. Louis (VEST) é um flavivírus estreitamente relacionado ao vírus do Nilo Ocidental (VNO). Esses vírus compartilham os mesmos vetores e as manifestações das suas infecções associadas são clinicamente indistinguíveis. Identificou-se a transmissão do vírus do oeste do Nilo por transfusão de sangue, manifestando nos receptores encefalite de St. Louis. Nos Estados Unidos foi bem documentado, mas após a implementação do exame de rotina de doadores de sangue para infecção pelo HIV por teste de ácido nucleico (NAT) foi raramente relatada desde então. Em 2016, ocorreu a implementação para o rastreio de doadores de sangue para o vírus Zika, outro flavivírus relacionado com a encefalite (VENKAT, 2017).

O carcinoma cutâneo de células escamosas (CCEC) é a neoplasia maligna rotineiramente encontrada em receptores de TOS, seguido de carcinoma basocelular (CBC). A incidência de CCEC e CBC aumenta com a duração da terapia imunossupressora. Existem alguns fatores de risco que são importantes, como ser do sexo masculino, idade avançada, pele clara, exposição ao sol e tabagismo. Os CCECs geralmente são decorrentes de múltiplas verrugas virais da infecção por papilomavírus humano (HPV) e por ceratose actínica, que também normalmente contêm HPV (BAVINCK, 2017).

O vírus Epstein-Barr (VEB), da família dos vírus herpes, tem sua a infecção primária prevalente em mais de 90% da população mundial, a transmissão ocorre pela saliva, podendo ser assintomática ou apresentando-se como mononucleose infecciosa (MI), em seguida da latência do vírus em linfócitos B. O VEB pode afetar o sistema nervoso central (SNC) em 1-18% dos pacientes. Associaram até 22% dos casos de encefalite viral ao VEB. As sequelas neurológicas decorrentes da infecção por VEB são devidas à interação imunológica vírus-hospedeiro e incluem encefalite, meningite, cerebelite, poliradiculomielite, mielite transversa e neuropatias cranianas e periféricas. A reativação do vírus latente, fora da infecção primária, é um fator favorável para o envolvimento do SNC e é mais provável que ocorra em hospedeiros imunossupressores de células T. Atualmente, a infecção primária por

VEB é mais provável que seja decorrente do doador, justificada pela diferença de sorologia no momento do transplante (STONE et al., 2017).

Cheng et al. (2017) relataram um caso de encefalite nosocomial japonesa em um receptor de transplante de pulmão imunocomprometido. Realizaram também uma investigação de surto para verificar a origem da infecção e se outros pacientes estivessem em risco de encefalite japonesa. Esse vírus é conhecido como vírus da encefalite japonesa (VEJ) é pertencente ao gênero Flavivirus e é membro do complexo antigênico VEJ de vírus, incluídos também o vírus do Nilo Ocidental (WNV). O VEJ é endêmico do Sudeste Asiático e da China, aproximadamente ocorrem aproximadamente 67.900 casos. O vírus é mantido em um ciclo enzoótico complexo envolvendo porcos e aves. A infecção nos humanos ocorre através da picada do *Culex spp* infectado (particularmente *C. tritaeniorhynchus*). Os seres humanos infectados com JEV apresentam baixos níveis de viremia e são considerados hospedeiros sem saída. É observado em menos de 1% dos infectados as manifestações neurológicas, contudo a encefalite causada por JEV é uma condição devastadora com uma taxa de mortalidade de 20% a 30%. Os arbovírus são uma ameaça emergente para o suprimento de sangue por transfusão também.

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) continua sendo um desafio na saúde pública com aproximadamente 248 milhões de pessoas infectadas cronicamente. A transmissão sexual e parenteral ocorre não apenas por indivíduos positivos do antígeno de superfície do VHB (HBsAg), mas também por doadores HBsAg negativos com a chamada "infecção oculta B (IOB)". No campo do transplante de órgãos, a relevância de IOB abrange a transmissão potencial de VHB para receptores não imunizados para reativação aguda da infecção e o consequente desenvolvimento de doença hepática relacionada ao VHB, levando a cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (VITRONE et al., 2017).

O vírus respiratório sincicial (VRS) está associado a morbidade e mortalidade significativas em pacientes com diagnóstico de malignidade hematológica e em receptores de transplante de células hematopoiéticas (TCTH). Não há tratamentos aprovados para VRS em receptores TCTH, embora existam candidatos e projetos para desenvolvimento do tratamento de infecções por VRS em várias populações, incluindo os receptores TCTH. Historicamente, são altas as taxas de mortalidade em receptores TCTH com infecção do trato respiratório inferior (ITRI) devido ao VRS, sendo iguais a 55%. Contudo, estudos mais recentes de indivíduos com infecção do

trato superior ou inferior demonstraram taxas de mortalidade substancialmente mais baixas (5-10%), sendo uma possibilidade a melhoria nas práticas de transplantes, incluindo o uso de condicionamentos não mieloablativos e mudanças em práticas de cuidados de apoio. Alguns fatores adicionais podem reduzir as taxas de mortalidade relatadas, como a delimitação clara do local da doença (trato superior e menor) e a definição do ITRI (WAGHMARE et al., 2017).

**Quadro 4:** Vírus associados em infecções pós-transplante e tipo de transplante acometido e de infecções relacionados.

<b>Espécies</b>	<b>Tipo de transplante</b>	<b>Tipo de infecção</b>
BK	Principalmente renal	Diversas
CMV	TCTHa	Bacteremia
Vírus do Oeste do Nilo Zika	Transfusão sanguínea	Encefalite de St. Louis
HPV	Diversos	Carcinoma cutâneo de células escamosas (CCEC) e carcinoma basocelular (CBC)
Epstein-barr	Diversos	Encefalite, meningite, cerebelite, poliradiculo mielite, mielite transversa e neuropatias cranianas e periféricas
VEJ	Pulmão	Encefalite
HBV	Diversos	Cirrose hepática Câncer hepatocelular
VRS	TCTH	Infecções em trato respiratórios superior e inferior

**Fonte:** Elaborada pelo autor.

### 3.5 Parasitas

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e infectante para diversos mamíferos, principalmente humanos (CAPOBIANGO et

al., 2016). A incidência de toxoplasmose em receptores de TCTH relatada varia acentuadamente dependendo do centro de transplante, as maiores taxas de incidência são países com alta prevalência de toxoplasmose em população geral (0,2% -5,7%). A doença em TCTH alogênico geralmente se manifesta como encefalite ou pneumonia e frequentemente se dissemina com múltiplos órgãos envolvidos (FABIANI et al, 2016).

A malária é decorrente da infecção por protozoários do gênero *Plasmodium*, um parasita de humanos e outros mamíferos, aves e répteis (FIGUEIREDO et al., 2015). A malária pós-transplante é devido principalmente através da infecção relacionada ao doador e com menor frequência através de transfusões sanguíneas e reativação de infecções. A reativação é raramente encontrada, mas foi descrita com o *Plasmodium malariae*. A maior incidência ocorre em centros de transplantes de países endêmicos, como na Índia. A infecção transmitida pelos doadores ocorreu em receptores de transplante de coração, fígado e renal. Teoricamente, a lavagem de órgãos deveria remover os glóbulos vermelhos parasitados. A maioria dos casos relatados da infecção dos doadores para os receptores são relatados em transplantados renais, em virtude de ser o órgão mais transplantado, contudo, é especialmente fatal no transplante hepático (COSTER, 2013).

A leishmaniose é tipicamente adquirida através da picada de um mosquito feminino infectado, causando a introdução de promastigotas das espécies de *Leishmania* na corrente sanguínea. No entanto, a infecção pelo método tradicional ainda não foi relatada entre os receptores de transplante. Em vez disso, a ativação da infecção latente como consequência de regimes imunossupressores representa a situação mais frequente (número de reativação: 18 em 21 casos relatados descritos na revisão atual). A transmissão em transplante de medula óssea também foi suspeitada em alguns casos. As formas de leishmaniose visceral e cutânea foram relatadas em receptores de transplante, mesmo que a primeira manifestação seja a mais provável. Geralmente, a doença apresenta-se como uma doença no período da quarta à sexta semana após o transplante e está associada a hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e pancitopenia (FABIANI et al, 2016).

O *Cryptosporidium* é um protozoário intracelular que causa surtos em hospedeiros imunocompetentes expostos a fontes comuns de água contaminada. Em sua distribuição mundial, a prevalência é notavelmente maior nos países em desenvolvimento. Nos casos de AIDS e transplantados, pode manifestar como

diarreia letal com má absorção e perda de peso, relatado em pacientes com transplante de fígado, intestino, pâncreas e rim e em pacientes com HIV pós-transplante, sendo especialmente problemático em pacientes com transplante pediátrico. A colangite esclerosante causa uma morbidade significativa em pacientes com transplante de fígado, podendo necessitar intervenção cirúrgica e até mesmo retransplante. A enterite em TOS torna-se complicada por aumento nos níveis de tacrolimo, presumivelmente secundários a uma absorção fraca. Para o controle da infecção, pode ser necessário a redução da terapia imunossupressora, no estágio mais grave. Por causa da resistência e reincidência, é importante orientar o tratamento por estudos de fezes de acompanhamento (COSTER, 2013).

Acanthamoeba, um gênero de amebas de vida livre, pode apresentar-se em trofozoíto (metabolicamente ativo) e formas de cisto durante o ciclo de vida. Algumas espécies de Acanthamoeba são patógenos oportunistas que podem causar encefalite granulomatosa e queratite (CASTRO et al., 2013). Os casos de acantamoebíase foram descritos em diferentes tipos de transplante, incluindo renal, hepático, córnea e multivisceral, bem como em TCTH. Na literatura, os pacientes com TCTH alogênicos que desenvolvem acantamoebíase desenvolvem manifestações disseminadas, como colangite esclerosante, envolvimento do sistema nervoso central e óbito (FABIANI et al., 2016).

A babesiose é uma infecção emergente transmitida por carrapatos que afeta animais e humanos, causados por protozoários do gênero *Babesia* (ROTONDANO et al., 2015). A infecção por *Babesia* pode tornar-se rapidamente letal em pacientes TOS esplênicos. Em pacientes que receberam transfusão sanguínea, se apresentar anemia hemolítica e febre deve-se solicitar o exame de esfregaços de sangue periférico para descartar *Babesia*. A babesiose atribuída à transfusão de sangue foi relatada nos receptores de transplante renal e cardíaco. A doença grave pode apresentar alta parasitemia, coagulação intravascular disseminada, insuficiência cardíaca congestiva, dificuldade respiratória, infarto esplênico e insuficiência renal. A redução da terapia imunossupressora é utilizada em doenças graves. De suma importância educar pacientes transplantados, especialmente em transplantes de pâncreas, sobre risco e cautela em picadas de carrapatos em áreas de endemia de *Babesia* (COSTER, 2013).

A doença de Chagas, endêmica na América Central e do Sul e no México, é adquirida após a picada de um *Triatoma infectans* infectado que defeca na pele

desgastada, proporcionando acesso das formas tripomastigotas aos linfáticos dérmicos. As tripomastigotas se multiplicam em células dérmicas e em macrófagos produzindo amastigotas, que são capazes de induzir a lise celular. Os amastigotas liberados infectam células vizinhas, enquanto alguns são transformados em tripomastigotas e permanecem na corrente sanguínea. As infecções primárias, decorrem em órgãos transplantados infectados ou pela reativação de uma infecção latente, foram relatadas em receptores de transplante. Na verdade, apenas um caso de infecção pós-TCTH. Contudo, o *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da infecção, é comumente descrito na literatura em receptores de transplante de órgãos sólidos (FABIANI et al., 2016).

**Quadro 5:** Parasitas associadas em infecções pós-transplante e tipo de transplante e de infecções relacionadas.

<b>Espécies</b>	<b>Tipo de transplante</b>	<b>Infecções relacionadas</b>
<i>Toxoplasma gondii</i>	TCTH	Encefalite Pneumonia
<i>Plasmodium spp.</i>	Transfusão sanguínea Coração Fígado Rim	Malária
<i>Leishmania spp.</i>	Diversas	Leishmaniose visceral e cutânea
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Fígado Intestino Pâncreas Rim	Colangite esclerosante Diarreia
<i>Acanthamoeba spp.</i>	Rim Fígado Córnea TCTH	Colangite esclerosante Envolvimento do SNC
<i>Babesia spp.</i>	Transfusão sanguínea Renal Cardíaco	Diversos
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Diversos	Doença de Chagas

**Fonte:** Elaborada pela autora.



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transplante de órgãos sólidos (TOS) e de células tronco hematopoéticas (TCTH), além de serem um avanço na medicina, estão cada vez mais corriqueiros como terapia recorrida para salvar pacientes com disfunção de órgãos em estágio final. A estratégia para tal terapia ter sucesso é administrar doses altas de medicamentos imunossupressores, inibindo a resposta imunitária ao paciente, necessária para os aloenxertos, mas sendo exposto a diversas infecções.

Nesses pacientes, infecções comuns em imunocompetentes se tornam mais graves e, principalmente, patógenos que não são comumente relatados como agente etiológico de doenças em pessoas hígdas, ocasionam infecções oportunistas pela falta da resposta imune do paciente. O risco é aumentado pelo resultado de diversos fatores, incluindo a exposição no passado e atual aos patógenos, a quebra das barreiras mucocutâneas, a imunodeficiência e as condições metabólicas subjacentes, a neutropenia e a intensidade da terapia imunossupressora. Mesmo com os avanços nos métodos de diagnósticos e no desenvolvimento de novos antimicrobianos, as infecções continuam sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade antes e após a TOS e TCTH.

É de suma importância no pós-transplante, ocorrer a administração, aos receptores de TOS e TCTH, de medicamentos antibacterianos, antivirais, antifúngicos e vermífugos como profilaxia contra infecções no período de maior risco, também pela terapia ser comumente ineficaz após as infecções.

#### 5. REFERÊNCIAS

AGRAWAL, C. et al. Cryptococcal infection in transplant kidney manifesting as chronic allograft dysfunct. **Indian Journal of Nephrology**. New Delhi, v. 27, n. 5, p. 392-394. jan 2017.

AZEVEDO, L. S. et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. **Clinics**. São Paulo, v. 70, n. 7, p. 515-523. ago 2015.

BAVINCK, J. N. B. et al. Human papillomavirus and post-transplant cutaneous squamous-cell carcinoma: a multicenter, prospective cohort study. **American Journal of Transplantation**. Medford. fev 2017.

BESWICK, J. et al. Incidence and risk factors for nontuberculous mycobacterial infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**. Philadelphia, v. 23, p. 1-26. jan 2017

BRAKEMEIER, S. et al. Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Enterobacteriaceae Related Urinary Tract Infection in Kidney Transplant Recipients: Risk Factors, Treatment, and Long-Term Outcome. **Transplantation Proceedings**, New York, v. 49, p. 1757-1765, mar. 2017.

CAPOBIANGO, J. D. et al. Toxoplasmose adquirida na gestação e toxoplasmose congênita: uma abordagem prática na notificação da doença. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. Brasília, v. 25, n.1, p.187-194, jan./mar. 2016.

CASTRO, L. C. et al. In vitro effect of *Acanthospermum australe* (Asteraceae) extracts on *Acanthamoeba polyphaga* trophozoites. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Paulínea, v.15, n.4, p.589-594, out./dez. 2013.

CHENG, V. C. C. et al. Japanese Encephalitis Virus Transmitted Via Blood Transfusion, Hong Kong, China. **Emerging Infectious Diseases**. Atlanta, v. 24, n. 1. jan 2017.

COSTER, L. O. B. Parasitic Infections in Solid Organ Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**. New York, v. 27, n. 1, p. 395-427. dez 2013.

COUSSEMENT, J. et al. *Nocardia* infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. **Current Opinion in Infectious Diseases**. London, v. 3, n. 0, p. 1-7. fev 2017.

FIGUEIREDO, M. A. P. et al. Natural Plasmodium infection in neotropical primates in the island of São Luís, state of Maranhão, Brazil. **Braz. J. Vet. Parasitol.** Jaboticabal, v. 24, n. 2, p. 122-128, abr.-jun. 2015.

GOLDENBERG, V. et al. Clostridium difficile Infection in Intestinal Transplant Recipients. **Transplant International**. Medford, v. 30, n. 1, p. 1-6. set 2017.

GUERRA, C. M. et al. Duration of prophylaxis against fungal infection in kidney transplant recipients. **Progress in Transplantation**. Evansville, v. 25, n. 4, p. 311-315. out 2015.

KNACKSTED, E. K.; DANZIGER-ISAKOV, L. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. **Seminars in Pediatric Surgery**. v. 7, n. 1, p. 1-29.

MEIJE, Y. et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. **Clinical Microbiology and Infection**. London, v. 20, n. 7, p. 89–101. abril 2014.

MORTON, S. et al. Provision of cellular blood components to CMV-seronegative patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in the UK: survey of UK transplant centres. **Transfusion Medicine**. Washington. jun 2017.

OKINAKA, K. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in allogeneic hematopoietic stem Q4 cell transplantation recipients: a prospective single-center study. **Microbes and Infection**, New York, v. 20, p. 1-7, maio 2017.

ORLANDO, G. et al. Clinical Operational Tolerance After Renal Transplantation: current status and future challenges. **Annals of surgery**. Philadelphia, v. 256, n. 6, p. 915-928, jun. 2010.

ROTONDANO, T. E. F. et al. Survey of Ehrlichia canis, Babesia spp. and Hepatozoon spp. in dogs from a semiarid region of Brazil. **Brazilian Journal of Veterinaty Parasitology**, Jaboticabal, v. 24, n. 1, p. 52-58, jan./mar. 2015.

SHENAGARI, S. et al. BK virus replication in renal transplant recipients: Analysis of potential risk factors may contribute in reactivation. **Journal of Clinical Virology**. New York, v. 94, n.1, p. 1-19, set. 2017.

SMIBERT O. C. et al. Donor-derived Mycoplasma hominis and an apparent cluster of M. hominis cases in solid organ transplant recipients. **Clinical Infectious Diseases**. New York, v. 16, n.9, p. 1504-1508. out 2017.

STONE, J. A. et al. Relapsing EBV encephalitis in a renal transplant recipient. **Elsevier**. New York, v. 19, p. 83-87. out 2017.

SUTRAVE, G. et al. Cellular therapy for multiple pathogen infections after hematopoietic stem cell transplant. **International Society for Celular Therapy**. Washington. Set. 2017.

VENKAT, H. et al. St. Louis encephalitis virus possibly transmitted through blood transfusion - Arizona, 2015. **Transfusion**. Newbury Park, v. 0, n. 0, p. 1-8. jun 2017

VITRONE, M. et al. Hepatitis B virus reactivation after heart transplant: Incidence and clinical impact. **Elsevier**. New York, v. 96, p. 54-59. set 2017.

WAGHMARE, A. et al. Oxygen-free days in hematopoietic cell transplant recipients with respiratory syncytial virus. **Infectious Diseases Society of America**. Arlington, v. 42, n. 1, p. 1-39. fev 2017.

WOJCIECHOWSKI, D. et al. Mycophenolate Mofetil Withdrawal With Conversion to Everolimus to Treat BK Virus Infection in Kidney Transplant Recipients. **Elsevier**. New York, v.49, p. 1773-1778. ago 2017.