

Transmissão de doença de Chagas por transplante renal¹

Liriane Comerlato², André S. Gomes², Adriano T. Conceição²,
Adriana R. Ribeiro³, Luiz Felipe Gonçalves⁴, David Saitovitch⁴,
Roberto C. Manfro⁴

*Paciente submetido a transplante renal com órgão de doador vivo infectado pelo *Trypanosoma cruzi* e que desenvolve manifestações clínicas de doença de Chagas aguda no segundo mês pós-transplante, sendo tratado com sucesso com benzonidazol. Discutem-se as vias de transmissão e relevância clínica na transplantação de órgãos sólidos assim como as atitudes a serem tomadas diante desta situação.*

Unitermos: Doença de Chagas; transplante renal; imunossupressão.

Transmission of Chagas disease in renal transplantation

*Our objective is to report the case of a male patient submitted to kidney transplant from a living donor infected with *Trypanosoma cruzi*. The patient developed clinical manifestations of acute Chagas disease in the second post-transplant month and was successfully treated with benznidazole. We discuss the possible means of transmission of *Trypanosoma cruzi*, the importance of its transmission to transplantation of solid organs, and the approach to this situation.*

Key-words: Chagas' disease; renal transplantation; immunosuppression.

Revista HCPA 2000;20(3):302-306

Introdução

Doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma zoonose endêmica transmitida pelo *Trypanosoma cruzi*. A infecção é exclusivamente encontrada nas Américas e a área endêmica estende-se do sul dos Estados Unidos até a Patagônia (1).

A prevalência de anticorpos contra o parasita varia nas populações de diferentes países, assim como em diferentes regiões do mesmo país. No continente americano existem cerca de 16-18 milhões de pessoas portadoras deste parasita e cerca de 90 milhões correm o

risco de adquiri-la (2). No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, calcula-se em cerca de 5 milhões o número de infectados (3). A parasitose é transmitida por várias espécies de triatomídeos hematófagos, sendo a mais comum o triatoma *infestans*. O *Trypanosoma cruzi* assume duas formas distintas em hospedeiros vertebrados, os tripomastigotas circulantes e os amastigotas tissulares. Existem diferentes vias de transmissão, sendo que a vetorial, através dos triatomídeos, representa um importante problema de saúde pública. A segunda forma mais comum de infecção ocorre através de transfusões sanguíneas e outra

¹ Trabalho realizado no Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e Programa de Pós-graduação em Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Dr. Roberto C. Manfro, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8295; e-mail: rmanfro@portoweb.com.br

possível é a via congênita.

O desenvolvimento da doença de Chagas em receptores de transplante renal que receberam órgãos de doadores soropositivos foi inicialmente descrito em 1981 (4) e posteriormente estes achados foram confirmados por outros grupos (5-7). No contexto do transplante de órgãos sólidos, a transmissão do *Trypanosoma cruzi* provavelmente só ocorra quando houver parasitismo celular. Isto decorre do fato de que os enxertos são exaustivamente perfundidos (todos os órgãos) e mantidos em solução de preservação (órgãos de doadores cadáver) previamente ao ato da transplantação. Na literatura, na maioria dos relatos de doença de Chagas pós-transplante, o diagnóstico foi estabelecido pela detecção de tripomastigotas no sangue periférico, xenodiagnóstico e/ou por sorologias, existindo também relato de diagnóstico por demonstração de amastigotas no tecido renal (8).

A proposta deste relato é descrever um caso de doença de Chagas aguda pós-transplante renal com doador vivo relacionado. Neste caso, o doador apresentava sorologias pré-operatórias positivas e o receptor desenvolveu doença aguda no período pós-transplante. Desejamos também destacar a importância da vigilância aos sinais de doença ou parasitemia para início precoce do tratamento específico.

Relato de caso

Paciente masculino de 26 anos, com insuficiência renal crônica terminal de etiologia desconhecida, mantido em tratamento renal substitutivo com hemodiálise desde agosto de 1998, foi submetido a transplante renal de novo com doador vivo-relacionado (mãe), de 46 anos, em agosto de 2000. Na investigação pré-transplante do doador constatou-se sorologia positiva para doença de Chagas (imunofluorescência indireta e teste confirmatório de aglutinação direta). O receptor apresentava sorologias negativas.

O ato cirúrgico não apresentou intercorrências, mas o enxerto não apresentou função imediata, sendo necessário suporte

dialítico pós-operatório por 3 semanas. O esquema de imunossupressão constou de ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona.

Uma biópsia de vigilância executada no décimo dia pós-operatório evidenciou a presença de rejeição aguda, classificação Basf IIB (9), tendo sido instituída pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa por 3 dias, ao término dos quais ocorreu lenta e progressiva melhora da função renal, tendo-se suspenso o suporte dialítico. Após 2 semanas, o paciente recebeu alta hospitalar com função do enxerto (creatinina sérica 3,5 mg/dl). Após 12 dias, procurou a emergência do hospital com queixa de febre, sem outras queixas ou sinais clínicos, a creatininemia era de 3,3 mg/dl e a urocultura resultou positiva para *E. coli*. Iniciou-se tratamento em regime ambulatorial com norfloxacina em dose ajustada para a função renal do paciente. Uma semana mais tarde, foi admitido ao hospital com febre alta, calafrios, artralgias e mialgias intensas. Ao exame clínico, o paciente apresentava-se em regular estado geral, taquicárdico, febril, com tosse seca. A cavidade oral, palpação de linfonodos, ausculta pulmonar e cardíacas não demonstravam alterações. Não apresentava aumento de tamanho de vísceras abdominais e queixava-se de leve dor à palpação do rim transplantado. Na evolução deste quadro, ainda sem identificação de agente etiológico, apresentou leucopenia com 1300 leucócitos/mm³. Neste momento, suspendeu-se o micofenolato mofetil e iniciou-se cefepime empiricamente. Na investigação, a ecografia abdominal revelou pequena coleção líquida peri-renal, cuja punção foi compatível com hematoma e cujo exame bacteriológico foi negativo. A persistência de febre de até 40° C levou a que se adicionasse vancomicina, meropenem e ganciclovir, todos empíricos, ao regime anterior.

Após uma semana, sem melhora dos sintomas descritos acima, observou-se a presença de tripomastigotas em esfregaço de sangue periférico, estabelecendo-se assim o diagnóstico de doença de Chagas aguda (figura 1). Iniciou-se tratamento com benzonidazol na dose de 5mg/kg/dia o que resultou em importante melhora clínica com desaparecimento da febre em menos de 48 horas. Apresentou inicialmente *rush* cutâneo



Figura 1. Visualização do *Trypanosoma cruzi* em esfregaço de sangue periférico do paciente descrito, demonstrando parasitemia (aumento 1000x).

discreto que cedeu após algumas doses sem necessidade de medicações específicas ou alterações na posologia. Foram afastados os comprometimentos do sistema nervoso central e cardiológico por exame líquórico e ecocardiograma, respectivamente.

Após 15 dias do início da medicação, recebeu alta hospitalar em uso de ciclosporina, prednisona e benzonidazol, sendo gradualmente re-introduzido o micofenolato mofetil a partir do 30º dia de tratamento com benzonidazol, que foi mantido por 60 dias. A pesquisa de parasitemia foi negativa antes da suspensão da medicação. Desde a alta hospitalar, a função renal encontra-se estável, com creatinina sérica em torno de 3,0 mg/dl.

Discussão

A doença de Chagas é uma entidade clínica de grande relevância em saúde pública em zonas endêmicas. Sua apresentação clínica pode ocorrer nas formas aguda, subaguda ou crônica. A doença aguda costuma ser leve e com taxas de mortalidade menores de 5% em hospedeiros imunocompetentes (10). Nesta fase, o diagnóstico costuma ser realizado pela detecção direta do parasita em sangue periférico. A doença tende a autolimitar-se em um período de 4 a 6 semanas, iniciando a fase indeterminada ou subaguda. Esta, por sua vez, é caracterizada por baixa parasitemia e

aumento de níveis de anticorpos, passíveis de serem detectados por testes sorológicos. Dez a 13% dos indivíduos infectados desenvolvem doença crônica que é caracterizada principalmente pelo comprometimento do tracto gastrointestinal e coração (10). Vários testes sorológicos podem ser usados como diagnóstico, para afastar os casos falso-positivos. A comprovação do resultado é sempre efetuada por um ou mais métodos sorológicos (3).

Desde a década de 80, o uso de órgãos de pacientes com sorologias positivas para doença de Chagas em receptores negativos, bem como a transplantação em receptores positivos, é aceita e difundida (4,5,11). No entanto, a terapia imunossupressora, fundamental para a manutenção do órgão transplantado, pode predispor a reativação de infecção latente ou de doença crônica e ter papel facilitador para que a infecção se manifeste como doença (12,13). Vários trabalhos na literatura têm discutido a ocorrência de doença de Chagas em receptores de diferentes órgãos. A transmissão pós-transplante renal foi inicialmente aventada por vários autores (6,13,14), porém esta via não pode ser indubitavelmente confirmada, uma vez que em todas as séries de casos os pacientes haviam recebido transfusões de hemoderivados. Em 1997, descreveu-se um

caso de transmissão de doença de Chagas, em transplante renal, por visualização de pseudocistos de amastigotas no citoplasma de células renais em biópsia (8). Este achado foi confirmado por imunohistoquímica, comprovando-se então a via do transplante de órgãos sólidos como uma possível forma de infecção.

Há relatos, na literatura, de 32 pacientes de vários centros sul-americanos que receberam rins de doadores soropositivos (2, 3, 14). Destes, sete desenvolveram sintomatologia clínica (febre, mialgia e hepatoesplenomegalia), com presença de *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico, e dois, apenas parasitemia sem quadro clínico demonstrável. O intervalo entre o transplante e as manifestações clínicas variou de 1 a 4 meses. Nos pacientes que apresentaram doença clínica, dois apresentaram comprometimento de sistema nervoso central.

O tratamento com nifurtimox ou benzonidazol tem se mostrado satisfatório para pacientes que adquiriram a infecção através do transplante ou que reativaram a doença (10,11). O principal efeito colateral destas drogas é o aparecimento de erupção cutânea e de toxicidade medular, principalmente granulocitopenia.

O acompanhamento a longo prazo de chagásicos transplantados renais mostra que a maioria dos pacientes não reativa a infecção, mesmo sem receber tratamento profilático específico (15,16). O uso de profilaxia com benzonidazol foi inicialmente proposto na tentativa de diminuir a reativação da doença de Chagas em transplantados cardíacos (17). Esta estratégia não foi efetiva, confirmando que a droga não é capaz de eliminar o parasita do organismo. Entretanto, quando ocorre reativação da doença, este tratamento é bastante eficaz. Além disso, há sugestão de aumento de incidência de doenças linfoproliferativas e sarcoma de Kaposi com a associação de benzonidazol e/ou nifurtimox com as drogas imunossupressoras (18).

Conclusão

A infecção pelo *Trypanosoma cruzi* pode ser transmitida por órgãos sólidos. A presença

de sorologia positiva não representa uma contra-indicação formal para a transplantação, até mesmo porque a necessidade de órgãos é grande, a demanda insuficiente, a doença aguda facilmente tratável e a prevalência de infecção elevada.

Nas áreas endêmicas, a pesquisa de evidências de infecção torna-se obrigatória pré-transplantação, tanto no doador como no receptor. Na vigência de sorologias positivas, deve-se monitorizar sinais clínicos de infecção aguda bem como de reativação da doença objetivando o início diligente do tratamento. A relação risco-benefício da profilaxia com antiparasitários nos pacientes sob risco necessita ser melhor investigada.

Por fim, o conhecimento do *status* sorológico, seja do doador ou do receptor, deve levar a que se efetue a monitorização cuidadosa do surgimento da parasitemia por avaliação microscópica ou mesmo pela reação em cadeia da polimerase, com vistas ao estabelecimento de tratamento específico antes que surjam as manifestações clínicas decorrentes da replicação sistêmica do parasita.

Referências

1. WHO: Tropical Disease. Prog Int Res Ninth Program Report, Geneve, 1989.
2. Health conditions in the Americas. Pan American Health Organization 1990;524(1):160.
3. Ferreira MS, Lopes ER, Chapadeiro E, Dias JCP, Ostermayer AL. Doença de Chagas. In Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de Infectologia. 2.º ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1996. p. 1175-213.
4. Chocair RP, Sabbaga E, Amato Neto V, Shiroma M, Goes G M. Kidney transplantation: a new way of Chagas' disease transmission. Rev Int Med Trop São Paulo 1981;23:282.
5. Cantarovich F, Davalos M, Cantarovich M, Castro L, Saucedo G, Glitz PG. Should cadaveric donor with positive serology for Chagas' disease be excluded from kidney transplantation? Transplant Proc 1991;23:1367-8.
6. Chocair RP, Sabbaga E, Amato Neto V, Torrecillas P H. Aspectos clínicos e diagnósticos relativos a doença de Chagas em pacientes submetidos a transplante de rim e

- imunodeprimidos. Rev Soc Bras Med Trop São Paulo 1995;18:43-5.
7. Lopes Farias J B, Alves G. Transmition of Chagas' disease through cadaveric renal transplantation. Transplantation 1993;56:746-7.
 8. Carvalho MF, Franco MF, Soares V. Amastigotes forms of *Trypanosoma cruzi* detected in a renal allograft. Rev Int Trop São Paulo 1997;39(4):223-6.
 9. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999;55:713-23.
 10. Vazquez MC, Sabbatiello R, Schiavelli R, Maiolo E, Jacob N, Rearte A. Chagas' disease and transplantation. Transplant Proc 1996;28(6):3301-3.
 11. Vazquez MC, Riarte A, Pattin M, Lauricella M. Chagas' disease can be trasmitted through kidney transplantation. Transplant Proc 1993;6:3259-60.
 12. Kirchoff LV. American trypanosomiasis (Chagas' disease) - a tropical disease now in the United States. N Engl J Med 1993;329:639-44.
 13. Shikanai MY, Lopez MH, Tolezano JE, Umezawa E, Amato Neto V, Barreto AC. Acute Chagas' disease: transmition routes, clinical aspects and response to specific therapy in diagnosis case in an urban center. Rev Inst Med Trop São Paulo 1990;32(1):16-27.
 14. Figueiredo JFC, Martinez R, Costa JC, Moyses Neto M, Suaid HJ, Ferraz AS. Transmition of Chagas' disease through renal transplantation: report of a case. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990;84:61-2.
 15. Lüders C, Caetano MA, Ianhez LE, Fonseca JA, Sabbaga E. Renal transplantation in patients with Chagas' disease: a long term follow up. Transplant Proc 1992;24:1878-9.
 16. Lopez BOA, Cavalli NH, Josovich A, Gotlieb D, Gonzalez-Cappa S. Chagas' disease and kidney transplantation follow up of nine patients for 11 years. Transplant Proc 1992;24:3089-90.
 17. Bocchi EA, Bellotti G, Uip D, Kalil J, de Lourdes MH, Fiorelli A, et al. A long term follow up after heart transplantation in Chagas' disease. Transplant Proc 1993;25:1329-30.
 18. Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favalaro R, Perrone S, Laguens R, Levin MJ. Early diagnosis of recurrence of trypanosoma cruzi infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. J Heart Lung Transplant 2000;19(11):1114-7.