

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Infeções do sistema nervoso central em doentes transplantados de órgão sólido

Cláudia Rodrigues Fernandes

M

2025



Infeções do sistema nervoso central em doentes transplantados de órgão sólido

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Cláudia Rodrigues Fernandes

Estudante do 6º ano de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Número mecanográfico: 201907923

Endereço eletrónico: up201907923@edu.icbas.up.pt

Orientação: Dra. Ana Sofia Sobral Cipriano

Assistente Convidada do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente do Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Coorientação: Professora Doutora Maria de La Salette Soares Martins da Silva

Professora Associada Convidada do Mestrado Integrado Em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

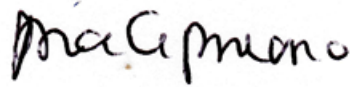
Assistente Graduada do Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António

junho de 2025

Declaração de Integridade

Assinatura da Estudante

Cláudia Rodrigues Fernandes



Assinatura da Orientadora

Ana Sofia Sobral Cipriano

Assinado por: **Maria de La Salete Soares Martins da Silva**
Num. de Identificação: 07393624
Data: 2025.05.19 14:06:24+01'00'



Assinatura da Coorientadora

Maria de La Salete Soares Martins da Silva

Porto, junho 2025

AGRADECIMENTOS

À Dra. Ana Cipriano, por ter aceite ser minha orientadora e pelas suas aulas, que despertaram o meu interesse pela Infeciologia.

Aos meus pais e à minha irmã, por todo o apoio que me dão, sempre.

RESUMO

Introdução: A medicina de transplantação de órgãos sólidos tem registado avanços terapêuticos significativos, especialmente no que diz respeito à imunossupressão, o que resultou numa maior disponibilidade e segurança dos transplantes, bem como numa melhoria das taxas de sobrevivência tanto do aloenxerto quanto dos recetores. Contudo, apesar das melhorias nas estratégias de profilaxia antimicrobiana e na abordagem mais conservadora em relação à imunossupressão, as complicações neurológicas continuam a ser uma preocupação significativa nos recetores de transplante de órgão-sólido (TOS). As infeções do sistema nervoso central (SNC), embora com uma incidência menor nos últimos anos, continuam a representar uma causa importante de morbilidade e mortalidade. O diagnóstico precoce e a intervenção rápida são fundamentais, dado o desafio que estes doentes apresentam devido ao seu estado imunossuprimido, que os torna particularmente vulneráveis a este tipo de complicações.

Objetivos: O objetivo central desta revisão bibliográfica é analisar os conhecimentos mais recentes da literatura médico-científica disponível relativamente à epidemiologia, apresentação clínica e processos de diagnóstico, tratamento e terapia preventiva das infeções do SNC em recetores TOS.

Metodologia: A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Google Scholar e ScienceDirect, tendo sido incluídos artigos publicados entre 1994 e 2024, com ênfase nas publicações mais recentes, em particular entre 2014 e 2024, redigidos em inglês e sem restrições geográficas. A seleção dos estudos decorreu em duas etapas: triagem inicial dos títulos e resumos para avaliação da relevância, seguida de análise integral dos textos para garantir a inclusão de dados pertinentes ao tema. Adicionalmente, foram consultadas diretrizes de entidades como a Organização Mundial da Saúde (OMS) para contextualizar e apoiar a análise dos dados.

Discussão: A diminuição das infeções oportunistas (IO) nos últimos anos reflete as melhorias nas terapias antimicrobianas e nas abordagens mais conservadoras da imunossupressão. No entanto, as infeções do SNC nos recetores TOS continuam a ser um desafio clínico importante. A diversidade de agentes patogénicos, incluindo reativações de infeções latentes, infeções transmitidas pelo dador e IO adquiridas após o transplante, torna o diagnóstico e tratamento complexos. Além disso, os recetores TOS frequentemente apresentam uma sobreposição de quadros clínicos e complicações metabólicas, o que pode mascarar ou imitar a infeção do SNC. A abordagem clínica deve ser cuidadosa, levando em consideração fatores como o tempo decorrido desde o transplante, os fatores de risco individuais, as exposições geográficas e as características da neuroimagem. A rapidez no diagnóstico e a terapêutica apropriada são essenciais para evitar as graves consequências destas infeções, sublinhando a importância de um elevado grau de suspeição clínica e uma

abordagem multidisciplinar. Mais investigação e estratégias de gestão mais eficazes são necessárias para melhorar a prevenção, o diagnóstico precoce e o tratamento das infeções do SNC nestes doentes.

Conclusão: Os recetores TOS enfrentam um risco elevado de infeções, particularmente do SNC, devido à reativação de microrganismos latentes, à exposição a agentes patogénicos da comunidade e transmissão de infeções pelo dador, decorrente do seu estado de imunossupressão. As causas podem ser várias, desde bactérias, vírus, fungos e parasitas, e é essencial considerar etiologias não infecciosas nos diagnósticos diferenciais. Estratégias como a profilaxia antimicrobiana e a gestão da imunossupressão têm eficácia variável. Embora a incidência destas complicações tenha diminuído, continuam a ser uma causa significativa de mortalidade, pelo que é essencial aprofundar a investigação nesta área, de modo a aprimorar os cuidados e os resultados clínicos desta população de doentes.

Palavras-chave: Sistema Nervoso Central; Infeções; Infeções do Sistema Nervoso Central; Transplantação de órgãos; Transplante de Órgão Sólido; Recetores de transplante.

ABSTRACT

Introduction: Solid organ transplantation medicine has made significant therapeutic advances, especially regarding immunosuppression, resulting in greater availability and safety of transplants, as well as improved survival rates for both the allograft and the recipients. However, despite improvements in antimicrobial prophylaxis strategies and a more conservative approach to immunosuppression, neurological complications remain a significant concern for solid organ transplant (SOT) recipients. Central nervous system (CNS) infections, although less frequent in recent years, continue to be a major cause of morbidity and mortality. Early diagnosis and rapid intervention are essential, given the challenge these patients present due to their immunosuppressed state, which makes them particularly vulnerable to such complications.

Objectives: The central objective of this literature review is to analyze the latest knowledge available in medical-scientific literature regarding epidemiology, clinical presentation, diagnostic processes, treatment, and preventive therapy of CNS infections in SOT recipients.

Methods: The research was conducted using the PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect databases, including articles published between 1994 and 2024, with an emphasis on more recent publications, particularly from 2014 to 2024, written in English and without geographical restrictions. The selection of studies occurred in two stages: an initial screening of titles and abstracts to assess relevance, followed by a full-text analysis to ensure the inclusion of data pertinent to the topic. Additionally, guidelines from entities such as the World Health Organization (WHO) were consulted to contextualize and support the data analysis.

Discussion: The decline in opportunistic infections in recent years reflects improvements in antimicrobial therapies and more conservative approaches to immunosuppression. However, CNS infections in SOT recipients remain a significant clinical challenge. The diversity of pathogens, including reactivation of latent infections, donor-transmitted infections, and opportunistic infections acquired post-transplant, makes diagnosis and treatment complex. Additionally, SOT recipients often present overlapping clinical syndromes and metabolic complications, which can mask or mimic CNS infections. The clinical approach must be meticulous, considering factors such as the time elapsed since transplantation, individual risk factors, geographic exposures, and neuroimaging characteristics. Rapid diagnosis and appropriate therapy are essential to prevent the severe consequences of these infections, highlighting the importance of a high degree of clinical suspicion and a multidisciplinary approach. Further research and more effective management strategies are needed to improve prevention, early diagnosis, and treatment of CNS infections in these patients.

Conclusion: SOT recipients face a high risk of infections, particularly of the central nervous system, due to the reactivation of latent microorganisms, exposure to community-acquired pathogens, and donor-transmitted infections, all resulting from their immunosuppressed state. The causes can vary and include bacteria, viruses, fungi, and parasites, making it essential to consider non-infectious etiologies in differential diagnoses. Strategies such as antimicrobial prophylaxis and immunosuppression management have varying degrees of effectiveness. Although the incidence of these complications has decreased, they remain a significant cause of mortality. Therefore, further research in this field is crucial to improving patient care and clinical outcomes for this population.

Key words: Central Nervous System; Infections; Central Nervous System Infections; Organ Transplantation; Solid Organ Transplantation; Transplant Recipients.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA Adenosina Deaminase

AVC Acidente Vascular Cerebral

BAAR Bacilos Álcool-Ácido Resistentes

BKV Vírus BK

CMV Citomegalovírus

DBD Doações Após Morte Cerebral

DCD Doações Após Paragem Cardíaca

DNA Ácido Desoxirribonucleico

EBV Vírus Epstein-Barr

EEG Eletroencefalograma

FLAIR *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

HBV Vírus da Hepatite B

HCV Vírus da Hepatite C

HHV-6 Herpes Vírus Humano 6

HHV-7 Herpes Vírus Humano 7

HSV Vírus Herpes Simplex

ID-COP *Infectious Disease Community of Practice*

IgG Imunoglobulina G

IgM Imunoglobulina M

IO Infecções Oportunistas

JCV Vírus John Cunningham

LCR Líquido cefalorraquidiano

LD Doação em Vida

LCMV Vírus da Coriomeningite Linfocítica

MALDI-TOF MS *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectrometry*

mNGS Metagenómica por sequenciação de nova geração

MTBC *Mycobacterium tuberculosis complex*

NAT Testes de Ácido Nucleico

OKT-3 Muromonab-CD3

OMS Organização Mundial de Saúde

OPTN *Organ Procurement and Transplant Network*

PCR Reação em Cadeia da Polimerase

PL Punção Lombar

PML Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

pmp por milhão de habitantes

PTLD Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante

RMN-CE Ressonância Magnética Nuclear Crânio-Encefálica

SIDA Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SIHAD Síndrome de Secreção Inapropriada de Hormona Antidiurética

SIRI Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune

SNP Polimorfismo de Nucleotídeo Único

SNS Sistema Nervoso Central

SOT *Solid Organ Transplant*

SPECT Tomografia Computorizada por emissão de fóton único

TC-CE Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica

TMP-SMX Trimetoprim-Sulfametoxazol

TOS Transplante de Órgão-Sólido

UE União Europeia

VIH Vírus da Imunodeficiência humana

VZV Vírus Varicela-Zóster

WHO *World Health Organization*

WNV Vírus do Nilo Ocidental

Índice

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
LISTA DE TABELAS.....	ix
1 INTRODUÇÃO	1
2 METODOLOGIA	2
3 TRANSPLANTAÇÃO NA EUROPA E EM PORTUGAL	3
4 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM DOENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃO-SÓLIDO..	5
5 INFEÇÕES DO SNC EM DOENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃO-SÓLIDO	6
5.1 GENERALIDADES.....	6
5.1.1 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA	6
5.1.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	6
5.1.3 DIAGNÓSTICO	7
5.1.4 OUTCOME	9
5.2 TIMING DA INFEÇÃO.....	9
5.3 AGENTES INFECCIOSOS	9
5.3.1 INFEÇÕES BACTERIANAS	9
5.3.2 INFEÇÕES VÍRICAS.....	15
5.3.3 INFEÇÕES FÚNGICAS	26
5.3.4 INFEÇÕES PARASITÁRIAS	35
6 INFEÇÕES TRANSMITIDAS PELO DADOR	37
7 PROFILAXIA E CONSIDERAÇÕES FUTURAS	38
8 ABORDAGEM AO RECETOR DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃO-SÓLIDO COM SINTOMAS NEUROLÓGICOS E INFEÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL	39
9 CONCLUSÃO	40
BIBLIOGRAFIA:	45

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Principais síndromes clínicas e etiologias das infecções do Sistema Nervoso Central, de acordo com o tipo de órgão transplantado.	41
Tabela II. Principais infecções do Sistema Nervoso Central em recetores de transplante de órgão sólido, por período pós-transplante.	42
Tabela III. Exemplos de infecções do Sistema Nervoso Central transmitidas pelo dador em recetores de transplante de órgão sólido, de acordo com o tipo de agente.	42
Tabela IV. Abordagem ao recetor de transplante de órgão sólido com sintomas neurológicos ou infecção do Sistema Nervoso Central.	44

1 INTRODUÇÃO

A transplantação de órgãos sólidos iniciou-se em meados da década de 1950 com um transplante de rim entre gêmeos idênticos, provando que a técnica cirúrgica poderia proporcionar uma terapia bem-sucedida. ¹ Desde então, os avanços terapêuticos da medicina de transplantação de órgãos e das terapias de imunossupressão revolucionaram o panorama atual. A introdução da ciclosporina na década de 1980 e do tacrolimus uma década depois marcou o início da era da imunossupressão moderna, permitindo uma expansão significativa da aceitação generalizada e rápido desenvolvimento destes procedimentos. Tal traduziu-se numa população crescente de doentes com uma melhoria nas taxas de sobrevivência do aloenxerto e dos recetores. ²⁻⁴ Por outro lado, um dos grandes problemas da transplantação atualmente é a escassez de doadores de órgãos. ¹

Atualmente, verificou-se uma mudança nas tendências epidemiológicas, com uma drástica redução na incidência e mortalidade de IO. Isto é devido, em parte, à introdução de estratégias profiláticas antimicrobianas eficazes, bem como uma abordagem mais conservadora em relação à imunossupressão. ⁴⁻⁸ Assim, a incidência geral é influenciada por vários fatores, nomeadamente a população de doentes, o tipo de órgão transplantado, a profilaxia antimicrobiana, a intensidade da imunossupressão e as práticas específicas de cada centro de transplante. ⁹

Porém, associado ao grande número de recetores cronicamente imunossuprimidos, surgiu também uma variedade de complicações pós-transplante. As complicações neurológicas ocorrem em cerca de 40% dos recetores, sendo graves em até 30%. ^{7, 10, 11}

2 METODOLOGIA

Para a realização desta revisão narrativa, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Google Scholar* e *ScienceDirect*. A pesquisa foi conduzida de forma a identificar estudos relacionados com infeções do SNC em recetores TOS. Para tal, recorreu-se à utilização de palavras-chave específicas, nomeadamente: "Sistema Nervoso Central", "Infeções", "Infeções do Sistema Nervoso Central", "Transplantação de órgãos", "Transplante de Órgão Sólido" e "Recetores de transplante". As palavras-chave foram combinadas com operadores booleanos ("AND" e "OR") para ampliar e refinar os resultados obtidos.

O período abrangido pela pesquisa foi de 1994 a 2024, com especial enfoque nas publicações mais recentes, entre 2014 e 2024, de modo a garantir a atualidade e a relevância dos dados analisados. Foram incluídos artigos redigidos em inglês, sem restrições geográficas, de forma a obter uma perspetiva abrangente e internacional sobre o tema.

A seleção dos artigos decorreu em duas etapas. Primeiramente, realizou-se uma triagem inicial baseada na leitura dos títulos e dos resumos dos estudos identificados, com o objetivo de avaliar a sua relevância para o tema proposto. Posteriormente, procedeu-se à leitura integral dos textos selecionados, assegurando que os artigos incluídos abordavam de forma direta aspetos epidemiológicos, etiológicos, diagnósticos, terapêuticos ou prognósticos das infeções do SNC em recetores TOS. Foram excluídos artigos duplicados, estudos cujo texto integral não estivesse acessível e publicações que, após análise, não se centrassem especificamente na temática em estudo.

Adicionalmente, para garantir a integração de recomendações práticas reconhecidas internacionalmente, foram também consultadas diretrizes, protocolos de atuação e documentos oficiais provenientes de entidades como a OMS. Estes documentos serviram de base para contextualizar as informações recolhidas na literatura científica, oferecendo uma perspetiva normativa e atualizada sobre a abordagem às infeções do SNC neste grupo de doentes.

3 TRANSPLANTAÇÃO NA EUROPA E EM PORTUGAL

O principal desafio na transplantação atualmente, para todos os tipos de órgãos, é a desproporção entre a procura e a disponibilidade de órgãos. As estratégias para superar este problema incluem a transplantação utilizando enxertos de critérios expandidos, a doação após morte cardíaca, o uso de perfusão mecânica para a preservação de enxertos de qualidade inferior ou inicialmente rejeitados, bem como o recurso a dadores vivos. Além disso, outros desafios envolvem a gestão dos cuidados perioperatórios, a sobrevivência do enxerto e a otimização dos protocolos de imunossupressão. Existem vários estudos em curso nestas áreas.¹²

De um modo geral, as taxas de doação e transplantação de órgãos aumentaram na União Europeia (UE). Comparando os dados de 2008 e 2015 dos boletins do Conselho da Europa/ONT, os 28 Estados-Membros da UE aumentaram conjuntamente o número anual de transplantes de 28 110 em 2008 para 32 707 em 2015. Esse crescimento foi impulsionado por um aumento de 16,0% no número de dadores falecidos (de 9 045 para 10 495), que são a principal fonte de múltiplos órgãos para transplantação, e por um aumento de 75,6% no número de dadores vivos (de 2 538 para 4 458) renais, com menor frequência, hepáticos.¹³

As doações após morte cerebral (DBD) continuam a ser a principal fonte de órgãos para transplante na UE. Em 2015, 79,1% de todos os transplantes na UE resultaram desse tipo de doação, enquanto 13,6% foram provenientes de doação em vida (LD) e 7,3% de doações após paragem cardíaca (DCD).¹³

Os transplantes renais após morte cerebral continuam a ser o tipo de transplante de órgão mais frequente na UE. Os programas de transplante com doação após paragem cardíaca têm sido amplamente adotados e, em 2015, estavam em vigor em 12 dos 28 Estados-Membros da UE, permitindo realizar 7% de todos os transplantes.¹³ A doação após paragem cardíaca contribuiu para um aumento de 123% nos transplantes renais DCD (representando 9% de todos os transplantes renais em 2015), um aumento de 174% nos transplantes hepáticos DCD (correspondendo a 5% dos transplantes hepáticos) e um crescimento de 233% nos transplantes pulmonares DCD (representando 6% dos transplantes pulmonares).¹³

No entanto, alguns países demonstraram declínio das taxas de TOS, o que destacou a importância de dois fatores contextuais fundamentais para a transplantação de órgãos: a predisposição do público para a doação e a capacidade organizacional dos sistemas de saúde.¹³

Ao longo das últimas duas décadas, Portugal tornou-se um dos líderes mundiais em doação e transplantação de órgãos, apesar das limitações financeiras significativas. Antes das perturbações

causadas pela pandemia de COVID-19, o país atingiu uma taxa de 33,7 doações de dadores falecidos por milhão de habitantes (pmp). Em 2018, Portugal ocupava a segunda posição na Europa e a terceira a nível mundial em doação de órgãos de dadores falecidos. ¹⁴

O programa português foi iniciado em 1993 e tem como base o modelo espanhol, do qual adotou muitas das suas características fundamentais. De acordo com a legislação nacional, “todos os cidadãos nacionais, apátridas e estrangeiros residentes em Portugal que não tenham declarado o seu estatuto de não dadores junto do Ministério da Saúde são considerados potenciais dadores *post-mortem*.” Os cidadãos que não desejam ser dadores podem registar essa decisão num sistema específico para não dadores, gerido pelo Ministério da Saúde. ¹⁴

Graças às reformas implementadas ao longo dos anos 2000, aliadas a uma legislação clara e diretrizes rigorosas para o diagnóstico de morte cerebral, Portugal conseguiu aumentar significativamente as taxas de doação e transplantação. Além disso, a predisposição da população portuguesa para doar os seus próprios órgãos ou os de um familiar falecido tem-se revelado superior à de outros países europeus. Nos últimos anos, o país tem procurado expandir a doação em vida e a doação após morte circulatória como forma de complementar o seu bem-sucedido programa de doação após morte cerebral. ¹⁴

4 ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS EM DOENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃO-SÓLIDO

O espectro de complicações neurológicas depende de vários fatores, como o tipo de órgão transplantado, a indicação para o procedimento e o grau de imunossupressão, contudo, complicações neurológicas significativas podem ocorrer em todos os tipos de TOS, podendo estas ter lugar imediatamente após o procedimento cirúrgico ou meses ou anos mais tarde.^{8, 15} Além disso, a presença de falência orgânica e outras comorbilidades; cirurgias complexas, caracterizados por instabilidade hemodinâmica e alterações fisiológicas no período perioperatório; disfunção orgânica pós-operatória; sépsis e a polimedicação também contribuem para a elevação desse risco.

10

Entre os vários processos metabólicos, cerebrovasculares e sistêmicos que podem ser responsáveis pela disfunção neurológica, 20 a 25% correspondem a infeções.^{7, 11, 16}

5 INFEÇÕES DO SNC EM DOENTES TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃO-SÓLIDO

5.1 GENERALIDADES

5.1.1 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

As infeções do SNC ocorrem em 5 a 10% dos doentes TOS⁹, podendo ter diferentes origens, nomeadamente reativação de infeções latentes do recetor; infeções transmitidas pelo dador; ou infeções primárias por agentes oportunistas ou outros agentes patogénicos adquiridos após o transplante. O principal fator de risco para desenvolver infeção do SNC é o grau de imunossupressão. ^{6, 17}

Na tabela I, estão descritas as principais síndromes clínicas e etiologias das infeções do SNC de acordo com o tipo de órgão transplantado. ^{3-5, 15, 18}

5.1.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os doentes com infeções do SNC podem manifestar quadros clínicos diversos, entre os quais, *delirium*, défices focais, encefalopatia, cefaleias e/ou convulsões. Podem ainda ter apresentações síndromicas típicas, incluindo meningite, encefalite e abscesso cerebral/doença do parênquima, apesar da possível sobreposição entre as apresentações. ⁹ Os sintomas clínicos mais comuns incluem cefaleias, febre e alterações do estado mental. ⁸

No entanto, é preciso estar ciente de que o doente transplantado representa um desafio diagnóstico e terapêutico significativo, com processos infecciosos, metabólicos e sistémicos simultâneos, que podem imitar ou mascarar a presença da infeção do SNC. Por outro lado, o estado de imunossupressão dos recetores, destinado a prevenir e tratar a rejeição no transplante de órgão-sólido, tornam-nos mais suscetíveis e altamente vulneráveis a infeções, e os sintomas podem estar atenuados ou ausentes, resultando em apresentações subtis e atípicas. É importante um alto nível de suspeita na presença de febre, cefaleias ou alteração do estado mental, mesmo na ausência de outras manifestações. Aliado ao facto de que as infeções por patógenos incomuns ocorrem frequentemente, justifica-se, assim, a possível dificuldade e o atraso no diagnóstico e tratamento.

^{3, 5, 6, 8, 19}

Adicionalmente, o estado imunológico do doente é alterado por outras intervenções terapêuticas, incluindo os procedimentos cirúrgicos e complicações pós-operatórias, a presença de cateteres e drenos, quimioterapia antineoplásica e tratamentos antimicrobianos. ² Doenças concomitantes, como diabetes, cirrose, disfunção renal, imunodeficiências genéticas e condições autoimunes; infeções, incluindo por citomegalovírus (CMV), vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (HBV) e vírus da hepatite C (HCV); e a presença de rejeição do aloenxerto podem também contribuir para a disfunção imunológica. ²

O risco de infecção em doentes imunocomprometidos está relacionado à exposição a possíveis agentes infecciosos e ao tipo e intensidade da imunossupressão utilizados. O efeito dos imunossupressores no sistema imune varia conforme fatores como a genética do indivíduo, a resposta imune inata e adaptativa e o modo como o corpo metaboliza os fármacos. Para avaliar o risco de infecção e implementar medidas preventivas, é importante ter formas de medir as deficiências imunológicas de cada doente. Esse risco individual é descrito por um conceito designado *net state of immunosuppression*, que considera tanto o esquema de imunossupressão quanto outros fatores predisponentes, como diabetes, disfunção renal, cirurgias ou desnutrição, entre outros. No caso dos recetores TOS, um grande desafio é a falta de testes padronizados que avaliem, simultaneamente, o risco de rejeição do enxerto e de infecção.²⁰

5.1.3 DIAGNÓSTICO

Dada a grande variedade possível de diagnósticos diferenciais, é essencial identificar os agentes infecciosos causadores da condição neurológica, uma vez que o tratamento específico varia e a mortalidade é elevada.⁸ Assim, é importante o médico assistente ter em conta a associação temporal da infecção com o tempo decorrido desde o transplante, os fatores de risco individuais do doente, as exposições geográficas e ambientais do recetor e dador, as manifestações clínicas e as características de neuroimagem, já que podem fornecer dados relevantes para direccionar um diagnóstico e terapêutica adequados.^{7, 19}

O diagnóstico de infeções do SNC baseia-se na identificação de sinais sistémicos de infecção, complementados por exames de neuroimagem, nomeadamente a tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) e a ressonância magnética nuclear crânio-encefálica (RMN-CE). A punção lombar (PL) é essencial, permitindo a avaliação citoquímica, microbiológica e cultural do líquido cefalorraquidiano (LCR). Testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) no LCR são fundamentais para a deteção de agentes patogénicos específicos, como vírus e bactérias. Além disso, a análise do LCR pode incluir exames adicionais, como a dosagem de proteínas e glicose, que ajudam a caracterizar o tipo de infecção. Em casos mais complexos ou quando o diagnóstico não é claro, pode ser indicada uma biópsia cerebral, com análise anatomopatológica e exames microbiológicos e culturais das amostras obtidas. A serologia e os testes de PCR noutros fluidos biológicos, como o sangue, também podem ser úteis, dependendo da suspeita clínica.³

5.1.3.1 METAGENÓMICA POR SEQUENCIAÇÃO DE NOVA GERAÇÃO

A metagenómica por sequenciação de nova geração (mNGS) é uma técnica diagnóstica emergente para identificar potenciais patógenos do SNC, destacando-se pelo processamento simples das amostras, pelo tempo de análise reduzido, pela ampla gama de agentes patogénicos detetáveis e pelo seu valor semi-quantitativo no *follow up*.²¹ Em 2017, a mNGS foi recomendada nas *Guidelines*

on the Management of Infectious Encephalitis in Adults em França como evidência de nível 1 para auxiliar a decisão clínica em infeções do SNC.²¹ Além de permitir a deteção simultânea de múltiplos agentes patogénicos, a mNGS pode também identificar genes de resistência antimicrobiana.²²

Um estudo realizado entre 2019 e 2023 analisou 4828 amostras de LCR ao longo de 7 anos e demonstrou que a mNGS foi o teste mais sensível na deteção de agentes patogénicos em infeções do SNC graves e de diagnóstico complexo, sendo o único ou o primeiro exame a estabelecer o diagnóstico em 30,4% das infeções. A mNGS identificou uma ampla variedade de microrganismos difíceis de detetar, emergentes e inesperados.²³ A sensibilidade global da mNGS foi de 63,1% (86% nos casos diagnosticados por métodos de deteção direta no LCR), com uma especificidade elevada de 99,6%, pelo que se pode concluir que não é suficiente para substituir os testes microbiológicos convencionais.²³ Atrasos na realização deste exame podem reduzir a taxa de deteção dos microrganismos, uma vez que a carga microbiana no LCR diminui ao longo do tempo, especialmente em doentes sob tratamento antimicrobiano empírico.²³

Por outro lado, relatórios recentes indicam um aumento inesperado de doenças transmitidas pelos dadores, o que tem levado a taxas de mortalidade mais elevadas. Além disso, a complexidade das infeções nos dadores, as janelas clínicas limitadas para avaliação e a urgência associada à transplantação de órgãos sólidos evidenciam as limitações dos métodos convencionais, como a serologia, na triagem de agentes patogénicos em dadores.²⁴ Em muitos centros de transplantação, a bacteriemia ou infeções em órgãos do dador são consideradas contra-indicações para a transplantação; no entanto, algumas infeções podem ser controladas, sendo necessária uma identificação rápida dos agentes patogénicos e uma abordagem terapêutica proativa para expandir o número de dadores elegíveis. A deteção precoce e precisa de agentes patogénicos nos dadores com recurso à mNGS pode auxiliar os clínicos a acelerar a tomada de decisões, otimizar o uso direcionado de antibióticos e imunossuppressores, melhorando os resultados pós-transplante.^{22,24,25}

Contudo, a contaminação é um dos principais problemas desta técnica, podendo ocorrer por contaminação cruzada entre amostras durante a preparação da biblioteca de mNGS, contaminação da pele durante a PL, separação incorreta das amostras ou formação de produtos artefactuais.²⁶ É, portanto, essencial distinguir os patógenos clinicamente relevantes, já que os resultados não distinguem completamente entre infeção ativa, colonização e contaminação, pelo que continua a ser necessário integrar os métodos tradicionais para uma identificação mais precisa.^{22,26}

Atualmente, o teste de mNGS no LCR tem disponibilidade limitada e é frequentemente utilizado como um exame de “último recurso”, devido à falta de diretrizes claras e ao seu alto custo

(aproximadamente 3.000 dólares por amostra em 2024).²³ Uma estratégia possível seria realizar testes rápidos iniciais, como os painéis multiplex PCR (*BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis*), PCR para herpes vírus e testes antigénicos para *Cryptococcus spp.*, recorrendo à mNGS apenas se os resultados forem negativos e a infeção permanecer como hipótese diagnóstica. Apesar do custo elevado, a automação e o aumento da escala de produção podem torná-la mais acessível.²³ São necessários mais estudos para definir o seu impacto clínico a sua relação custo-efetividade, bem como os critérios e o momento ideal para a utilização da mNGS nas infeções do SNC.^{21, 23}

5.1.4 OUTCOME

As infeções do SNC em doentes TOS associam-se a altas taxas de morbilidade e mortalidade, com 44% a 77% das infeções a resultar em morte.⁵

5.2 TIMING DA INFEÇÃO

O *timing* da infeção em doentes TOS constitui um dado importante, que nos pode fornecer pistas para o diagnóstico, já que há uma correlação entre o tempo decorrido após o transplante e o agente patogénico mais provavelmente envolvido na infeção^{3,4}. No entanto, é necessário ter em conta que este intervalo pode ser influenciado por diversos fatores, nomeadamente o grau de imunossupressão, estratégias antimicrobianas profiláticas e a ocorrência de rejeição do aloenxerto. Assim, as infeções do SNC ser estratificadas em três intervalos de tempo de acordo com o risco. O primeiro período corresponde ao primeiro mês após o transplante; o segundo momento situa-se entre o segundo e o sexto mês após o transplante, enquanto o período tardio pós-transplante ocorre após os seis meses.^{5, 9, 18, 19}

Apesar da diminuição do número de infeções no período tardio, comparativamente ao momento entre o 1º e o 6º mês, estudos mostram que a etiologia e a mortalidade das infeções são semelhantes nos dois períodos.⁴ A tabela II descreve as principais características e os agentes mais frequentes por período pós-transplante.^{4, 5, 8, 9, 18, 19}

5.3 AGENTES INFECCIOSOS

De acordo com o tipo de agente patogénico, podemos dividir as infeções em bacterianas, víricas, fúngicas e por parasitárias.

5.3.1 INFEÇÕES BACTERIANAS

O estado de imunossupressão pós-transplante aumenta o risco de infeção bacteriana invasiva.¹⁷ A via de infeção pode ser direta, por trauma ou cirurgia craniana, ou através da colonização da nasofaringe ou das vias aéreas superiores pelos agentes patogénicos, antes de entrar no SNC. Assim, a disseminação pode ocorrer de forma hematogénea, através de estruturas vizinhas (seios

paranasais, dentes, olhos ou ouvidos), ou por transporte retrógrado através dos nervos periféricos ou cranianos.^{27, 28}

Vários casos representam infecções sistêmicas, com manifestações extra-SNC envolvendo o sistema respiratório, cardíaco, nervoso periférico e urinário.¹⁷

O espectro de apresentação clínica é amplo, desde meningite, meningoencefalite ou abscessos cerebrais.

Um estudo coorte realizado entre 2006 e 2014 mostrou que, apesar de infrequente, os recetores têm um risco mais elevado de meningite bacteriana adquirida na comunidade, com uma incidência 5,4 vezes superior. Geralmente, o envolvimento do SNC resulta de disseminação de um foco distante ou de bacteriemia. Os sintomas incluíram défices neurológicos focais, convulsões e alteração do estado mental e os resultados da PL foram semelhantes aos da população geral. Os organismos responsáveis foram *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Um desfecho desfavorável, que envolvia morte ou sequelas a longo-prazo, ocorreu em 67% dos doentes.²⁹

Ocasionalmente, casos de meningite causada por bactérias Gram-negativo, como *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, são relatados, e geralmente ocorrem no contexto de infecções extraneurais ou bacteremia.⁷ A análise do LCR mostra concentrações mais elevadas de proteínas, maior celularidade (principalmente neutrofílica) e concentrações de proteína C reativa no soro mais altas na meningite bacteriana, comparativamente a outras etiologias.¹⁷

Os abscessos intracranianos causados por bactérias comuns são raros em recetores de transplantes. Agentes etiológicos relatados incluem geralmente agentes nosocomiais, como *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*.⁷

Relativamente às IO bacterianas, estas são causadas principalmente por *Nocardia spp.*, *Listeria monocytogenes* e *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC).^{5, 8, 17, 19} Devido à sua particularidade nesta população de doentes, a seguir são descritas as principais características destes agentes.

Nocardia spp.

A infeção sistémica por *Nocardia spp.* tem baixa incidência em recetores TOS, afetando entre 0,1% a 3,5% dos doentes.^{8, 9} A infeção por *Nocardia spp.* pode causar uma doença subaguda com várias apresentações clínicas, podendo afetar vários sistemas de órgãos, como o pulmão, pele, ossos e

cérebro. A via primária de entrada é o pulmão, ou menos frequentemente inoculação cutânea após trauma contuso durante atividades no exterior. O SNC é o local mais frequente de disseminação secundária, sendo que 18% a 40% dos casos ocorrem de forma hematogénea.^{3-5, 7, 9, 30}

A nocardiose normalmente desenvolve-se após períodos prolongados de imunossupressão, com maioria dos casos a ocorrer entre o 1º e o 6 mês pós-transplante, e raramente no primeiro mês.⁷ No entanto, a infecção pode ocorrer em qualquer momento após o transplante, pelo que deve ser sempre considerado como hipótese de diagnóstico, principalmente após aumento da imunossupressão, o que inclui corticoterapia em alta dose, alemtuzumab, ou globulina antilinfócito.

9

Alguns fatores de risco importantes são corticoterapia em alta dose, uso de inibidores da calcineurina e infecção por CMV.^{8, 17, 19} Historicamente, os recetores de transplante cardíaco tinham o maior risco de infecção por este agente, o qual diminuiu com o uso de estratégias antimicrobianas profiláticas, como o uso de trimetoprim- sulfametoxazol (TMP-SMX) e o uso mais conservador da imunossupressão a longo prazo.^{3, 5, 7} Além dos transplantes cardíacos, também os transplantes de pulmão apresentam maior incidência de infecção.⁹

O SNC está envolvido em um terço dos doentes com nocardiose sistémica³¹, sendo os abscessos cerebrais a forma de manifestação mais comum, maioritariamente multifocais.³² Menos comumente, pode também manifestar-se como parkinsonismo, meningite/meningoencefalite, empiema ou abscessos na medula espinhal.^{3-5, 9, 17-19}

Sintomas neurológicos frequentes incluem febre, cefaleias, alterações do estado mental e convulsões.^{8, 19} No entanto, a doença do SNC pode ser assintomática em até 43% dos casos.³² Assim, recomenda-se a realização de RMN-CE nos recetores diagnosticados com nocardiose pulmonar, de modo a despistar um possível atingimento neurológico.^{9, 32}

O diagnóstico requer a identificação de *Nocardia spp.* em culturas de amostras de um local extrapulmonar (pulmão ou pele) num doente com neuroimagem compatível, ou diretamente a partir da lesão no SNC na ausência de doença sistémica, já que as culturas de sangue geralmente são negativas. Radiograficamente, a nocardiose produz lesões nodulares que podem sofrer cavitação nos pulmões.^{9, 18, 19, 30} Alguns autores sugerem que abscessos cerebrais podem beneficiar de biópsia estereotáxica e drenagem cirúrgica.⁴ A identificação da espécie faz-se por biologia molecular⁹; a *Nocardia farcinica* é a espécie mais frequentemente isolada, com elevado tropismo pelo SNC, pele e tecidos moles.^{6, 17} Outras espécies incluem *N. cyriacigeorgica*, *N. nova*, *N. abscessus*, *N. beijingensis* e *N. otitidiscaviarum*.^{9, 30}

As suscetibilidades antimicrobianas podem variar e algumas espécies apresentam taxas elevadas de resistência a sulfonamidas, pelo que é fundamental a identificação precisa da espécie, de modo a orientar a escolha da terapia antibiótica.^{18,30,32,33} Este teste também é particularmente importante em doentes com doença sistémica, sem resposta terapêutica.⁹

O tratamento envolve terapia antimicrobiana combinada tripla, incluindo TMP-SMX, amicacina, uma cefalosporina de terceira geração, imipenem ou linezolida, por um período prolongado, de 9 a 12 meses, devendo ser adaptado à evolução radiológica.^{4,8,9,18,34-36} Um estudo de 131 casos de abscessos por *Nocardia spp.* sugere que lesões maiores que 2,5 cm devem ser aspiradas.³⁵

A profilaxia primária com TMP-SMX é eficaz numa grande porção de casos, contudo numa série, 42,9% dos recetores com nocardiose estavam sob profilaxia com TMP-SMX em dose baixa no momento do diagnóstico.³⁷ Alguns centros recomendam ainda profilaxia secundária com TMP-SMX, constatando-se controvérsias na literatura sobre a eficácia desta prática.^{9,36}

Alguns tratamentos inovadores em estudo incluem o uso de cursos mais curtos de terapia e estudos *in vitro* utilizando tedizolida, amadaciclina e avibactam.³⁸ A reversão da imunossupressão é benéfica.³⁹

A nocardiose permanece uma condição grave, com elevada taxa de mortalidade.³⁹ Numa série recente que incluiu 30 casos de nocardiose do SNC, a mortalidade num ano atingiu 16%, e os fatores de risco para um mau prognóstico incluíram história de tumor, infeção fúngica invasiva nos 6 meses anteriores à nocardiose e idade avançada do dador. Já a ocorrência de rejeição aguda de órgão no ano anterior à nocardiose foi associada a maiores taxas de sobrevida.⁴⁰

Listeria spp.

A listeriose é uma infeção bacteriana causada por *Listeria spp.*, cuja transmissão está associada à ingestão de alimentos contaminados, nomeadamente laticínios não pasteurizados, ou carne malcozida.^{5,9} Os recetores TOS estão em alto risco mesmo com baixos níveis de contaminação alimentar.³⁰ A disfunção do transplante, a infeção por CMV, o uso de doses elevadas de corticoterapia nos 6 meses anteriores, terapias com anticorpos depletos de linfócitos e a presença de diabetes mellitus foram identificados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de listeriose.^{17,19,30} Por outro lado, a profilaxia com TMP-SMX foi considerada protetora, explicando a redução da incidência na era atual.^{4,7,9} Apesar disso, a prevalência de listeriose é baixa (até 0,2%).¹⁹

Esta doença pode manifestar-se como bacteremia isolada ou infecção do SNC em qualquer momento após o transplante, embora a maioria das infecções ocorra no período pós-transplante tardio, quando os doentes já não estão sob profilaxia com TMP-SMX. ^{3, 5, 7, 9}

A meningite ou meningoencefalite ocorre em cerca de 70% dos casos, sendo a forma mais comum de envolvimento do SNC, apresentando-se com febre, cefaleias, alterações do estado mental, rigidez da nuca, náuseas, vômitos e convulsões. O envolvimento do tronco cerebral também pode ocorrer em cerca de 40% dos casos, levando a romboencefalite, que se caracteriza por neuropatias cranianas, disartria e sinais sensoriomotores e cerebelares. A síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIHAD) é outro achado frequente. Abscessos cerebrais são apresentações clínicas menos comuns, mas podem ocorrer. ^{3, 7, 8, 19, 30} É de notar que a encefalite por *Listeria spp.* faz diagnóstico diferencial com a encefalite causada por vírus herpes simplex (HSV). ¹⁹

A análise do LCR geralmente demonstra pleocitose polimorfonuclear ou linfocítica, com níveis elevados de proteínas e hipoglicorraquia. A coloração de Gram do LCR identifica *Listeria spp.* em apenas 30–40% dos casos. O diagnóstico é confirmado por identificação da bactéria em cultura do LCR, em mais de 80% dos casos, e do sangue, em 46–78% dos casos. Todos os doentes com bacteremia por *Listeria spp.* devem ser submetidos a PL, mesmo na ausência de sinais neurológicos, pois a taxa de mortalidade é significativamente maior quando há envolvimento do SNC. ^{4, 8, 19}

Sempre que há suspeita desta infecção, deve-se iniciar tratamento empírico com ampicilina, sendo recomendado um mínimo de 21 dias quando confirmado. Terapias alternativas incluem TMP-SMX ou meropenem. Cirurgia e antibióticos intratecais são reservados para casos refratários. ^{9, 19} É controversa a necessidade de terapia combinada com gentamicina ou TMP-SMX, uma vez que aumenta a toxicidade sem um impacto claro no resultado. ⁹

A taxa de mortalidade é elevada, podendo atingir 50%, especialmente se o diagnóstico for tardio. Os sobreviventes geralmente apresentam sequelas a longo prazo. ^{5, 19, 30}

Mycobacterium tuberculosis complex

A infecção por MTBC é incomum, exceto em áreas endémicas; no entanto, a prevalência é 20–74 vezes maior nos recetores TOS em comparação com a população geral ^{41, 42}, variando entre 1,2% e 6,4% em países desenvolvidos, mas podendo atingir 15% em locais endémicos. ¹⁸

Nesta população, 25% dos doentes apresentam tuberculose disseminada ⁹; no entanto, o envolvimento do SNC é raro ⁹, com uma incidência de 0,3% a 1% nos recetores de transplante de fígado e de 2% a 3% nos recetores de transplante renal. ⁵ O SNC pode ser o único local da infecção.

Os casos geralmente ocorrem no primeiro ano após o transplante e a maioria resulta da reativação de uma infecção latente, embora também possam ser transmitidos pelo dador ou adquiridos *de novo* na comunidade.^{9, 18, 41} A infecção do SNC pode apresentar um espectro de manifestações, incluindo meningite subaguda/crónica, abscessos ou tuberculomas.^{9, 42}

A febre é o achado mais consistente, estando presente em praticamente todos os casos.⁴⁴ Na meningite, os sintomas incluem febre e alterações do estado mental e pode ser complicada por hidrocefalia e vasculopatia.⁸ Abscessos tuberculosos, maiores que 3 cm, ocorrem em até 28% dos doentes, apresentando febre, cefaleias, crises convulsivas e défices focais. Tuberculomas podem ocorrer em várias regiões do cérebro, medula espinhal e espaços epidurais, subdurais e subaracnoides. Em metade dos casos de abscessos ou tuberculomas, ocorre meningite concomitante.⁴²

A RMN-CE pode demonstrar realce das meninges basilares. Os abscessos e tuberculomas podem apresentar realce em anel com edema circundante.^{8, 42} Os métodos de neuroimagem podem permitir também a visualização de aracnoidite basilar, enfarte cerebral ou hidrocefalia.⁹

Uma PL deve ser realizada a todos os recetores com infecção por MTBC e sintomas neurológicos.⁹ A análise do LCR pode ser normal, mas tipicamente apresenta pleocitose linfocítica, glicose baixa e elevação dos níveis de proteínas e adenosina deaminase (ADA).^{42, 45} As colorações para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) são positivas em apenas 10–40% dos casos, mas a sensibilidade pode ser aumentada com tamanhos amostrais de LCR maiores. A deteção de MTBC por PCR tem sensibilidade variada (4–100%) e especificidade próxima de 100%. O diagnóstico é confirmado por biópsia e cultura dos locais infetados. Na ausência de envolvimento pulmonar, uma biópsia cerebral pode ser necessária.⁴²

O tratamento empírico deve ser iniciado quando há suspeita de tuberculose do SNC. A terapia padrão inclui quatro fármacos: isoniazida, etambutol, pirazinamida e rifabutina, em substituição da rifampicina para minimizar interações medicamentosas, nomeadamente com os inibidores da calcineurina^{9, 41, 42}; alguns especialistas optam por fluoroquinolonas em vez de rifabutina.^{9, 44} Recomenda-se uma duração de 9–12 meses, podendo ser prolongada para 2 anos em casos de resposta clínica lenta. Dexametasona é recomendada como adjuvante na meningite bacilar.⁴² A imunossupressão deve ser reduzida, com monitorização seriada do LCR até à normalização. Pode ocorrer agravamento agudo dos sintomas devido à ocorrência de síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI) 1–2 meses após o início da terapia.^{9, 42} A hepatotoxicidade é um risco que deve ser considerado, especialmente em recetores de transplante de fígado.⁹ A mortalidade pode exceder 40%.^{42, 43}

5.3.2 INFEÇÕES VÍRICAS

As infecções víricas do SNC são incomuns em receptores TOS¹⁹ e ocorrem geralmente entre 1 e 6 meses após o transplante. As manifestações neurológicas incluem síndrome semelhante a encefalite límbica (HSV, CMV, herpes vírus humano 6 (HHV-6)), romboencefalite, ventriculite, mielite, envolvimento vascular (vírus varicela-zóster (VZV)) e doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD), que pode envolver o SNC e está associada ao vírus Epstein-Barr (EBV).⁸

Os vírus que afetam o SNC após transplantes de órgãos sólidos podem ser divididos em duas categorias etiológicas: a família dos herpes vírus humanos (HSV, CMV, EBV, VZV, HHV-6 e herpes vírus humano 7 [HHV-7]) e os vírus não relacionados com herpes.¹⁷

Herpes vírus humanos

Vírus herpes simplex

A reativação de HSV 1 e 2 é bastante comum após o transplante, podendo ocorrer em aproximadamente 60% dos receptores na ausência de profilaxia antiviral. Isto pode-se dever à elevada seroprevalência a nível mundial, com valores superiores a 64% para HSV-1 e superiores a 13% para HSV-2 na população adulta.^{4, 46}

A encefalite por HSV é incomum após transplante, não apresentado maior incidência nos doentes TOS relativamente à população em geral. Ainda assim, representa a principal causa de encefalite vírica clinicamente significativa. A encefalite por HSV-1 é mais comum do que por HSV-2. Raros casos de doença disseminada primária têm sido descritos.^{7, 9, 17, 19}

As apresentações incluem alterações do estado mental e febre, por vezes acompanhadas de cefaleias, convulsões e sinais atribuíveis ao parênquima do SNC ou aos nervos cranianos.

A análise do LCR tipicamente demonstra pleocitose linfocítica e a deteção de ácido desoxirribonucleico (DNA) do vírus por PCR confirma o diagnóstico. A RMN-CE pode ou não revelar lesões nos lobos frontal ou temporal.

O tratamento com aciclovir intravenoso é geralmente eficaz. Se não for tratada, a taxa de mortalidade da encefalite por HSV pode atingir 70%, e até 50% dos doentes podem apresentar sequelas neurológicas.^{7, 9, 17, 19}

Citomegalovírus

O CMV é um agente patogénico importante nos receptores TOS, já que infecções sistémicas ocorrem com frequência nesta população. Na ausência de terapia preventiva, a infeção por CMV ocorre em

36% a 100% e a doença sintomática em 11% a 72% dos recetores. O risco de infeção primária é maior em recetores seronegativos com dadores seropositivos e têm também maior probabilidade de serem sintomáticas. Já recetores seropositivos têm risco intermédio de doença sintomática. A proporção de doentes infetados que se tornam sintomáticos depende da intensidade da imunossupressão, da carga viral absoluta e da variação da carga viral.^{4, 18}

Contudo, a infeção do SNC é rara, manifestando-se, geralmente, como encefalite, e pode estar associada a outras manifestações clínicas do CMV, como colite, pneumonite, hepatite e anomalias hematológicas (como anemia ou leucopenia). A infeção por CMV pode ter um efeito imunomodulador, levando a um declínio adicional da imunidade e aumentando o risco de outras infeções.^{3, 17} Os fatores de risco para encefalite incluem depleção prolongada de células T, viremia recorrente por CMV e estirpes resistentes ao ganciclovir.

O quadro é geralmente agudo, com deterioração cognitiva, perturbações visuais e afundamento progressivo do nível de consciência. A RMN-CE pode revelar ependimite. O LCR pode ser normal ou apresentar pleocitose e aumento de proteínas, e o diagnóstico é feito com deteção do DNA do CMV no liquor.¹⁹

O ganciclovir intravenoso é o tratamento de primeira linha para doença sintomática grave. Em doentes com viremia, a terapia é geralmente continuada até à resolução do quadro, pois o risco de recaída é menor em doentes que não apresentam DNA do CMV detetável após terapêutica. Foscarnet e cidofovir também são eficazes, mas são usados com pouca frequência devido aos seus efeitos colaterais, sendo geralmente indicados apenas em casos de resistência ao ganciclovir. O CMV resistente ao ganciclovir tem se tornado uma complicação importante do transplante e tem sido associado ao status seropositivo do dador/seronegativo do recetor, imunossupressão potente e exposição prolongada e incompletamente supressiva a medicamentos antivirais. O diagnóstico é colocado em doentes sem resposta clínica ou virológica à terapia com ganciclovir em dose completa, e pode ser confirmado com testes de resistência genotípica diretamente a partir de amostras clínicas (por exemplo, sangue e lavado broncoalveolar).^{4, 19} Mutações em regiões específicas de UL97 conferem resistência ao ganciclovir, enquanto mutações na região UL54 podem conferir resistência ao ganciclovir, cidofovir ou foscarnet, isoladamente ou em várias combinações.⁴

Está disponível um novo fármaco, maribavir, que é eficaz em doentes TOS com infeções por estirpes de CMV refratárias ou resistentes aos outros antivirais referidos anteriormente.⁴⁷ Infelizmente, estudos em animais mostraram que o maribavir tem pouca penetrabilidade no SNC, pelo que recetores TOS com doença do SNC ou retinite por CMV não integravam os ensaios clínicos; além disso, o maribavir não foi detetado no LCR de doentes transplantados cardíacos ou renais que

estavam a realizar tratamento com maribavir e foscarnet para doença por CMV. ⁴⁸ Os estudos mostram, portanto, que este fármaco não pode ser utilizado em recetores TOS com doença do SNC por CMV.

Tratamento com combinações dos antivíricos podem ser tentados, mas a mortalidade mantém-se elevada. ¹⁹

Herpes vírus humano 6

HHV-6 é um beta herpes vírus, frequentemente adquirido nos primeiros anos de vida. Inclui os subtipos HHV-6a e HHV-6b e infeta 90% da população, sendo o último o responsável pela maioria das infeções. Tal como outros herpes vírus, estabelece uma latência vitalícia como DNA circular extracromossomal, já tendo sido encontrado no cérebro humano em autópsias de indivíduos sem história de encefalite ^{19,30} Entre os herpes vírus, o HHV-6 é o mais neuroinvasivo, e a reativação plasmática com carga de DNA superior a 10.000 cópias/ml tem sido associada ao desenvolvimento de encefalite. ^{3,7,19}

Esta reativação ocorre entre 2 e 6 semanas após o transplante, e a maioria casos são assintomáticos, ou apresentam-se com uma síndrome febril com leucopenia. ^{4,30} A incidência de complicações neurológicas em doentes transplantados é muito baixa. ⁹

Raramente, infeções primárias podem ser transmitidas pelo dador. No geral, 22% a 55% dos recetores de transplante podem desenvolver infeção por HHV-6, geralmente no período precoce. Isto ocorre particularmente naqueles que não estão a receber profilaxia antiviral para CMV, já que se revelou um fator protetor para a infeção por HHV-6. ⁴

As manifestações clínicas evoluem ao longo de vários dias e podem ser variadas: febre, alteração do estado mental (desde confusão até coma), convulsões, cefaleias, alterações da personalidade, alucinações visuais e distúrbios da linguagem. Amnésia anterógrada também pode ocorrer, visto que o vírus é conhecido pelo seu tropismo pelo hipocampo e sistema límbico, tendo já sido descritos alguns casos de encefalite límbica aguda no pós-transplante. A infeção invasiva pode ser responsável por sintomas extra-SNC, como supressão da medula óssea, hepatite, colite e pneumonite. ^{5,7,19,30} Estudos neuropatológicos demonstraram processos de perda neuronal e gliose no hipocampo, amígdala, corpos mamilares e tálamo. Também já foram descritos casos de mielite e SIHAD. ^{9,19}

A RMN-CE pode demonstrar lesões bilaterais no hipocampo anterior, uncus e amígdala. O eletroencefalograma (EEG) pode revelar atividade epilética ou ondas lentas. A análise de LCR pode

ser normal ou revelar ligeira pleocitose linfocítica e aumento de proteínas.¹⁹ As análises PCR do sangue e do LCR são as preferidas para o diagnóstico, com uma especificidade de 84%.⁴⁹

O tratamento consiste em cuidados de suporte, redução da imunossupressão e antivirais, como ganciclovir, foscarnet ou cidofovir, que revelaram ter efeitos inibitórios sobre o HHV-6 *in vitro*, podendo ser usados em combinação. É de realçar que efeitos secundários dos antivíricos podem complicar o tratamento, nomeadamente efeito mielossupressor com o uso de ganciclovir e toxicidade renal com o uso de foscarnet. Já foram relatados casos de resistência ao ganciclovir, pelo que deve ser considerada em casos de exposição prévia ao antiviral e falência do tratamento.^{5, 7, 9, 19, 30} Também o desenvolvimento de encefalite por HHV-6 foi já descrito em recetores TOS sob terapêutica com ganciclovir para infeção por CMV. No geral, a mortalidade dos doentes com encefalite por HHV-6 é reportada em 58%.⁷

O uso rotineiro de profilaxia antiviral ou terapia preemptiva para HHV-6 não é atualmente recomendado.⁴

Vírus Varicela-Zóster

A reativação do VZV é comum em recetores TOS, estimando-se que ocorra em 8% a 11% destes doentes nos primeiros quatro anos após o transplante.⁵⁰ Por outro lado, a infeção primária é rara em adultos transplantados, embora possa ter consequências graves se infeção disseminada. Alguns fatores de risco incluem a idade avançada e os transplantes de coração e de pulmão.⁹ Apesar do envolvimento do SNC ocorrer de forma mais frequente e com maior gravidade nos doentes imunocomprometidos, é um fenómeno relativamente raro e, geralmente, a infeção disseminada, um episódio prévio de herpes zoster e o envolvimento de nervos cervicais estão associados a maior risco.⁵¹

As síndromes clínicas de atingimento do SNC podem ser variadas, manifestando-se como meningite, neuropatia craniana, mielite, vasculite e/ou encefalite. A meningite e vasculopatia estão associadas a enfartes isquémicos.^{6, 9, 17, 19} A entidade *zoster sine herpete* corresponde à ausência de erupção vesicular disseminada característica que pode ocorrer em até 40% dos doentes com meningoencefalite.¹⁷

O diagnóstico é feito através da análise do liquor, com a identificação do VZV por PCR e medição do índice de imunoglobulina G (IgG) para VZV.^{9, 30} A análise do LCR pode revelar pleocitose linfocitária de leve a moderada, glicose normal e ligeira elevação das proteínas. Anormalidades na neuroimagem, geralmente, estão ausentes.⁷

O tratamento de escolha passa por administração intravenosa de aciclovir. Embora a maioria das estirpes de VZV seja sensível, ocasionalmente, alguns doentes podem necessitar de tratamento com foscarnet.^{9, 19} Como as amostras histológicas frequentemente demonstram inflamação arterial nos doentes com vasculopatia por VZV, é administrada simultaneamente corticoterapia.⁵²

Um estudo em recetores TOS com encefalite por VZV mostra uma elevada taxa de mortalidade de 42%.⁵¹

Obter resultados de serologia para VZV antes do transplante identifica os doentes em risco de infeção primária, de forma a serem vacinados e aconselhados a evitar (e a reportar) exposições.⁴ A vacina recomendada atualmente em recetores TOS, tanto pela sua alta eficácia, como pelo seu bom perfil de segurança, é a vacina recombinante de subunidade contra o VZV (*Shingrix*).^{53, 54} Recetores seronegativos que são expostos ao vírus podem beneficiar do uso de imunoglobulina anti-varicela-zóster quando administrada até 10 dias após a exposição, devendo, no entanto, esta ser administrada o mais rapidamente possível.⁴

Vírus Epstein-Barr

A maioria dos casos de infeção por EBV corresponde à reativação do vírus latente, mas pode ocorrer também infeção primária, nos doentes com serologias negativas previamente ao transplante. A infeção por reativação é detetada em até um terço dos recetores de transplante seropositivos. A infeção primária ocorre em cerca de três quartos dos recetores de transplante pediátricos ou adultos seronegativos.

Contudo, a infeção por EBV é uma causa rara de infeção do SNC no pós-transplante. Um número superior a 100 cópias de DNA do EBV por 100.000 células no sangue foram associadas a um risco aumentado de encefalite.

A maioria das infeções ocorre nos primeiros 4 meses após o transplante, mas pode manifestar-se vários anos depois. O quadro pode apresentar-se na forma de encefalite, meningite asséptica, mielite, polirradiculomielite ou como PTLD. O envolvimento cerebelar foi descrito em vários casos.^{4, 9, 17, 19, 30} As manifestações são geralmente subagudas e incluem febre, cefaleias, alteração do estado mental, sintomas visuais, ataxia e convulsões.⁹

O diagnóstico é feito através da deteção do EBV por PCR no LCR ou no soro e exclusão de outras etiologias. Na interpretação dos resultados, é necessário ter em consideração que um PCR positivo para EBV pode ser um marcador secundário noutras encefalites. A análise do LCR pode revelar pleocitose variável. Na RMN-CE, podem-se observar lesões hiperintensas e edema que envolvem

tanto a substância cinzenta como a branca, ou podem estar ausentes alterações significativas. O EEG pode mostrar encefalopatia difusa. ^{9, 19, 30}

A principal abordagem terapêutica é a redução da imunossupressão. Terapias antivirais como ganciclovir, foscarnet ou cidofovir podem ser consideradas, com base em dados *in vitro* e evidências clínicas limitadas. O prognóstico geralmente é favorável para a encefalite por EBV, com resolução clínica e imagiológica relatada na maioria dos casos. ^{19, 30}

Doença Linfoproliferativa Pós-Transplante

A doença mais importante associada à infecção por EBV em recetores TOS é a PTLD. A incidência de distúrbios linfoproliferativos pós-transplante foi estimada em menos de 2%, com taxas mais elevadas na população pediátrica, e geralmente ocorre no primeiro ano após o transplante. ^{3, 8} Embora a PTLD não seja considerada uma infecção do SNC propriamente dita, é aqui incluído devido à sua forte associação com a infecção por EBV e por ser um dos diagnósticos diferenciais de abscessos cerebrais nos recetores TOS. ^{6, 17} A maioria dos casos de PTLD apresenta, então, evidência de infecção por EBV, sendo positivo em 90% dos casos de PTLD de células B precoces e em 50% dos casos de PTLD de células B tardias, seja por aumento serológico ou pela medição da carga viral de EBV na saliva ou no sangue periférico. ^{4, 30}

Os linfócitos B infetados contêm DNA do EBV e expressam produtos genéticos do EBV, levando à proliferação descontrolada destas células devido a mecanismos imunes celulares e humorais anormais. O resultado é um espectro de condições clínicas que variam desde um quadro semelhante à mononucleose infecciosa até linfoma monoclonal maligno (60%-70%), e menos frequentemente, linfoma de células T. ^{4, 5, 10, 15, 17} Os tumores podem ser monoclonais ou oligoclonais, conforme determinado pelo fenótipo de cadeia leve de imunoglobulina G (IgG) ou estudos de rearranjo de genes de imunoglobulina, geralmente originados no hospedeiro e não no dador. ⁴

A população transplantada com maior risco de desenvolver PTLD é a que necessita de altos níveis de imunossupressão, especialmente formulações de anticorpos policlonais ou monoclonais dirigidos contra células T, e inclui recetores de coração, pulmão e intestino. De facto, a PTLD pode ser vista em qualquer tipo recetores TOS, mas parece ser mais frequente em transplantados intestinais. Outros fatores de risco incluem o uso de ciclosporina e tacrolimus. ^{4, 8, 15, 17, 30}

Por outro lado, o risco de PTLD é de 10 a 76 vezes maior em recetores seronegativos para EBV antes do transplante do que em seropositivos. A deteção por PCR de altas cargas virais de EBV séricas tem sido associada a um alto risco de PTLD em alguns estudos, mas o poder preditivo dessa descoberta precisa ainda de ser validado em estudos prospetivos maiores. ⁴

Raramente, o SNC pode ser o local primário de doença, ou pode estar associado à forma multissistêmica da PTLT, que geralmente envolve o abdômen, tórax e o enxerto. Assim, o envolvimento do SNC ocorre em cerca de 15% dos casos. Fatores de risco major para este fenômeno são a seronegatividade para EBV no pré-transplante e o uso de agentes de indução, como belatacept, muromonab-CD3 (OKT3) e alemtuzumab. ^{4, 15, 30}

No entanto, é preciso ter em conta que a PTLT do SNC pode ocorrer apesar de resultados negativos no teste PCR para DNA do EBV no soro e LCR. As PTLTs negativas para EBV ocorrem mais frequentemente depois do 1º ano após o transplante. ^{15, 30}

As manifestações neurológicas da PTLT assemelham-se ao linfoma primário do SNC, com os doentes a apresentarem uma doença subaguda, com défices neurológicos focais, cefaleias, convulsões, alterações do estado mental ou distúrbios neuropsiquiátricos (alteração da personalidade). ^{10, 55, 56}

O envolvimento tumoral no SNC tende a ser mais frequentemente parenquimal do que leptomeníngeo, à semelhança do observado em doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), mas contrariamente aos doentes imunocompetentes. ¹⁰ A maioria dos doentes apresenta doença multifocal, com predileção pela região periventricular/gânglios basais, surgindo também nos espaços perivasculares; um terço dos doentes pode apresentar envolvimento infratentorial e 25% apresentam disseminação para as leptomeninges; edema perilesional pode estar presente, dependendo do tamanho das lesões. Em exames de TC-CE e RMN-CE com contraste, geralmente observam-se lesões cerebrais multifocais com padrão variável em realce em anel, homogéneo ou heterogéneo, que podem assemelhar-se à toxoplasmose cerebral. A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) pode ser útil para diferenciar as duas condições.

^{5, 8, 10, 15, 30}

O diagnóstico diferencial é amplo e inclui doenças infecciosas (abscesso ou toxoplasmose cerebrais) e neoplásicas (PTLT e outras). ⁸ Casos isolados de PTLT confinados ao SNC são difíceis de distinguir de encefalite por EBV na ausência de histologia, devido à possível sobreposição dos achados clínicos, de neuroimagem e de análise do LCR. ¹⁹

Os linfomas contêm genoma do EBV, detetável por hibridização de ácidos nucleicos ou antígenos específicos do EBV, detetáveis por imuno-histoquímica. ⁴ A análise do LCR inclui a citologia, que pode demonstrar a presença de células linfoides atípicas, mas é frequentemente negativa, e o teste PCR para o EBV que, no entanto, é um exame pouco informativo. A análise de rearranjos do gene da cadeia pesada da imunoglobulina pode ser útil. A biópsia é o teste confirmatório, com infiltrados de linfócitos malignos no parênquima cerebral, e pode necessária para distinguir linfoma de outras infeções. A decisão entre realizar avaliações diagnósticas menos invasivas ou proceder

imediatamente à biópsia é controversa. ^{8, 10, 15, 30, 55, 56} É de realçar que o uso de corticosteroides deve ser evitado antes da biópsia, pois pode comprometer o diagnóstico histopatológico e causar lise das células tumorais, resultando no desaparecimento radiográfico do tumor. ¹⁰

O tratamento consiste na redução da terapia imunossupressora, que é eficaz em aproximadamente metade dos casos. Terapia antiviral intravenosa (aciclovir, ganciclovir), quimioterapia citotóxica e radioterapia também são estratégias utilizadas. Em variantes mais agressivas, pode-se recorrer a rituximab ou metotrexato (embora a penetração do rituximab no SNC seja insuficiente). Corticosteroides podem ser administrados de forma a reduzir o edema enquanto os doentes aguardam radioterapia local ou quimioterapia. A infusão de anticorpos monoclonais dirigidos contra antígenos de superfície de células B é uma abordagem teoricamente promissora e obteve remissões iniciais em cerca de dois terços dos doentes com PTLT. Linfócitos T citotóxicos autólogos específicos para EBV *in vitro* foram também utilizados em estudos, mas a experiência clínica é ainda limitada. ^{4, 5, 8-10, 15, 17, 18, 30}

Não há evidências definitivas de que o uso de antivirais ofereça benefícios no tratamento ou prevenção do PTLT, mas considerações teóricas e dados de alguns estudos retrospectivos sugerem que a profilaxia antiviral pós-transplante pode diminuir a incidência geral de PTLT. ⁴

A regressão é mais provável nos tumores que surgem durante o primeiro ano após o transplante e naqueles que têm aparência polimorfa ou contêm células tumorais policlonais, conforme estudos laboratoriais. Apesar do tratamento, a taxa de sobrevivência é de apenas 31%. ^{4, 5}

Não-herpes vírus

Vírus JC

A reativação do vírus John Cunningham (JCV) e a infecção dos oligodendrócitos resulta em leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), uma doença desmielinizante que ocorre tardiamente após o transplante. ^{5, 9, 30} Pesquisas serológicas demonstraram que 60 a 90% da população adulta em todo o mundo apresenta evidências de infecção passada por JCV; acredita-se que a aquisição desses anticorpos ocorra na infância. ⁷ Desta forma, pensa-se que a maioria dos casos da doença resultem da reativação da infecção latente em doentes imunossuprimidos. ¹⁹ É de notar que já foram relatados casos após rejeição aguda mediada por anticorpos, tratada com rituximab. ⁹

A PML é uma complicação neurológica infrequente em recetores TOS. A doença raramente ocorre antes dos 6 meses pós-transplante, sendo geralmente observada vários meses ou anos depois.

Manifestações clínicas incluem défices neurológicos focais rapidamente progressivos, alterações de personalidade e do comportamento, deterioração cognitiva, convulsões, cefaleias, afasia, hemiplegia, ataxia, distúrbios da marcha e alterações do estado mental. Distúrbios visuais (mais comumente hemianopsia) são documentados em até 50% dos doentes.^{3, 5, 7-9, 19} A doença pode ser difícil de reconhecer, sendo comum a suspeita clínica de doença vascular inicialmente.⁹

Os achados na neuroimagem podem ser variáveis. Na TC-CE com contraste, o padrão clássico caracteriza-se pela presença de lesões multifocais da substância branca subcortical, sem realce de contraste e sem efeito de massa ou edema.^{5, 7} A RMN-CE mostra lesões assimétricas, realçantes e hiperintensas em T2 e na sequência *Fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR). Os gânglios da base, o corpo caloso e a fossa posterior também podem estar envolvidos, tal como as estruturas profundas da substância cinzenta.^{8, 19, 30} Realce de contraste e edema em torno das lesões são sinais imagiológicos possíveis em casos de PML e SRI.³⁰ Os nervos óticos e a medula espinal não são normalmente envolvidos nesta doença.⁷

A análise do LCR tipicamente não apresenta alterações significativas.⁷ O diagnóstico faz-se pela identificação do DNA do JCV por PCR no LCR, com uma sensibilidade de aproximadamente 75%, e a presença de achados clínicos e imagiológicos típicos; ou através de exame histopatológico de tecido obtido por biópsia cerebral.^{7-9, 19, 30} Um novo teste PCR comercial ultrassensível para o JCV no LCR tem uma sensibilidade e especificidade superiores a 95%. No entanto, um teste negativo não exclui o diagnóstico, pelo que se o quadro clínico for compatível, pode ser necessário avançar para uma biópsia cerebral, já que a hibridização *in situ* para o JCV nestas amostras é considerada o teste confirmatório.³⁰ Histopatologicamente, as lesões são caracterizadas por áreas multifocais de desmielinização com preservação dos axónios, astrócitos gigantes e bizarros com núcleos grandes e pleomórficos, e oligodendrócitos grandes e hiper cromáticos na periferia das lesões. Inclusões nucleares do vírus podem ser detetáveis nos oligodendrócitos.⁷

Nenhuma terapia médica demonstrou benefício clínico no tratamento da PML. O tratamento consiste na redução da imunossupressão. Certos casos demonstraram algum grau de resposta com o uso de pembrolizumab. Outros agentes, como citarabina, interleucina-2, mirtazapina e mefloquina, têm sido utilizados em alguns casos isolados, sem eficácia demonstrada em ensaios controlados.¹⁹ Nos transplantados renais, em particular, eliminação total da imunossupressão pode ser considerada, já que há a opção de voltar a realizar diálise.³⁰ É de realçar que esta redução pode levar ao surgimento de SRI, com agravamento da deterioração neurológica.⁹ Alguns relatos recentemente publicados mostraram resultados promissores com o uso de terapias alogénicas com células T específicas para o JCV, podendo oferecer benefício clínico quando associadas à redução da

imunossupressão; no entanto, são necessários mais estudos com maiores coortes e a padronização das doses e dos critérios de avaliação dos resultados.^{57, 58}

Embora existam relatos de remissões espontâneas ou em resposta à suspensão da imunossupressão, no geral, o prognóstico é muito desfavorável e geralmente é fatal dentro de 4 a 6 meses.^{5, 7, 17} A taxa de mortalidade varia entre 30% e 84% e a maior parte dos sobreviventes tem sequelas significativas.⁹

Vírus BK

O vírus BK (BKV) é um poliomavírus semelhante ao JCV, ficando geralmente latente em células epiteliais renais, podendo causar cistite hemorrágica e nefrite intersticial. A reativação do BKV ocorre mais frequentemente após transplante renal. O BKV foi recuperado de forma variável em astrócitos e células endoteliais, contudo, a latência no SNC é incerta.¹⁹

As infecções do SNC são raras, apresentando sintomas neurológicos inespecíficos, incluindo confusão progressiva, letargia ou convulsões. A RMN-CE pode revelar lesões que envolvem a substância branca, cerebelo e estruturas profundas da substância cinzenta.¹⁹

O diagnóstico baseia-se na detecção do DNA do BKV usando primers que excluem o JCV.

A suspensão da imunossupressão pode estar associada a uma resposta clínica.¹⁹

Vírus do Nilo Ocidental

A infecção pelo vírus do Nilo Ocidental (WNV) é rara em receptores TOS, mas a doença neuroinvasiva é mais comum nesta população. De facto, este vírus é responsável pelas maiores epidemias de encefalite arboviral no hemisfério ocidental.

Estes doentes estão em risco de transmissão através de dadores infetados, mas a infecção pode ocorrer a qualquer momento após o transplante, através de picadas por mosquitos infetados, ou por transfusão de produtos sanguíneos.¹⁷ A taxa de doença neuroinvasiva em receptores é maior em infecções derivadas do dador (50–75%) em comparação com infecções por picada de mosquito (2,5%).

A *Organ Procurement and Transplant Network* (OPTN) recomenda que dadores vivos sejam rastreados para WNV em áreas endémicas, através de testes de ácido nucleico (NAT) séricos.^{9, 17, 30}

A maioria dos doentes infetados mantém-se assintomático. Se existir doença clínica, esta pode apresentar-se com o início abrupto de cefaleias, mal-estar, distúrbios gastrointestinais, adenopatias generalizadas, dor retroorbitária e, raramente, erupção cutânea. O risco de doença neuroinvasiva é elevado, podendo atingir até 40% e a apresentação clínica é particularmente severa nesta

população de doentes. Os sintomas incluem febre aguda, meningite, encefalite, sintomas parkinsonianos e doença poliomielite-like com paralisia flácida aguda. ^{4, 9, 30}

A análise do líquido geralmente revela pleocitose neutrofílica, ocasionalmente com células semelhantes às de *Mollaret*. As diretrizes da *Infectious Disease Community of Practice* (ID-COP) de 2019 recomendam a análise de LCR e de soro com testes NAT e imunoglobulina M (IgM) para o diagnóstico de infeção aguda. A deteção de IgM do WNV no líquido é considerada diagnóstica de doença neuroinvasiva; já o teste PCR no líquido tem menor sensibilidade (50% a 70%) do que o anticorpo IgM para o diagnóstico. A seropositividade de IgM no soro foi relatada durante um período médio de 156 dias, e é necessário ter isto em conta na interpretação dos valores de IgM séricos em áreas endémicas. A viremia costuma ser transitória e pode não ser útil para o diagnóstico da infeção aguda. A mNGS já foi utilizada para diagnosticar encefalite por WNV em casos em que os testes convencionais foram negativos. ^{4, 30}

O tratamento consiste maioritariamente na redução da imunossupressão e cuidados de suporte. Estudos experimentais descrevem casos de eficácia do uso de imunoglobulina específica para WNV com altos títulos de anticorpos. Não existem terapêuticas antivíricas aprovadas para esta infeção. A taxa de mortalidade relatada varia entre 17–30%, e a recuperação completa ocorre em 36–43% dos casos. ^{4, 9, 17}

Vírus da coriomeningite linfocítica

O vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV) é um vírus descrito primariamente em pessoas com contacto com roedores. A nível do SNC, pode causar meningite asséptica ou meningoencefalite severa e falência multiorgânica em recetores TOS. A infeção pode ser adquirida na comunidade ou transmitida pelo dador. ¹⁷ É frequente a morte dos dadores por condições neurológicas, sem suspeita da infeção (hemorragia subdural, acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico) e sem exposição conhecida a roedores. ⁹

O sintoma mais comum é a febre, podendo estar associados hepatite, disfunção do órgão transplantado, alteração do estado mental, cefaleias, convulsões e infiltrados pulmonares.

O diagnóstico requer a deteção de anticorpos para LCMV no soro e no líquido, deteção do vírus por PCR, coloração imuno-histoquímica, cultivo celular ou exame por microscopia eletrónica de amostras de tecido. Os dadores devem ser também contactados para rastrear a infeção.

O tratamento consiste em terapia de suporte e redução da imunossupressão. ^{9, 30} A taxa de mortalidade é elevada. ¹⁷

Vírus da raiva

Vários *clusters* de infecção pelo vírus da raiva em doentes TOS foram descritos. Isto acontece quando a doença não é reconhecida no dador antes da morte, resultando na transmissão viral para diversos recetores.⁹ Em países desenvolvidos, esta infecção ocorre com pouca frequência devido às boas práticas de saúde pública veterinária e à profilaxia pós-exposição com imunoglobulina contra a raiva e vacina, que se mostra altamente eficaz na prevenção da infecção. Já em países em desenvolvimento, a raiva é uma causa comum de encefalite.^{59, 60}

Após a inoculação em humanos, tipicamente por meio da saliva, mordeduras ou arranhões de animais infetados, como morcegos e cães, o vírus é captado pelos nervos periféricos. Posteriormente, infecta o SNC e causa encefalite, por um processo de transporte retrógrado, que pode levar semanas ou meses.⁵⁹

Em casos relatados, as manifestações clínicas iniciam-se nas primeiras 6 semanas após o transplante e são caracterizadas por um quadro prodrómico inespecífico, que inclui mal-estar, febre e cefaleias, que dura dias ou semanas, seguido por confusão, parestesias, instabilidade autonómica, insónia, agitação, parésia, mioclónus, disfagia, hidrofobia, coma e morte.⁵⁹⁻⁶¹ A encefalite é rapidamente progressiva e, uma vez que sinais neurológicos se instalem, a mortalidade é praticamente uniforme⁵⁹, com estudos a apontar para mortes a ocorrer em média 13 dias após o início dos sintomas.⁶⁰

Um diagnóstico oportuno é crucial para a rápida implementação de protocolos experimentais de tratamento, considerando os raros relatos de sobreviventes de raiva. A baixa frequência da doença, aliada ao tempo necessário para transferir amostras e realizar diagnósticos laboratoriais precisos, tornam inviável o rastreio universal de todos os dadores de órgãos. Contudo, diante da elevada mortalidade da encefalite associada a transplantes, a adoção de uma abordagem padronizada para identificar casos de encefalite infecciosa entre dadores de órgãos mostra-se não apenas justificada, mas indispensável.⁶¹

5.3.3 INFEÇÕES FÚNGICAS

Infeções fúngicas que envolvem o SNC estão associadas a um pior prognóstico, comparativamente a outras etiologias.⁶

A exposição a fungos emergentes ocorre geralmente por contacto direto com a pele e/ou inalação de fontes ambientais, como solo, vegetação, água, esgotos ou ar. As taxas de infecção variam conforme a localização geográfica e a intensidade da exposição ambiental.⁶² De forma menos frequente, a infecção pode ser transmitida pelo órgão dador, como já foi relatado em infeções por

Scedosporium e mucormicetes, estando associadas a altas taxas de perda do aloenxerto e mortalidade. Dadores expostos a águas contaminadas, como em casos de quase afogamento, parecem ter um risco particular de transmitir mucormicetes.⁶²

As infeções podem ocorrer em qualquer momento ao longo do período pós-transplante, e todos os tipos de recetores TOS estão em risco. Em termos absolutos, a maioria das infeções ocorre em recetores de transplante renal. No entanto, considerando a proporção por doente, os recetores de transplante pulmonar e hepático apresentam o maior risco.⁶²

Há uma grande variabilidade no tempo de surgimento da infeção, desde um mês até anos após o transplante, que depende do fungo e do tipo de transplante em questão, uma vez que as infeções tendem a ocorrer mais precocemente em recetores de transplante de fígado e coração. Além disso, a apresentação precoce em recetores de fígado está frequentemente associada a doença disseminada.⁶²

É importante ainda realçar que alterações na incidência de infeções por fungos emergentes podem ocorrer devido à exposição a agentes antifúngicos, que pode contribuir para a seleção de fungos menos comuns.⁶²

Causas ocasionais de abscessos cerebrais são *Pseudallescheria* spp., *Scedosporium angiospermum* e *Cladophialophora bantiana*, particularmente em doentes altamente imunossuprimidos.^{63,64} Casos ocasionais de meningite ou abscessos resultam de micose endémica, como histoplasmose, coccidioidomicose e blastomicose.⁶⁵ Um estudo em 2017, relatou que a espécie *Encephalitozoon cuniculi* foi implicada num *cluster* de encefalite transmitida por dador.⁶⁶

A feo-hifomicose é uma infeção fúngica causada por fungos dematiáceos, geralmente encontrados no solo ou em associação com plantas.⁶² Esta infeção tem apresentado uma tendência crescente, representando cerca de 2,5% de todas as infeções fúngicas invasivas em doentes transplantados.⁶⁷ Isto deve-se, por um lado, à população crescente de doentes imunocomprometidos e, por outro lado, à melhoria na identificação micológica destes fungos. Fungos pertencentes aos géneros *Alternaria*, *Exophiala*, e *Cladophialophora* são reconhecidos pelo seu neurotropismo e pela sua predisposição para causar abscessos cerebrais.⁶² Em vários estudos, a *Cladophialophora bantiana*, é o fungo dematiáceo mais frequentemente associado a este tipo de infeção.⁶⁸ Menos frequentemente, *Curvularia* spp., *Exserohilum* spp., *Ochroconis* spp., *Rhinoctadiella mackenziei*, *Scopulariopsis* spp. e *Wangiella* spp. podem ser a causa da infeção.⁶²

O diagnóstico de infeções causadas por fungos emergentes pode ser particularmente desafiador, dado que os sinais e sintomas clínicos geralmente são inespecíficos e difíceis de diferenciar de

infecções fúngicas mais comuns. É frequentemente necessária uma abordagem abrangente, que inclua procedimentos invasivos, como lavagem broncoalveolar ou biópsias, além do uso de meios de cultura específicos e técnicas histológicas selecionadas para coloração. ⁶²

A utilização de testes NAT, como o sequenciamento fúngico direcionado às regiões ribossomais ITS2 e D2, pode ser altamente sensível e específica para a identificação de fungos. Esses testes têm melhor desempenho quando a amostra é obtida por biópsia aberta e a probabilidade pré-teste de uma infecção fúngica invasiva é particularmente alta. ⁶² Para organismos que crescem em cultura, o teste *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time-Of-Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS) tem ganho um papel crescente nos processos de microbiologia clínica, permitindo identificar espécies de fungos. ⁶²

As diretrizes da ID-COP recomendam que o tratamento com um agente antifúngico comprovadamente eficaz contra o patógeno seja iniciado o mais rapidamente possível. A redução da imunossupressão deve ser considerada sempre que possível, e o desbridamento cirúrgico das áreas afetadas deve ser realizado, podendo ser necessário repetir o procedimento conforme necessário. A escolha da terapia antifúngica deve ser ajustada com base em testes de suscetibilidade realizados em laboratórios de referência. ⁶²

A monitorização cuidadosa da toxicidade renal é essencial no uso de anfotericina B. Sempre que possível, deve-se optar por formulações lipídicas para minimizar os efeitos adversos. Para os azóis, como o voriconazol, é crucial monitorizar prolongamentos do intervalo QT, interações medicamentosas, hepatotoxicidade e potenciais efeitos neuropsiquiátricos. A monitorização dos níveis terapêuticos de voriconazol (níveis ótimos entre 1,5–4,5 mcg/mL) é recomendada para otimizar o equilíbrio entre eficácia e toxicidade e orientar ajustes de dose, especialmente em doentes sob doses elevadas ou em uso concomitante de corticosteroides, embora as evidências sejam limitadas para infecções emergentes. ⁶²

Adicionalmente, terapias adjuvantes, como interferão-gama ou fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos, podem ser consideradas em casos refratários ao tratamento padrão. Por fim, a terapia antifúngica deve ser mantida até que todos os sinais clínicos e radiográficos da infecção estejam completamente resolvidos. ⁶²

Nem todos os recetores com colonização fúngica necessitam de profilaxia, já que certos fungos como *Cladosporium spp.*, *Purpureocillium spp.* e *Penicillium spp.* são, na maioria das vezes, colonizadores não patogénicos, não exigindo profilaxia em casos isolados. Por outro lado, mucormicetes e *Scedosporium* estão fortemente associados a infecções disseminadas,

especialmente em doentes altamente imunocomprometidos. Nestes casos, a profilaxia pode ser indicada, particularmente em casos de transplante de pulmão de doadores colonizados.⁶²

De seguida, descrevem-se algumas infeções fúngicas e as suas principais características.

Cryptococcus spp.

A criptococose é uma infeção fúngica invasiva causada pelo fungo *Cryptococcus spp.*, que é adquirido principalmente por inalação de esporos e pode afetar o sistema respiratório.^{9,19} Apesar dos avanços na profilaxia antimicrobiana, a criptococose apresenta uma incidência geral de 2,8% em recetores TOS, com envolvimento do SNC em 53% a 72% desses casos.⁶⁹

O início da infeção costuma ocorrer no período tardio pós-transplante, com um início médio de 28 meses⁷⁰, de forma subaguda, embora casos que surjam no primeiro mês possam estar relacionados com a reativação de doença latente ou à transmissão pelo doador.^{9,71} A meningite subaguda é a apresentação usual, com sintomas que se desenvolvem ao longo de um período de 2 a 90 dias.³ Constitui a causa mais comum de meningite crónica do SNC na população pós-transplante.⁵ Alguns doentes podem desenvolver criptocomas intracerebrais.⁷¹

A maioria das infeções é devida à reativação de infeção latente após o transplante, à aquisição ambiental *de novo*, ou a transmissão a partir dos órgãos-dadores.⁷² Doença pulmonar coexiste em cerca de 40% dos casos e fungemia está presente em 33-35% dos casos.⁷¹ Doença extrapulmonar ou disseminada é observada em 50–75% das infeções criptocócicas.⁷³ As lesões pulmonares podem manifestar-se como colonização assintomática e nódulos em exames de imagem torácica ou causar dificuldade respiratória.¹⁸

O risco é maior após transplante cardíaco, intestinal e pulmonar. Estudos mostraram que a doença de início precoce (<30 dias após o transplante) ocorreu com mais frequência em recetores de transplantes de pulmão e fígado.^{5,30} Do mesmo modo, doentes com doença hepática terminal, mesmo antes da transplantação, apresentam maior risco de infeção, devido à imunidade celular comprometida. O prognóstico neste grupo é especialmente mau.¹⁵

O *Cryptococcus neoformans* é responsável pela maioria das infeções, mas relatos de infeções por *Cryptococcus gattii* têm sido descritos, particularmente em zonas tropicais. Esta espécie está associada a manifestações do SNC mais graves, concentrações inibitórias mínimas elevadas de fluconazol e alta mortalidade (70%).³⁰

O momento da transplantação em relação ao tratamento da criptococose pré-existente continua a ser problemático. Após a transplantação, sugere-se que a imunossupressão seja realizada com um

regime de tacrolimus ou ciclosporina, já que a classe dos inibidores da calcineurina demonstrou atividade *in vitro* contra o *Cryptococcus spp.* Por outro lado, não se recomenda a utilização de alemtuzumab ou globulina anti-timócitos, pela sua associação com o aumento do risco de criptococose.¹⁵

Em doentes sem evidência de alteração do estado mental, a presença de um ou dois dos seguintes fatores de risco foi 39% e 94% preditiva de envolvimento do SNC, respetivamente: título >1:64, fungemia e doença de início tardio (>24 meses após o transplante).³⁰

Os sintomas da criptococose no SNC podem incluir febre, suores noturnos, perda de peso, cefaleias, neuropatias cranianas, alteração do estado mental, náuseas e vômitos.⁷⁰ Meningismo é infrequente; no entanto, o aumento da pressão intracraniana na ausência de lesão em massa ou hidrocefalia é comum.⁷⁰ Acredita-se que o mecanismo subjacente esteja relacionado com a obstrução mecânica provocada pelo *Cryptococcus spp.*, bloqueando a passagem do LCR através das vilosidades aracnoides, ou com o acúmulo de agregados de polissacarídeos criptocócicos nas vilosidades aracnoides.⁷⁴ A pressão intracraniana elevada pode resultar em paralisias de nervos cranianos, cegueira ou perda auditiva, que podem ser irreversíveis.⁷⁵

Os doentes frequentemente necessitam de drenagem do LCR através de punções lombares seriadas, drenagens ventriculares externas, drenagens lombares e até mesmo derivações ventrículo-peritoneais.^{9, 76} É de realçar que pressão de abertura basal superior a 30 cm H₂O e hidrocefalia no momento do diagnóstico estão associadas à necessidade de colocação permanente de uma derivação ventrículo-peritoneal.^{5, 7, 8, 30}

Até 33% dos doentes com criptococose do SNC pode apresentar achados na neuroimagem⁷¹: a TC-CE e a RMN-CE podem revelar realce leptomeníngeo, lesões em massa, edema cerebral ou hidrocefalia, embora esses achados possam estar atenuados pela imunossupressão.^{9, 70} A PL deve ser realizada em todos os doentes com criptococose, mesmo na ausência de sinais neurológicos.⁷⁵

A análise do LCR geralmente mostra aumento da pressão de abertura, pleocitose mononuclear variável, aumento de proteínas e glicose baixa.⁷⁰ O diagnóstico baseia-se na deteção rápida de antígenos criptocócicos no LCR e no soro, sendo positivo em 88-98% dos casos das amostras séricas⁷¹, além do isolamento do fungo na cultura do LCR. As preparações com tinta da China revelam resultados positivos em 40% a 50% dos doentes.⁷¹

O tratamento de indução recomendado consiste em formulações lipídicas de anfotericina B e 5-flucitosina por, pelo menos, duas semanas, seguido de terapia de consolidação e manutenção com fluconazol.^{5, 8, 9, 15, 18, 19} A redução da imunossupressão simultaneamente pode também ser benéfica.

¹⁸ É preferível reduzir as doses de corticosteroides em vez dos inibidores da calcineurina, devido à sua atividade anti-criptocócica. ^{70,76} No entanto, esta redução deve ser realizada com cuidado para evitar o desenvolvimento de SIRS, que pode manifestar-se pelo aparecimento de novas lesões. ^{76,77} Para doentes com criptococose, é necessário tratamento mais prolongado. Em lesões superiores a 3 cm ou que causem efeito de massa, a intervenção cirúrgica pode ser necessária. ⁷⁶

As taxas de mortalidade em recetores TOS com criptococose tipicamente variam entre 33% e 42%, e naqueles com doença do SNC pode atingir 49%. ⁶⁹

Candida spp.

As infeções por *Candida spp.* são comuns após o transplante, especialmente em recetores de fígado, pulmão, coração-pulmão e pâncreas, embora as lesões SNC sejam raras. ^{3, 7, 9} Nos transplantes hepáticos, em particular, a infeção por *Candida* é responsável por 4%–5% das lesões do SNC em alguns estudos.¹⁶ Geralmente, estas são secundárias à infeção disseminada ou no contexto de candidemia, podendo manifestar-se sob a forma de microabcessos, abcessos, aneurismas micóticos ou meningite. ⁹ Radiograficamente, são visíveis múltiplas lesões de pequena dimensão, que realçam com contraste, localizados na junção entre a substância cinzenta e a substância branca.

A candidíase do SNC pode também apresentar-se como meningite ou hemorragia subaracnoideia, resultante de rotura de aneurismas micóticos formados. De igual forma, meningite crónica pode ser observada, especialmente nos primeiros 3 meses após o transplante. ^{7, 30}

O tratamento de primeira linha é a anfotericina B lipossomal, com ou sem flucitosina, seguido de terapia de manutenção com fluconazol. Adicionalmente, deve-se proceder à remoção de cateteres centrais, se estes forem os responsáveis pela infeção. ⁹

A anfotericina B sistémica demonstrou ter eficácia profilática contra infeções fúngicas invasivas em recetores de transplante hepático; no entanto, a sua toxicidade e a via de administração intravenosa limitam o seu uso generalizado. O fluconazol, com formulação oral, é uma alternativa viável. Contudo, devido à baixa incidência de infeções fúngicas, não se recomenda a profilaxia universal, mas sim uma abordagem direcionada com base nos fatores de risco. ⁷⁸

Aspergillus spp.

Aspergillus spp. é a principal etiologia responsável por abcessos cerebrais em recetores TOS. ^{3, 6, 7, 9,}

¹⁹ A aspergilose invasiva é adquirida por inalação, de forma semelhante à nocardiose. Tem-se verificado uma diminuição da frequência do envolvimento do SNC, que pode ocorrer por disseminação hematogénea a partir de focos distantes ou por extensão direta de estruturas

contíguas. O envolvimento pulmonar concomitante é reportado na maioria dos doentes com lesões no SNC.^{3, 4, 6, 7, 19, 30} A infecção é caracterizada por ocorrer no período precoce pós-transplante, geralmente, no primeiro mês.⁷ A prevalência relatada é de 0,5-0,8%.¹⁹ Recetores de transplante de fígado e pulmão têm maior risco de doença disseminada e envolvimento do SNC.^{4, 7, 30} Outros fatores de risco incluem disfunção renal ou altos níveis de imunossupressão.⁴

O *Aspergillus spp.* é conhecido pelo seu carácter angiotrópico. Assim, a invasão vascular resulta, frequentemente, em enfartes isquémicos ou hemorrágicos, devido a aneurismas micóticos, e em abscessos cerebrais, sendo estas as principais descobertas neuropatológicas.^{3, 7} Os abscessos são mais comuns no lobo frontoparietal, gânglios da base, cerebello e tronco cerebral, com achados neuroimagiológicos de lesões únicas ou múltiplas em realce em anel, enfartes cerebrais, hemorragia ou aneurismas micóticos.^{5, 7, 9, 19} Adicionalmente, esta infecção pode apresentar-se como aspergilomas nodulares, meningite ou infecção rinocerebral.^{9, 30}

Entre os sintomas neurológicos, a alteração do estado mental é a mais frequente, com um início que pode ser rapidamente progressivo. Outros sintomas comuns incluem febre, convulsões e défices neurológicos focais. Sinais meníngeos são menos frequentes e resultam do envolvimento leptomeníngeo ou de hemorragia subaracnoideia secundária a rotura dos aneurismas micóticos.^{3, 5, 7-9, 19, 30}

O diagnóstico requer evidência histopatológica, citopatológica ou microscópica direta do fungo, com cultura positiva para espécies de *Aspergillus spp.*, embora isto possa não ser possível em doentes com coagulopatia ou trombocitopenia. Um diagnóstico estabelecido de aspergilose pulmonar invasiva ou infecção dos seios paranasais, combinado com achados característicos na neuroimagem, apoia o diagnóstico presumido de aspergilose cerebral.^{9, 19}

A análise do LCR geralmente revela proteínas elevadas, mas as colorações para fungos e culturas geralmente são negativas. A medição sérica do antígeno galactomanano ou 1,3-beta-d-glucano ou a deteção de DNA do fungo por PCR no LCR apoiam o diagnóstico.^{4, 9, 19} Estudos recentes demonstram uma sensibilidade de 75% a 100% e especificidade de 93% com recurso aos métodos PCR.⁹

O tratamento de primeira linha é o voriconazol, contudo, a sua utilização em recetores TOS é limitada devido a interações medicamentosas e problemas de toxicidade. A forte inibição da enzima CYP3A4 por este fármaco aumenta os níveis de imunossupressores como tacrolimus e ciclosporina, elevando o risco de efeitos adversos graves, nomeadamente toxicidade renal. A administração concomitante de voriconazol com sirolimus é contraindicada devido a interações medicamentosas severas. Além disso, eventos adversos como hepatotoxicidade, alterações visuais, fototoxicidade e

maior risco de carcinoma espinocelular são comuns. Uma alternativa farmacológica com um uso crescente é o isavuconazol, um novo triazólico de amplo espectro, que foi aprovado para o tratamento da aspergilose invasiva e apresenta menos efeitos adversos.⁷⁹ Outras terapêuticas alternativas disponíveis incluem formulações lipídicas de anfotericina B, posaconazol e itraconazol. A terapia antifúngica combinada é frequentemente utilizada, mas dados que demonstrem eficácia superior são limitados. Também é recomendado reduzir a imunossupressão. Para os aspergilomas, em particular, métodos cirúrgicos podem ser benéficos.^{9, 19}

A mortalidade é elevada, com taxas que se aproximam de 100%, embora os resultados tenham melhorado modestamente, com alguns casos de sucesso (até 27%) com o uso de voriconazol.^{5, 7, 9, 19} Tendo em conta que a aspergilose é uma das principais causas de lesões cerebrais ocupantes de espaço, uma gestão mais agressiva pode ser tentada em doentes em que são detetadas este tipo de lesões, com administração imediata de terapêutica antifúngica empírica.⁶

Mucorales

A incidência de mucormicose em recetores TOS tem aumentado, representando 2% das infeções fúngicas invasivas nesta população de doentes.^{80, 81} Fatores de risco incluem diabetes mellitus, neutropenia, corticoterapia, re-transplante, insuficiência renal, sobrecarga de ferro, tratamento da rejeição do aloenxerto e uso prévio de voriconazol e/ou caspofungina.^{62, 80-82} Por outro lado, o tacrolimus parece oferecer algum efeito protetor. Os recetores de transplante de fígado e rim têm maior risco para esta infeção. Os agentes mais frequentemente associados são espécies de *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Rhizomucor spp.*, *Cunninghamella spp.*, e *Lichtheimia spp.*⁸⁰⁻⁸²

A mucormicose é adquirida pela inalação de esporos fúngicos e é caracterizada por invasão vasculítica, resultando em rápida progressão de necrose hemorrágica, trombose vascular e enfarte tecidual. Raramente, pode ocorrer como uma doença isolada do SNC, ou resultar de disseminação de um foco distante, como o pulmão, no entanto, a extensão ao SNC ocorre principalmente pela disseminação direta de uma infeção rino-orbito-sinusal.^{62, 83-85} Os casos geralmente desenvolvem-se 3 a 6 meses após o transplante, mas podem ocorrer muito mais tarde; nos recetores de transplante hepático, em particular, a doença frequentemente surge no primeiro mês após o transplante.⁶²

Os sintomas de mucormicose incluem febre, cefaleias, dor facial unilateral, congestão nasal/sinusal, alterações da visão, edema peri-orbitário, proptose e oftalmoplegia. Por vezes, observam-se úlceras necróticas faciais, nasais ou do palato, com crosta mucosa ou cutânea preta ao exame físico, sendo sugestivo da infeção e estando presente em até 50% dos casos.^{84, 85} As manifestações neurológicas

caracterizam-se por letargia, paralisias dos nervos cranianos, trombose da artéria carótida interna com AVC e convulsões. ⁸⁵

Na RMN-CE pode-se observar invasão ou trombose do seio cavernoso ou sagital, trombose da artéria carótida interna ou abscessos intracerebrais. ^{81, 86}

Os achados clínicos, neuroimagiológicos, histopatológicos e microbiológicos fazem o diagnóstico. ⁸¹

O isolamento fúngico em cultura e a realização de testes de suscetibilidade a antifúngicos podem orientar a escolha do tratamento de resgate e a longo prazo com azóis. Em casos suspeitos de mucormicose, é necessária uma intervenção emergente com desbridamento cirúrgico, terapia antifúngica, reversão da imunossupressão e correção da hiperglicemia. A anfotericina B lipossomal é o tratamento de escolha. ⁸¹ O posaconazol pode ser considerado como terapia de manutenção após obtenção de estabilidade clínica. A evidência sobre os benefícios da terapia combinada com anfotericina B lipossomal e posaconazol, tanto como tratamento de primeira linha, quanto como tratamento de resgate em casos que não respondem ao tratamento inicial, é inconclusiva. O isavoconazol é uma opção razoável de segunda linha. ⁶²

A mortalidade associada à mucormicose é extremamente alta, chegando a 100%, embora dados limitados sugiram melhores resultados com a terapia combinada. ^{9, 85, 87}

Fungos dimórficos

Ocasionalmente, micoses endêmicas são responsáveis por infecções que envolvem o SNC em recetores TOS. Exemplos são *Histoplasma capsulatum* e *Blastomyces dermatidis*, no entanto, o envolvimento do SNC é mais comum com a coccidioidomicose disseminada. ⁶⁵

A infecção pode manifestar-se em qualquer momento no período pós-transplante. Isto vai depender, naturalmente, do patógeno específico e se a infecção representa um evento de transmissão pelo dador, reativação de uma doença latente ou uma nova exposição. ⁸⁶

Quanto à apresentação clínica, a forma mais frequente de envolvimento do SNC é a meningite basilar crónica. Outras formas menos comuns relatadas incluem cerebrite focal/abscessos cerebrais e vasculite granulomatosa com hemorragia subaracnoideia. ⁸⁶

A anfotericina B lipossomal é o tratamento inicial para histoplasmose e blastomicose do SNC. Já na meningite por *Coccidioides immitis*, é necessário tratamento vitalício, que consiste em fluconazol em doses elevadas; PL de repetição ou derivações ventrículo-peritoneais podem ser necessárias em casos de hipertensão intracraniana. ^{65, 88}

5.3.4 INFEÇÕES PARASITÁRIAS

Infeções parasitárias do SNC em doentes TOS são mais comuns em áreas geográficas restritas. *Toxoplasma gondii* é o parasita mais comum, mas meningoencefalites causadas por *Acanthamoeba spp.* e *Naegleria fowleri* foram descritos nesta população.^{59, 89} Casos de meningoencefalite amébrica granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris* associados a transmissão pelo dador foram relatados em dois *clusters* de casos distintos nos EUA.^{59, 89, 90}

Toxoplasma gondii

A toxoplasmose é uma infeção provocada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que pode resultar da reativação de uma infeção latente, da infeção primária após ingestão de alimentos contaminados, ou pela transmissão através de sangue ou tecidos doados em doentes TOS. É mais prevalente na Europa, África, e nas Américas Central e do Sul.^{89, 91}

A infeção surge, em média, nos primeiros 3 meses após o transplante e pode ser rapidamente fatal apesar de já terem sido relatados casos tardios.^{89, 91, 92}

Num estudo multicêntrico espanhol, o estado seronegativo de recetores foi o único fator de risco identificado.⁹² Apesar de já ter sido descrita em todos os tipos de transplante de órgão sólido, a toxoplasmose tem a maior incidência em recetores de transplante cardíaco, pois o tecido cardíaco é um local de latência dos quistos após infeção primária. Recetores seronegativos de transplante cardíaco de dadores seropositivos (D+/R-) estão em maior risco de desenvolver toxoplasmose clínica, em comparação com recetores seronegativos de transplantes não cardíacos de dadores seropositivos (D+/R-), e com recetores seropositivos de qualquer órgão (R+).^{8, 93-96} Em particular, em doentes transplantados hepáticos, a infeção é rara.⁹⁷

A toxoplasmose pode causar linfadenopatias, hepatoesplenomegalia e pancitopenia e os doentes podem apresentar concomitantemente miocardite, pneumonite ou coriorretinite.^{18, 95, 97, 98} É de notar que a miocardite pode imitar a rejeição em recetores de transplante cardíaco, o que pode resultar num aumento da imunossupressão e numa amplificação da infeção.^{93, 94, 99}

A nível do SNC, a toxoplasmose cerebral é caracterizada por causar uma encefalite necrotizante ou meningoencefalite difusa. Também foram relatados casos de meningite crónica.^{8, 98}

Os sinais clínicos neurológicos incluem febre, cefaleias, alteração do estado mental, convulsões e défices neurológicos focais.^{92, 97}

Na TC-CE ou RMN-CE com contraste, os achados típicos são múltiplas lesões com realce em anel, predominantemente nos gânglios da base e espaço periventricular, edema ou hemorragia.^{8, 86, 89, 98}

O diagnóstico presuntivo baseia-se na seropositividade, na apresentação clínica, em imagens características e na resposta à terapêutica. A análise do LCR revela títulos elevados de IgG específicos para *T. gondii* ou detecção de DNA no teste PCR. O diagnóstico definitivo só pode ser feito através da histopatologia, com a demonstração de taquizoítos ou quistos de *T. gondii*, ou com coloração imuno-histoquímica específica para o antígeno de *T. gondii*; no entanto, raramente é necessária.^{8, 18, 89, 91, 96, 99} Numa revisão recente, o teste PCR foi positivo em 89% dos casos.⁹⁹

Se houver suspeita da infecção, é recomendada terapêutica empírica com sulfadiazina e pirimetamina. A leucovorina é normalmente adicionada para evitar supressão da medula óssea.^{5, 8, 18, 89, 100} Após o tratamento inicial, terapia supressiva crônica é necessária para prevenir a reativação da infecção.⁸⁹ TMP-SMX em alta dose é uma alternativa.¹⁸

Estudos relatam que o uso de TMP-SMX como profilaxia diminuiu a prevalência da toxoplasmose, prevenindo infecções clinicamente relevantes.^{93, 94} Em casos de intolerância a sulfonamidas, o uso isolado de pirimetamina é uma opção viável.⁹¹

As diretrizes da ID-COP recomendam que a serologia seja realizada em doadores e receptores para identificar doentes em risco de infecção transmitidas pelo aloenxerto (D+/R-) e implementar estratégias profiláticas no início do período pós-transplante. A profilaxia vitalícia com TMP/SMX é recomendada para receptores cardíacos D+/R-; a profilaxia também é considerada em receptores não cardíacos D+/R-.¹⁰⁰

A taxa de mortalidade é alta e frequentemente o diagnóstico só é estabelecido na autópsia.⁴ A doença precoce pós-transplante (<30 dias) tem um risco de mortalidade significativamente mais elevado (100%) em comparação com a que ocorre após 180 dias (25%), destacando a importância da profilaxia no período pós-transplante inicial.⁹⁸

6 INFEÇÕES TRANSMITIDAS PELO DADOR

Com o aumento do uso de dadores de alto risco que podem estar infetados no momento da colheita dos órgãos sólidos, a taxa de infeções derivadas do dador em recetores TOS está a aumentar. Cada organização de colheita de órgãos tem procedimentos padronizados para detetar estas infeções. De acordo com uma pesquisa da OPTN realizada entre 2005 e 2011, infeções provenientes do dador representaram 0,2% de todos os transplantes de órgãos de dadores falecidos.¹⁸

Os padrões de triagem serológica para dadores de aloenxertos não são uniformes e os testes baseados em anticorpos podem ser negativos no início da infeção (no período de janela). Por esta razão, a triagem de dadores através de testes como a PCR pode ser mais precisa durante a infeção aguda. A consideração da origem geográfica do dador e do recetor pode fornecer pistas úteis.¹⁵

Estas infeções podem ser classificadas em esperadas e inesperadas. As esperadas incluem agentes como o CMV ou o HBV, nos quais a infeção no dador já é conhecida previamente, permitindo a monitorização do recetor TOS para sinais da doença. O risco pode ser mitigado com o uso de medidas profiláticas adequadas no recetor, com impacto mínimo nos resultados pós-transplante. Por outro lado, infeções inesperadas podem surgir no recetor, causadas por WNV, LCMV, ou vírus da raiva, por exemplo, com sequelas devastadoras. Estas infeções ocorrem quando a doença não é suspeitada ou reconhecida no dador.^{4, 18}

Assim, a avaliação neurológica do dador na fase pré-transplante é essencial. Na tabela III são numerados alguns exemplos de infeções do SNC transmitidas pelo dador, de acordo com o tipo de agente.^{4, 15, 18, 19}

7 PROFILAXIA E CONSIDERAÇÕES FUTURAS

Uma das estratégias para reduzir a incidência e o impacto das infeções no período pós-transplante tem sido a utilização de profilaxia antimicrobiana. Esta abordagem é aplicada para prevenir infeções bacterianas potencialmente transmitidas pelo dador através da profilaxia perioperatória; infeções por CMV através de profilaxia antiviral por períodos variáveis, consoante o tipo de transplante e o risco do recetor (como nos casos de transplantes *mismatch* para CMV, ou em recetores CMV positivos, onde pode ocorrer reativação de uma infeção latente). Adicionalmente, a profilaxia antifúngica é particularmente utilizada em recetores de transplante pulmonar e hepático, nos quais estas infeções podem ter origem endógena ou exógena. Também é comum a profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* e para infeções parasitárias, como a toxoplasmose. Embora estas medidas tenham contribuído para reduzir a morbilidade e a mortalidade, a sua eficácia não é absoluta.¹⁸

É possível que novas abordagens eliminem a necessidade de terapia imunossupressora. Alguns investigadores têm explorado o uso de regimes de condicionamento não mieloablativos ou a infusão de células estaminais do dador para induzir quimerismo nos recetores, promovendo assim a tolerância imunológica ao órgão transplantado.¹⁸

Outra estratégia em estudo envolve a utilização de células T reguladoras isoladas para posterior infusão, com o objetivo de suprimir a rejeição mediada pela resposta das células T. Esta abordagem também pode permitir a indução de tolerância imunológica, evitando a necessidade de imunossupressão.¹⁸

Além disso, alguns investigadores têm procurado identificar indivíduos com maior predisposição para complicações infecciosas após o transplante, através da análise de polimorfismos genéticos. Por exemplo, após o transplante hepático, a resposta imunitária adaptativa é suprimida devido ao uso de imunossupressores, tornando a resposta imunitária inata o principal mecanismo de defesa contra agentes patogénicos. Moléculas envolvidas na resposta imunitária inata, como os recetores tipo Toll (*Toll-like receptors*) e a via das lectinas na ativação do complemento, desempenham um papel essencial na defesa contra bactérias. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) ou mutações genéticas nestes genes podem comprometer a capacidade do recetor de controlar infeções bacterianas. Uma maior compreensão dos perfis genéticos, tanto do dador como do recetor, poderá revelar alterações no sistema imunitário inato e uma maior predisposição para infeções. Estas estratégias inovadoras poderão, no futuro, permitir o desenvolvimento de uma abordagem personalizada para a prevenção de infeções nesta população de doentes.¹⁸

8 ABORDAGEM AO RECETOR DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃO-SÓLIDO COM SINTOMAS NEUROLÓGICOS E INFECÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A tabela IV resume a abordagem na prática clínica a um recetor TOS com sintomas neurológicos ou suspeita de infecção do SNC, estando organizada por etapas de avaliação e tratamento. ^{3, 7, 101}

9 CONCLUSÃO

Os recetores TOS enfrentam um risco elevado de infeções devido à reativação de microrganismos latentes no próprio organismo, à exposição a agentes patogénicos da comunidade, bem como à possível transmissão de infeções pelo dador, consequência do estado de imunossupressão para evitar a rejeição do órgão transplantado. As causas destas infeções diferem das observadas na população em geral, com contribuição de diversos agentes, incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas, com uma maior relevância para vírus e fungos. ^{9, 18}

Além disso, é fundamental considerar sempre etiologias não infecciosas nos diagnósticos diferenciais. A abordagem destas condições deve ser multidisciplinar, incluindo a colaboração de um neurologista e de um infeciologista ou microbiologista clínico. ⁹

A criação de estratégias para mitigar este risco, como a profilaxia antimicrobiana, a redução controlada da imunossupressão sempre que viável, ou até a eliminação total da necessidade de imunossupressores, tem demonstrado eficácia variável, tendo em conta os desafios apresentados na sua implementação. ¹⁸

Atualmente, a incidência de infeções do SNC em recetores TOS é inferior à reportada em estudos anteriores. Contudo, e apesar dos progressos nas técnicas de diagnóstico e nas opções terapêuticas, estas infeções continuam a representar uma causa significativa de mortalidade, especialmente as de origem fúngica. Isto sublinha a necessidade de uma maior consciencialização e de uma abordagem diagnóstica e terapêutica mais agressivas, de modo a melhorar os *outcomes* nestes doentes. ⁶

TABELAS

Tabela 1. Principais síndromes clínicas e etiologias das infecções do Sistema Nervoso Central, de acordo com o tipo de órgão transplantado.

Órgão Transplantado	Síndromes Clínicas	Agentes Etiológicos Comuns	Características Clínicas
Fígado	Meningite, Meningoencefalite, Encefalite, Abscessos cerebrais, PML	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , HSV, CMV, JCV, HBV, HCV, HHV-6	Infeções do SNC em cerca de 5% dos casos, com elevada mortalidade. Alta taxa de infecções fúngicas. PML deve ser considerada com imunossupressão prolongada. HHV-6 prevalente em 14–82% dos transplantados hepáticos.
Rim	Meningite aguda/subaguda/crônica, Abscessos cerebrais, PML	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Nocardia asteroides</i> , JCV	Infeções são a complicação neurológica mais comum.
Intestino / Multivisceral	Infeções fúngicas invasivas precoces	<i>Aspergillus spp.</i>	A forte imunossupressão leva a um risco elevado de infecções invasivas e a carga bacteriana intestinal elevada.
Coração	Toxoplasmose, Nocardiose	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Nocardia spp.</i>	Maior taxa de incidência de toxoplasmose com envolvimento do SNC. Alta incidência de nocardiose.
Pulmão	Infeções virais do SNC, Herpes Zoster disseminado, WNV neuroinvasivo	CMV, VZV, WNV	23–31% das infecções do SNC são virais. O agente viral mais comum é o CMV. Incidência de infecção por VZV de 8-11% nos 4 anos pós-transplante. Doentes tratados com rituximab têm maior risco de doença neuroinvasiva por WNV grave.

CMV (Citomegalovírus), HBV (Vírus da Hepatite B), HCV (Vírus da Hepatite C), HHV-6 (Herpes vírus Humano 6), HSV (Vírus Herpes Simplex), JCV (Vírus John Cunningham), PML (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva), SNC (Sistema Nervoso Central), VZV (Vírus Varicela-Zóster), WNV (Vírus do Nilo Ocidental).

Tabela II. Principais infecções do Sistema Nervoso Central em recetores de transplante de órgão sólido, por período pós-transplante.

Período Pós-Transplante	Características Principais	Agentes mais Frequentes	Notas adicionais
<1 mês	Infeções do SNC são infrequentes; relacionadas a transmissão pelo dador, reativação de infecções latentes ou infecções nosocomiais. Infeções bacterianas são as mais frequentes.	Bactérias nosocomiais, <i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , Vírus (HSV, CMV), Infecções transmitidas pelo dador (WNV, LCMV, vírus da raiva, <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Balamuthia</i>)	Candidíase e aspergilose são comuns na ausência de profilaxia antifúngica.
1–6 meses	Maior risco de infecções oportunistas devido à imunossupressão máxima. Podem resultar da reativação de infecções latentes no recetor, transmissão pelo dador ou aquisição na comunidade. Menor importância das infecções nosocomiais. Predomínio de infecções virais.	Vírus (HSV, CMV, VZV, EBV, WNV, HHV-6, BKV, JCV, <i>Influenza</i>), <i>Nocardia spp.</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Microsporidium</i> , Parasitas (<i>Strongyloide spp.</i> , <i>Leishmania spp.</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>), Fundos endémicos (<i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Blastomyces</i>)	A profilaxia com TMP-SMX, antifúngicos e antivirais pode prevenir estas infecções.
>6 meses	Imunossupressão reduzida, logo, menor risco de infecções oportunistas. Predominam infecções adquiridas na comunidade.	<i>Micobacterium spp.</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania spp.</i> , <i>Strongyloides spp.</i> , <i>Cryptococcus spp.</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Mucorales</i> , Vírus (CMV, VZV, WNV, JCV, EBV), Bactérias (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>)	Risco aumentado em casos de rejeição do aloenxerto ou imunossupressão intensa.

BKV (Vírus BK), CMV (Citomegalovírus), EBV (Vírus Epstein-Barr), HHV-6 (Herpes vírus Humano 6), HSV (Vírus Herpes Simplex), JCV (Vírus John Cunningham), LCMV (Vírus da Coriomeningite Linfocítica), TMP-SMX (Trimetoprim-Sulfametoxazol), VZV (Vírus Varicela-Zóster), WNV (Vírus do Nilo Ocidental).

Tabela III. Exemplos de infecções do Sistema Nervoso Central transmitidas pelo dador em recetores de transplante de órgão sólido, de acordo com o tipo de agente.

Tipo de Agente	Exemplos	Mecanismo de Transmissão	Notas adicionais
Vírus	LCMV, WNV, Raiva, HIV, HTLV-1, CMV, EBV, HBV, HCV	Transmissão direta pelo órgão do dador.	As infeções virais representam quase um terço de todas as infeções confirmadas. Altamente letais se não reconhecidas no dador.
Bactérias	<i>Mycobacterium tuberculosis Complex</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>	Colonização no dador; transmissão por fluido de preservação ou bacteriemia no dador.	Bacteriemia aumenta o risco de transmissão em todos os órgãos; tuberculose pode passar despercebida, especialmente em áreas de baixa prevalência.
Fungos	<i>Candida spp.</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , <i>Mucorales</i>	Contaminação do fluido de preservação, infeção ativa ou assintomática no dador.	Candidíase é a micose mais comum transmitida. Criptococose e histoplasmose podem ser letais. Infeções fúngicas podem estar associadas ao turismo de transplantes crescente, com elevada taxa de mortalidade.
Protozoários / Amebas	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Balamuthia mandrillaris</i>	Presença de cistos ou organismos viáveis no órgão doado.	Toxoplasmose é comum em transplantes cardíacos; a triagem de dadores não cardíacos para toxoplasmose não é realizada rotineiramente, dada a escassez de cistos em tecidos não cardíacos. <i>Balamuthia spp.</i> causa encefalite amebiana que pode ser letal.

CMV (Citomegalovírus), EBV (Vírus Epstein-Barr), HBV (Vírus da Hepatite B), HCV (Vírus da Hepatite C), HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), HTLV-1 (Vírus T-linfotrópico humano tipo 1), LCMV (Vírus da Coriomeningite Linfocítica), Raiva (Vírus da Raiva), WNV (Vírus do Nilo Ocidental).

Tabela IV. Abordagem ao recetor de transplante de órgão sólido com sintomas neurológicos ou infeção do Sistema Nervoso Central.

Etapa	Descrição
1. Avaliação Clínica Inicial	Identificar sintomas neurológicos: febre, convulsões, cefaleias, défices neurológicos focais, alteração do estado mental.
2. Considerações Temporais	Analisar o momento de início após o transplante e a evolução dos sintomas para orientar a abordagem diagnóstica. Estratificar o risco do doente.
3. Neuroimagem	Realizar TC-CE ou RMN-CE para determinar a presença, distribuição e características das lesões no SNC. Classificar os achados em lesões focais ou em massa (abscessos cerebrais), lesões não focais ou meningoencefalite, e aquelas sem uma anormalidade discernível na neuroimagem (meningite).
4. Estudo do LCR	PL com análise do LCR através de avaliação citoquímica, microbiológica e cultural.
5. Investigação de Infeções Sistémicas	Avaliar foco extraneural que possa sugerir causa infecciosa (ex: infeção fúngica pulmonar).
6. Terapêutica Empírica	Iniciar antimicrobianos de largo espectro assim que haja suspeita de infeção do SNC (antibacterianos, antivirais e antifúngicos). Exames de diagnóstico não devem atrasar o início da terapêutica.
7. Procedimentos Invasivos	Considerar biópsia cerebral se ausência de foco extraneural ou ausência de diagnóstico após neuroimagem e estudo do LCR.
8. Diagnóstico Diferencial	Avaliar neurotoxicidade induzida por imunossuppressores, eventos vasculares, neoplasias e outras causas não infecciosas.

LCR (Líquido Cefalorraquidiano), PL (Punção Lombar), RMN-CE (Ressonância Magnética Nuclear Crânio-Encefálica), SNC (Sistema Nervoso Central), TC-CE (Tomografia Computorizada Crânio-Encefálica).

BIBLIOGRAFIA:

1. Calne, R.Y., *Organ transplantation has come of age*. Science progress, 2010. **93**(2): p. 141-150.
2. Morris, M.I., *Impact of infection on transplant outcomes: transplant infectious disease expertise as an essential component of transplant programs*. Emerging Transplant Infections: Clinical Challenges and Implications, 2020: p. 1-9.
3. Marco, S., F. Cecilia, and B. Patrizia, *Neurologic complications after solid organ transplantation*. Transplant International, 2009. **22**(3): p. 269-278.
4. Singh, N. and A.P. Limaye, *Infections in solid-organ transplant recipients*. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 2014: p. 3440.
5. Pizzi, M. and L. Ng, *Neurologic complications of solid organ transplantation*. Neurologic clinics, 2017. **35**(4): p. 809-823.
6. van den Bogaart, L., et al., *Central nervous system infections in solid organ transplant recipients: Results from the Swiss Transplant Cohort Study*. Journal of Infection, 2022. **85**(1): p. 1-7.
7. Singh, N. and S. Husain, *Infections of the central nervous system in transplant recipients*. Transplant Infectious Disease: Review article, 2000. **2**(3): p. 101-111.
8. Pedroso, J.L., et al., *Neurological complications of solid organ transplantation*. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2017. **75**(10): p. 736-747.
9. Muñoz, P. and T. Stosor, *Management of CNS Infections*. Infectious Diseases in Solid-Organ Transplant Recipients: A practical approach, 2019: p. 245-267.
10. Dhar, R. and T. Human, *Central nervous system complications after transplantation*. Neurologic clinics, 2011. **29**(4): p. 943-972.
11. Muñoz, P., et al., *Infectious and non-infectious neurologic complications in heart transplant recipients*. Medicine, 2010. **89**(3): p. 166-175.
12. Bezinover, D. and F. Saner, *Organ transplantation in the modern era*. 2019, Springer. p. 1-4.
13. Van der Spiegel, S., P. Schröder-Bäck, and H. Brand, *Organ transplantation and the European Union, 2009–2015 developments*. Transplant International, 2020. **33**(6): p. 603-611.
14. Streit, S., et al., *Lessons from the Portuguese solid organ donation and transplantation system: achieving success despite challenging conditions*. Transplant International, 2023. **36**: p. 11008.
15. Pruitt, A.A., F. Graus, and M.R. Rosenfeld, *Neurological complications of solid organ transplantation*. The Neurohospitalist, 2013. **3**(3): p. 152-166.
16. Feltracco, P., et al. *Central nervous system infectious complications early after liver transplantation*. in *Transplantation proceedings*. 2010. Elsevier.
17. Morado-Aramburo, O. and R. Hasbun, *Solid organ transplant-related central nervous system infections*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2024. **37**(3): p. 192-200.
18. Husain, S. and C. Rotstein, *Infections in solid organ transplant recipients*. Management of Infections in the Immunocompromised Host, 2018: p. 231-242.
19. Cohen, B.A. and V. Stosor, *Opportunistic infections of the central nervous system in the transplant patient*. Current neurology and neuroscience reports, 2013. **13**: p. 1-12.
20. Roberts, M.B. and J.A. Fishman, *Immunosuppressive agents and infectious risk in transplantation: managing the “net state of immunosuppression”*. Clinical Infectious Diseases, 2021. **73**(7): p. e1302-e1317.
21. Zhang, Y., et al., *Clinical application and evaluation of metagenomic next-generation sequencing in suspected adult central nervous system infection*. Journal of translational medicine, 2020. **18**: p. 1-13.
22. Rao, Z., et al., *Optimal Perioperative Antimicrobial Management Strategies of Kidney Transplant Recipients Guided by Metagenomic Next-Generation Sequencing of*

- Deceased Donors' Microbiology Samples*. Infection and Drug Resistance, 2023: p. 6473-6486.
23. Benoit, P., et al., *Seven-year performance of a clinical metagenomic next-generation sequencing test for diagnosis of central nervous system infections*. Nature Medicine, 2024: p. 1-12.
 24. Tan, L., et al., *Clinical value of metagenomic sequencing in system evaluation of potential donors and donor-derived infection in kidney transplantation*. American Journal of Translational Research, 2024. **16**(12): p. 7707.
 25. Zhuang, L., et al., *Predictive performance of Metagenomic Next Generation Sequencing in early detection of post-liver transplantation infections*. Heliyon, 2024. **10**(16).
 26. Chen, F., et al., *Next generation sequencing for diagnosis of central nervous system aspergillosis in liver transplant recipients*. Annals of Translational Medicine, 2021. **9**(13).
 27. Christensen, H., et al., *Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet infectious diseases, 2010. **10**(12): p. 853-861.
 28. Tunkel, A.R., et al., *2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis*. Clinical Infectious Diseases, 2017. **64**(6): p. e34-e65.
 29. van Veen, K., et al., *Bacterial meningitis in solid organ transplant recipients: a population-based prospective study*. Transplant Infectious Disease, 2016. **18**(5): p. 674-680.
 30. das Kunnathu Puthanveedu, N. and J. Lum, *Central nervous system infections after solid organ transplantation*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2021. **34**(3): p. 207-216.
 31. Lebeaux, D., et al., *Nocardiosis in transplant recipients*. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 2014. **33**: p. 689-702.
 32. Coussement, J., et al., *Nocardia infection in solid organ transplant recipients: a multicenter European case-control study*. Reviews of Infectious Diseases, 2016. **63**(3): p. 338-345.
 33. Clark, N. and G. Reid, *Nocardia infections in solid organ transplantation*. American Journal of Transplantation, 2013. **13**: p. 83-92.
 34. Brown-Elliott, B.A., et al., *Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy*. Clinical microbiology reviews, 2006. **19**(2): p. 259-282.
 35. Mamelak, A.N., et al., *Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome*. Neurosurgery, 1994. **35**(4): p. 622-631.
 36. Restrepo, A., N.M. Clark, and I.D.C.o.P.o.t.A.S.o. Transplantation, *Nocardia infections in solid organ transplantation: guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation*. Clinical transplantation, 2019. **33**(9): p. e13509.
 37. Minero, M.V., et al., *Nocardiosis at the turn of the century*. Medicine, 2009. **88**(4): p. 250-261.
 38. Saullo, J.L. and R.A. Miller, *Update on Nocardia infections in solid-organ transplantation*. Current Opinion in Organ Transplantation, 2020. **25**(4): p. 383-392.
 39. Yu, X., et al., *Nocardia infection in kidney transplant recipients: case report and analysis of 66 published cases*. Transplant Infectious Disease, 2011. **13**(4): p. 385-391.
 40. Lebeaux, D., et al., *Outcome and treatment of nocardiosis after solid organ transplantation: new insights from a European study*. Clinical infectious diseases, 2017. **64**(10): p. 1396-1405.
 41. Subramanian, A., M. Morris, and A.I.D.C.o. Practice, *Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation*. American Journal of Transplantation, 2013. **13**: p. 68-76.

42. Nelson, C.A. and J.R. Zunt, *Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients*. Clinical infectious diseases, 2011. **53**(9): p. 915-926.
43. Singh, N. and D.L. Paterson, *Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management*. Clinical infectious diseases, 1998. **27**(5): p. 1266-1277.
44. Muñoz, P., C. Rodríguez, and E. Bouza, *Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants*. Clinical infectious diseases, 2005. **40**(4): p. 581-587.
45. Cho, B.-H., et al., *Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid and serum for the diagnosis of tuberculous meningitis*. Clinical neurology and neurosurgery, 2013. **115**(9): p. 1831-1836.
46. Organization, W.H. *Herpes simplex virus*. 2023 November 24, 2024]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
47. Papanicolaou, G.A., et al., *Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study*. Clinical Infectious Diseases, 2019. **68**(8): p. 1255-1264.
48. Razonable, R.R., *Current Perspectives on Letermovir and Maribavir for the Management of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients*. Drug Design, Development and Therapy, 2024: p. 3987-4001.
49. Pellett Madan, R., J. Hand, and A.I.D.C.o. Practice, *Human herpesvirus 6, 7, and 8 in solid organ transplantation: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clinical transplantation, 2019. **33**(9): p. e13518.
50. Pergam, S. and A. Limaye, *Varicella zoster virus in solid organ transplantation*. American journal of transplantation, 2013. **13**: p. 138-146.
51. Kang, M. and S. Aslam, *Varicella zoster virus encephalitis in solid organ transplant recipients: case series and review of literature*. Transplant Infectious Disease, 2019. **21**(2): p. e13038.
52. Nagel, M.A. and A.N. Bubak, *Varicella zoster virus vasculopathy*. The Journal of infectious diseases, 2018. **218**(suppl_2): p. S107-S112.
53. Halkett, M. and M. Ison. 2706. *Effectiveness and Safety of Shingrix Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients at a Large Urban Transplant Center*. in *Open Forum Infectious Diseases*. 2023. Oxford University Press US.
54. Bahakel, H., A.G. Feldman, and L.D.-I. MSCs, *Immunization of Solid Organ*. Transplant-Related Infections, An Issue of Infectious Disease Clinics of North America, E-Book, 2023. **37**(3): p. 427.
55. Scott, B.J., et al., *A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma*. JAMA neurology, 2013. **70**(3): p. 311-319.
56. Grommes, C. and L.M. DeAngelis, *Primary CNS lymphoma*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(21): p. 2410-2418.
57. Peghin, M., et al., *Successful JC virus-targeted T-cell therapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in a lung transplant recipient*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2022. **41**(7): p. 991-996.
58. Nelson, A.S., et al., *Beyond antivirals: virus-specific T-cell immunotherapy for BK virus haemorrhagic cystitis and JC virus progressive multifocal leukoencephalopathy*. Current opinion in infectious diseases, 2021. **34**(6): p. 627-634.
59. Basavaraju, S.V., et al., *Encephalitis caused by pathogens transmitted through organ transplants, United States, 2002–2013*. Emerging infectious diseases, 2014. **20**(9): p. 1443.

60. Srinivasan, A., et al., *Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(11): p. 1103-1111.
61. Vora, N.M., et al., *Raccoon rabies virus variant transmission through solid organ transplantation*. Jama, 2013. **310**(4).
62. Shoham, S., E.A. Dominguez, and A.I.D.C.o. Practice, *Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clinical Transplantation, 2019. **33**(9): p. e13525.
63. Arunkumar, M., et al., *Management and outcome of brain abscess in renal transplant recipients*. Postgraduate medical journal, 2000. **76**(894): p. 207-211.
64. Baddley, J.W., D. Salzman, and P.G. Pappas, *Fungal brain abscess in transplant recipients: epidemiologic, microbiologic, and clinical features*. Clinical transplantation, 2002. **16**(6): p. 419-424.
65. Miller, R., M. Assi, and A.I.D.C.o. Practice, *Endemic fungal infections in solid organ transplantation*. American Journal of Transplantation, 2013. **13**: p. 250-261.
66. Smith, R.M., et al., *Three cases of neurologic syndrome caused by donor-derived microsporidiosis*. Emerging Infectious Diseases, 2017. **23**(3): p. 387.
67. McCarty, T.P., et al., *Phaeohyphomycosis in transplant recipients: results from the Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)*. Medical mycology, 2015. **53**(5): p. 440-446.
68. Revankar, S.G., D.A. Sutton, and M.G. Rinaldi, *Primary central nervous system phaeohyphomycosis: a review of 101 cases*. Clinical Infectious Diseases, 2004. **38**(2): p. 206-216.
69. Snyderman, D.R., et al., *Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science*. Clinical Infectious Diseases, 2008. **47**(10): p. 1321-1327.
70. Wu, G., et al., *Cryptococcal meningitis: an analysis among 5521 consecutive organ transplant recipients*. Transplant infectious disease, 2002. **4**(4): p. 183-188.
71. Husain, S., M.M. Wagener, and N. Singh, *Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome*. Emerging infectious diseases, 2001. **7**(3): p. 375.
72. Penumarthi, L.R., et al., *Cryptococcus transmission through solid organ transplantation in the United States: a report from the Ad Hoc Disease Transmission Advisory Committee*. American Journal of Transplantation, 2021. **21**(5): p. 1911-1923.
73. Baddley, J.W., G.N. Forrest, and A.I.D.C.o. Practice, *Cryptococcosis in solid organ transplantation—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clinical transplantation, 2019. **33**(9): p. e13543.
74. Fessler, R.D., et al., *Management of elevated intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 1998. **17**(2): p. 137-142.
75. Jabbour, N., et al., *Cryptococcal meningitis after liver transplantation*. Transplantation, 1996. **61**(1): p. 146-149.
76. Perfect, J.R., et al., *Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2010. **50**(3): p. 291-322.
77. Singh, N., et al., *An immune reconstitution syndrome-like illness associated with Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients*. Clinical infectious diseases, 2005. **40**(12): p. 1756-1761.
78. Patel, R., et al., *RISK FACTORS OF INVASIVE CANDIDA AND NON-CANDIDA FUNGAL INFECTIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION*¹. Transplantation, 1996. **62**(7): p. 926-934.

79. Monforte, A., et al., *Safety and effectiveness of isavuconazole treatment for fungal infections in solid organ transplant recipients (ISASOT study)*. Microbiology Spectrum, 2022. **10**(1): p. e01784-21.
80. Park, B.J., et al., *Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001–2006*. Emerging infectious diseases, 2011. **17**(10): p. 1855.
81. Lanternier, F., et al., *Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients*. Clinical infectious diseases, 2012. **54**(11): p. 1-8.
82. Singh, N., et al., *Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome*. The Journal of infectious diseases, 2009. **200**(6): p. 1002-1011.
83. Sun, H.-Y., et al., *Rhino-orbital-cerebral zygomycosis in solid organ transplant recipients*. Transplantation, 2010. **90**(1): p. 85-92.
84. Petrikos, G., et al., *Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis*. Clinical Infectious Diseases, 2012. **54**(suppl_1): p. S23-S34.
85. Roden, M.M., et al., *Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases*. Clinical infectious diseases, 2005. **41**(5): p. 634-653.
86. Shih, R.Y. and K.K. Koeller, *Bacterial, fungal, and parasitic infections of the central nervous system: radiologic-pathologic correlation and historical perspectives: from the radiologic pathology archives*. Radiographics, 2015. **35**(4): p. 1141-1169.
87. Reed, C., et al., *Combination polyene-caspofungin treatment of rhino-orbital-cerebral mucormycosis*. Clinical Infectious Diseases, 2008. **47**(3): p. 364-371.
88. Galgiani, J.N., et al., *2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis*. Clinical Infectious Diseases, 2016. **63**(6): p. e112-e146.
89. Schwartz, B., S. Mawhorter, and A.I.D.C.o. Practice, *Parasitic infections in solid organ transplantation*. American Journal of Transplantation, 2013. **13**: p. 280-303.
90. Control, C.f.D. and Prevention, *Balamuthia mandrillaris transmitted through organ transplantation--Mississippi, 2009*. MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report, 2010. **59**(36).
91. Derouin, F., H. Pelloux, and E.S.G.o.C. Parasitology, *Prevention of toxoplasmosis in transplant patients*. Clinical Microbiology and Infection, 2008. **14**(12): p. 1089-1101.
92. Fernández-Sabé, N., et al., *Risk factors, clinical features, and outcomes of toxoplasmosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study*. Clinical Infectious Diseases, 2012. **54**(3): p. 355-361.
93. Baran, D.A., et al., *Is toxoplasmosis prophylaxis necessary in cardiac transplantation? Long-term follow-up at two transplant centers*. The Journal of heart and lung transplantation, 2006. **25**(11): p. 1380-1382.
94. Baden, L., et al., *Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole*. Transplantation, 2003. **75**(3): p. 339-343.
95. Montoya, J.G., et al., *Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center*. Clinical infectious diseases, 2001. **33**(5): p. 629-640.
96. LUFT, B.J., et al., *Primary and reactivated toxoplasma infection in patients with cardiac transplants: clinical spectrum and problems in diagnosis in a defined population*. Annals of internal medicine, 1983. **99**(1): p. 27-31.
97. Renoult, E., et al., *Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review*. Clinical Infectious Diseases, 1997. **24**(4): p. 625-634.
98. Dhakal, R., K. Gajurel, and J.G. Montoya, *Toxoplasmosis in the non-orthotopic heart transplant recipient population, how common is it? Any indication for prophylaxis?* Current Opinion in Organ Transplantation, 2018. **23**(4): p. 407-416.

99. Robert-Gangneux, F., et al., *Toxoplasmosis in transplant recipients, Europe, 2010–2014*. Emerging infectious diseases, 2018. **24**(8): p. 1497.
100. La Hoz, R.M., M.I. Morris, and I.D.C.o.P.o.t.A.S.o. Transplantation, *Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice*. Clinical transplantation, 2019. **33**(9): p. e13546.
101. Avila, J.D. and S. Živković, *The neurology of solid organ transplantation*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2015. **15**: p. 1-10.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

