



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**GILENO FALCON CARVALHO**

**OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA  
ÓSSEA EM UM HOSPITAL DE SALVADOR**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**GILENO FALCON CARVALHO**

**OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA  
ÓSSEA EM UM HOSPITAL DE SALVADOR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao curso de graduação em Medicina da Escola  
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como  
requisito aprovação parcial no 8º semestre

Orientadores: Professor Marcus Vinícios Alves  
Lima e Professora Caroline Alves Feitosa

**SALVADOR**

**2023**

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes submetidos ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) estão mais susceptíveis a infecções oportunistas devido à imunossupressão induzida pelo procedimento. Dentre estas infecções, se destacam as de origem fúngica, as quais normalmente não apresentam riscos elevados para a população geral, mas para pacientes imunossuprimidos elas necessitam de atenção especial, pois nesse perfil de paciente tanto a incidência quanto a letalidade são maiores. **Objetivo:** Avaliar a ocorrência de infecções fúngicas (IF) em pacientes que foram submetidos ao TCTH no Hospital São Rafael. **Métodos:** Foram coletados prontuários digitalizados de pacientes que receberam TCTH do Hospital São Rafael do período de julho de 2011 a julho de 2018. Os dados foram analisados a partir do Microsoft Excel e SPSS. **Resultados:** Foram analisados 308 prontuários de pacientes submetidos ao TCTH, dos quais 161 eram do sexo masculino (52,3%) e 147 do sexo feminino (47,7%). Dentre estes pacientes, 5 (1,6%) desenvolveram IF, e todas elas foram infecções por *Candida* (IC). Foram observadas apenas duas espécies fúngicas nestes pacientes, *Candida albicans* (80%) e *Candida tropicalis* (20%). Não foram registradas outras espécies de fungos nos prontuários. A idade média dos pacientes que desenvolveram IF foi de 53 anos. Não houve diferença relevante entre a quantidade de infecções por sexo. Não foram registrados casos de Doença do Enxerto Contra Hospedeiro nos pacientes com IF. A letalidade por infecções fúngicas observada no estudo foi de 60%. **Conclusão:** Diferente de outros cenários, as IC foram as únicas identificadas dentre os pacientes com IF, mas ainda apresentaram uma elevada taxa de letalidade. É recomendado que mais estudos nessa área sejam realizados para definir melhor o perfil epidemiológico das IF em pacientes submetidos a TCTH.

**Palavras-Chave:** Infecção Fúngica, Transplante de células tronco hematopoiéticas, Estudo transversal, Epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) are more susceptible to opportunistic infections due to the immunosuppression induced by the procedure. Among these infections, fungal infections stand out, which normally do not pose high risks to the general population, but for immunosuppressed patients, they require special attention because in this patient profile, both the incidence and lethality are higher. **Objective:** To assess the occurrence of fungal infections (FI) in patients who underwent HSCT at São Rafael Hospital in Salvador – Bahia, Brazil. **Methods:** Digitized medical records of patients who received HSCT at São Rafael Hospital from July 2011 to July 2018 were collected. The data were analyzed using Microsoft Excel and SPSS. **Results:** A total of 308 medical records of patients undergoing HSCT were analyzed, of which 161 were male (52.3%) and 147 were female (47.7%). Among these patients, 5 (1.6%) developed FI, and all of them were Candida infections (CI). Only two fungal species were observed in these patients, *Candida albicans* (80%) and *Candida tropicalis* (20%). No other fungal species were recorded in the medical records. The average age of patients who developed FI was 53 years. There was no significant difference in the number of infections between genders. Cases of Graft-versus-Host Disease were not recorded in patients with FI. The observed case fatality due to fungal infections in the study was 60%. **Conclusion:** Unlike other scenarios, CI was the only one identified among patients with FI, presenting a high fatality rate. It is recommended that further studies in this area be conducted to better define the epidemiological profile of FI in patients undergoing HSCT.

**Keywords:** Fungal Infection, Hematopoietic Stem Cell Transplant, Cross-Sectional Study, Epidemiology.

## SUMÁRIO

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1    | INTRODUÇÃO .....   | 6  |
| 2    | OBJETIVOS .....  | 8  |
| 2.1  | Objetivo Geral .....   | 8  |
| 2.2  | Objetivos Secundários .....  | 8  |
| 3    | REVISÃO DE LITERATURA .....  | 9  |
| 3.1  | Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH).....                | 9  |
| 3.2  | Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas e infecções fúngicas ..... | 10 |
| 3.3  | Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) .....                         | 11 |
| 4    | METODOLOGIA.....   | 13 |
| 4.1  | Desenho de estudo .....  | 13 |
| 4.2  | Local e população.....   | 13 |
| 4.3  | Amostra .....  | 13 |
| 4.4  | Critérios de Inclusão .....  | 13 |
| 4.5  | Critérios de Exclusão .....  | 13 |
| 4.6  | Instrumento de coleta de dados .....                                     | 14 |
| 4.7  | Protocolo de coleta de dados.....  | 14 |
| 4.8  | Variáveis .....  | 14 |
| 4.9  | Análises estatísticas.....   | 15 |
| 4.10 | Considerações éticas .....   | 15 |
| 5    | RESULTADOS .....   | 16 |
| 6    | DISCUSSÃO .....  | 21 |
| 7    | CONCLUSÃO .....  | 24 |
| 8    | REFERÊNCIAS .....  | 25 |
| 9    | ANEXOS .....   | 27 |
| 9.1  | Termo de compromisso de orientação .....                                 | 27 |

## 1 INTRODUÇÃO

As células do tecido sanguíneo advêm de um único grupo de células tronco, denominado de Célula Tronco Hematopoiética (CTH). Essas células são encontradas na medula óssea e se diferenciam nos mais diversos tipos de células do sangue periférico, incluindo as hemácias, leucócitos, plaquetas e linfócitos. As CTH ainda podem ser divididas em três pequenos grupos, as CTH de vida longa, as CTH de vida curta e as CTH progenitora multipotente. Este último grupo é responsável por se diferenciar nas linhagens de células mieloides e linfoides<sup>1</sup>.

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é a inserção por via intravenosa dessas células em um paciente. Esse transplante pode ser feito para tratar doenças neoplásicas, doenças hematológicas e deficiências imunológicas. Esse tipo de transplante é dividido quanto ao doador em autólogo, sisgênico e halogênico. Essas células podem ser retiradas não só da medula óssea, mas também no sangue periférico e em cordões umbilicais. Além disso, essas células podem ser cultivadas e serem geneticamente modificadas antes de ser realizado o transplante<sup>2</sup>.

Assim como no transplante de órgãos sólidos, o TCTH halogênico requer que o receptor utilize medicamentos para modular o comportamento da resposta imune ao tecido transplantado para que se evite rejeição<sup>3</sup>. Essa modulação ocorre na forma de imunossupressão, elevando, assim, o risco de se adquirir infecções oportunistas. Dessas infecções oportunistas, se destacam as infecções fúngicas, as quais são menos frequentes na população geral, mas na população imunossupressa tem uma taxa maior de ocorrência e pode levar ao óbito do paciente<sup>4</sup>.

O objetivo desse trabalho, então, está em buscar a ocorrência dessas infecções fúngicas nos pacientes pós TCTH, para que se possa traçar um perfil epidemiológico desses pacientes e se possa criar uma estratégia terapêutica otimizada e se melhore a qualidade de vida desses pacientes.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a ocorrência de infecções fúngicas em pacientes pós transplante de medula óssea em um hospital privado da cidade de Salvador-BA

### **2.2 Objetivos Secundários**

- Identificar gênero e espécie fúngica mais frequente em pacientes pós Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
- Correlacionar desfecho clínico com espécie e gênero do microrganismo
- Estratificar a frequência de infecções por faixa etária e sexo



### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)

A partir do estudo da Sociedade Europeia de Transplantes de Sangue e Medula (ESBMT), realizados nos países europeus e alguns países associados, no ano de 2015, foram realizados 42 171 transplantes de células tronco hematopoiéticas. Deste número, 37 626 (89%) foram de pacientes que realizaram seu primeiro TCTH. Neste estudo, foi mostrado que os cerca de 59% dos transplantes realizados foram autólogos e 41% foram transplantes halogênicos. Além disso, esse estudo aponta que as principais doenças que levaram à indicação de TCTH foram as doenças mieloides malignas (25%) e as doenças linfoides malignas (65%). Das doenças mieloides malignas, se destacaram para a indicação de TCTH as Leucemias crônicas e agudas, as displasias mieloides e as neoplasias mieloproliferativas. Já as doenças linfoides malignas mais comuns foram as Leucemias linfóides agudas e crônicas, doença de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin<sup>5</sup>. Esse estudo, mostrou como foi a epidemiologia dos TCTH, na Europa neste ano e as principais doenças que repercutem na indicação de TCTH.

Em outra publicação da ESBMT, Sureda et al. Expôs quais categorias de TCTH são mais bem indicadas em cada tipo de doença, levando em conta a idade do paciente. Os tipos de indicação foram divididos em Tratamento Padrão, o qual é comprovadamente favorável ao paciente em relação aos desfechos; Opção clínica, o qual pode ser uma opção de tratamento, mas não possui melhor relevância comparado ao tratamento convencional; Tratamento em Desenvolvimento, aquele método que ainda está passando por avaliação e testes clínicos para se tornar, ou não, uma opção de tratamento; Geralmente Não Recomendado, em que o tratamento não tem embasamento de evidências para desfechos positivos, ou não se justifica o risco de realizar o procedimento por chances de sucesso muito baixas<sup>6</sup>. Para os casos de Leucemia Mieloide aguda em pacientes adultos, foi indicado o transplante autólogo como Tratamento padrão e o transplante halogênico como Opção clínica para alguns pacientes; já para crianças e adolescentes, o TCTH é uma opção de tratamento, não o tratamento de primeira linha, mas para alguns casos de pacientes de alto risco, pode ser cogitado um TCTH sisgênico. Para a leucemia mieloide crônica, o TCTH halogênico não é recomendado para nenhuma faixa etária, como tratamento de

primeira linha, sendo uma opção de tratamento para pacientes que não responderam aos tratamentos convencionais. Para a leucemia linfóide aguda, o tratamento com transplante halotípico é o padrão para crianças, adolescentes e adultos de alto risco, mas os de baixo risco e risco moderado, indica-se a quimioterapia. Para a Leucemia linfóide crônica, é indicado o TCTH halotípico como tratamento de segunda linha, sendo usado quando o uso de medicamentos de primeira linha não atinge o efeito satisfatório. Para a maioria dos outros tipos de doenças mieloproliferativas, é indicado como tratamento curativo o transplante halotípico como única medida de tratamento definitivo disponível<sup>6</sup>.

### 3.2 Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas e infecções fúngicas

As doenças fúngicas invasivas são causas importantes de mortalidade e morbidade em pacientes que realizaram TCTH. Em transplantes autólogos, a taxa de complicações relacionadas a infecções fúngicas é em média 1%. Já nos pacientes com transplantes halotípicos essa incidência é maior, variando de 5,8% a 8,1%<sup>7</sup>.

Nucci et al. Realizou um estudo de coorte prospectivo multicêntrico em 8 hospitais brasileiros, acompanhando 673 pacientes que receberam TCTH e mostrou dados parecidos com os supracitados. Neste estudo cerca de 7,4% dos pacientes que receberam transplantes halotípicos tiveram doenças fúngicas comprovadas e cerca de 1,8% tiveram casos suspeitos. Já no grupo de pacientes que receberam transplante autólogo, 1,5% dos pacientes tiveram doenças fúngicas invasivas comprovadas<sup>7</sup>.

Em seu estudo, Pagano et al. Avaliou 11 centros de TCTH de hospitais universitários da Itália buscando dados sobre pacientes que realizaram esse tipo de transplante e ocorrência de doenças fúngicas invasivas. Dos pacientes avaliados, 1979 foram submetidos ao transplante autólogo e 1249 foram submetidos ao halotípico. Dos grupos pacientes que realizaram transplante halotípico e autólogo, 98 (7,6%) e 23 (1,1%), respectivamente, apresentaram infecções fúngicas. O principal órgão acometido foi o pulmão (56%), seguido de infecções hematológicas que se desenvolveram em sepse (27%). O estudo também mostrou que mortalidade geral desses pacientes submetidos a TCTH relacionadas a infecções fúngicas invasivas foi de 2,4%, sendo que a letalidade atribuída foi de 65%. As infecções por *aspergillus* se

destacou, tendo maior número de casos (71% dos casos de infecções fúngicas invasivas) e maior letalidade (72%)<sup>4</sup>. Dessa forma, se vê a importância desse tipo de infecção para os pacientes submetidos a TCTH.

### **3.3 Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH)**

A doença do enxerto contra hospedeiro ocorre em pacientes submetidos ao TCTH em que ocorre o reconhecimento do tecido do receptor do transplante como um corpo estranho pelos linfócitos do doador. Essa doença é marcada pela inflamação, e tem como principais órgãos afetados a pele, o fígado e os intestinos. A DECH é a principal causa de morte em paciente que receberam TCTH alogênico<sup>8</sup>. Dessa forma, percebe-se a importância de se compreender melhor essa doença quando se estuda sobre os TCTH.

Como fatores de risco para o surgimento dessa doença se destacam DECH prévio, a diferença de entre antígenos do receptor e doador, tratamento de condicionamento do receptor, presença de muitos linfócitos do sangue periférico do doador, idade avançada do receptor e diferenças entre sexo e sistema sanguíneo ABO<sup>9</sup>.

As manifestações clínicas dessa doença se relacionam aos órgãos afetados citados anteriormente. A maioria dos pacientes (75%) irão apresentar manifestações em pele, sendo a principal delas os exantemas. Cerca de 50% dos pacientes com DECH irão ter acometimento intestinal, com o sintoma mais comum a diarreia intensa. As manifestações hepáticas atingem apenas 20% dos pacientes e tem como principal sintomatologia a icterícia e aumento e bilirrubina sérica decorrente da colestase total ou parcial. O diagnóstico da DECH é clínico e feito através do histórico de TCTH alogênico e presença dos sintomas supracitados. Além disso há a diferenciação entre o quadro agudo e crônico da DECH, sendo que o agudo normalmente aparece até os 100 dias pós transplante e o crônico após esse período. A temporalidade, entretanto, não é a principal forma de diferenciar uma da outra, na fase crônica é comum a presença de fibrose nos órgãos lesados, aparecimento de lesões pulmonares e um maior acometimento do paciente. Nessa fase, doença pode ser graduada em leve, moderada e grave, a partir da intensidade das manifestações clínicas<sup>9</sup>.

O tratamento dessa doença é feito principalmente pelo uso de corticoides, tanto na fase crônica quanto na fase aguda. Podem ser orais para tratamento das manifestações dos órgãos internos e tópicos para as manifestações em pele. O tratamento da DECH crônica é mais lento e feito também com medidas de suporte, as quais tratam das sintomatologias adjacentes já que se trata de um quadro mais complicado e com mais manifestações<sup>9</sup>.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Desenho de estudo**

Trata-se de um estudo de corte transversal em que serão analisados prontuários de pacientes em busca infecções pós transplante de células-tronco hematopoiéticas.

### **4.2 Local e população**

Pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas no Hospital São Rafael entre julho de 2011 a julho de 2018.

### **4.3 Amostra**

Foram coletados prontuários do Hospital São Rafael, previamente digitalizados por outros membros do projeto, com exclusão de dados que possam identificar os pacientes. Realizou-se uma amostra de conveniência a partir de pacientes portadores de neoplasias mieloproliferativas acompanhados no Hospital São Rafael, submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas.

### **4.4 Critérios de Inclusão**

Incluiu-se pacientes portadores de neoplasias mieloproliferativas que receberam TCTH acompanhadas no Hospital São Rafael entre julho de 2011 e julho de 2018.

### **4.5 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos do trabalho os prontuários incompletos, sem dados de segmento do paciente, e prontuários de pacientes que foram transferidos para outros serviços de saúde posteriores ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas.

#### **4.6 Instrumento de coleta de dados**

Os dados para a realização do estudo foram coletados para a plataforma Excel e passados para a para a plataforma REDcap sem informações que possam identificar os pacientes

#### **4.7 Protocolo de coleta de dados**

Os dados dos pacientes estão presentes no sistema de gestão de saúde MV PEP (Prontuário Eletrônico do Paciente) e foram coletados por membros da equipe previamente treinados. As informações foram distribuídas em planilhas sem os nomes dos pacientes, depois foram substituídos por códigos próprios.

#### **4.8 Variáveis**

Foram analisados a espécie e o gênero dos agentes etiológicos causadores das infecções fúngicas, faixa etária, sexo, doença de base (Leucemia Mielóide Crônica (LMC), Leucemia Neutrófilica Crônica (LNC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE), Mielofibrose Primária (MFP), Leucemia Eosinofílica Crônica (LEC) e Neoplasia Mieloproliferativa Crônica Não Classificável, Anemia Aplásica(AA), Aplasia Medular(AM), Linfoma Hodgkin(LH), Leucemia Linfóide Aguda (LLA), Leucemia Linfóide Crônica (LLC), Leucemia Mieloide Aguda (LMC), Linfoma Não-Hodgkin (LNH), Mieloma Múltiplo (MM), Síndrome Mielodisplásica (SM) ), ano de procedimento, e desfechos (infecções, óbitos).

O tipo de transplante foi categorizado em autólogo e alogênico, abrangendo singênico e haploidêntico.

#### 4.9 **Análises estatísticas**

A análise e organização de dados, confecção de tabelas e elaboração dos resultados foi feita a partir dos programas Microsoft Excel, SPSS 14.0 e Graph Prism 5.0. Os gráficos foram construídos em percentual, medida de tendência central ou valores mínimos e máximos, O qui-quadrado foi utilizado como teste estatístico para verificação de proporções. Foram admitidos como nível de significância e intervalo de confiança respectivamente 5% e 95%. Avaliou-se os dados em distribuição gaussiana e correlacionados a partir dos testes de Spearman ou Pearson. Os valores de p admitidos como significantes serão os menores que 0,05.

#### 4.10 **Considerações éticas**

Este projeto faz parte de um trabalho maior que está sendo realizado em parceria com o Hospital São Rafael desde 2017 e, portanto, já foi aprovado pelo comitê de ética profissional, sob o número CAAE: 95933618.8.0000.5033

## 5 RESULTADOS

Foram analisados 308 prontuários do Hospital São Rafael entre julho de 2011 a julho de 2018 de pacientes que foram submetidos a TCTH, dos quais 161 eram do sexo masculino (52,3%) e 147 do sexo feminino (47,7%), a idade média dos pacientes foi de 48 anos. Foram registrados 21 casos de DECH e 174 casos de Neutropenia nesses pacientes. Além disso, foram observados um total de 125 casos de infecções confirmadas nesse grupo de pacientes. O número de óbitos durante o acompanhamento foi de 59.

As quantidades de cada patologias de base que levou os pacientes a serem submetidos ao transplante e os tipos de TCTH realizados estão descritos na Tabela 01.



**Tabela 01 - Perfil dos Pacientes submetidos a TCTH (n=308)**

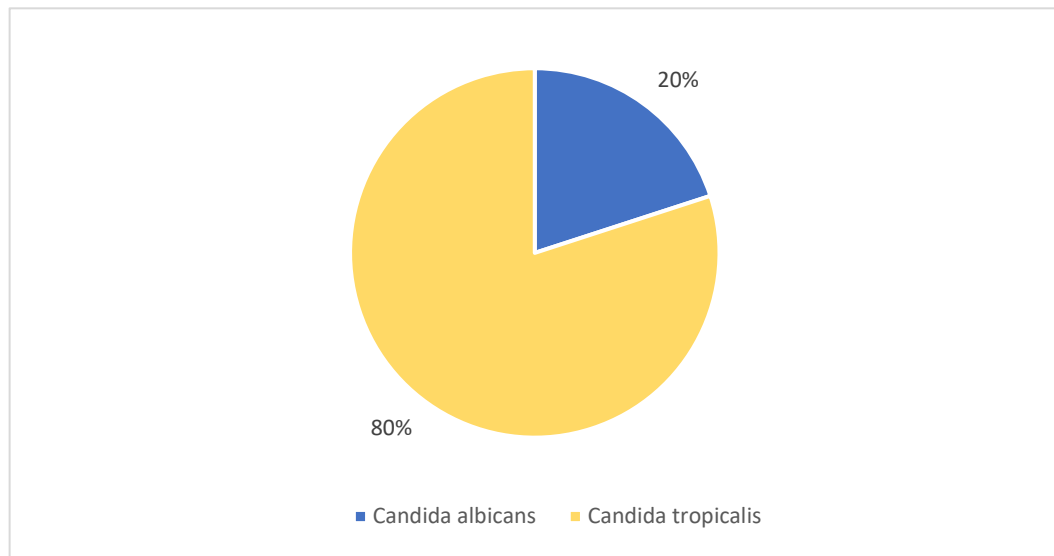
| <b>Características dos pacientes</b> | <b>n</b> | <b>(%)</b> |
|--------------------------------------|----------|------------|
| Idade média (anos)                   | 48       | -          |
| <b>Sexo</b>                          |          |            |
| Masculino                            | 161      | 52,2%      |
| Feminino                             | 147      | 47,8%      |
| <b>Patologia de base</b>             |          |            |
| Anemia Aplásica                      | 1        | 0,3%       |
| Aplasia Medular                      | 1        | 0,3%       |
| Linfoma Hodgkin                      | 41       | 13,3%      |
| Leucemia Linfoide Aguda              | 17       | 5,5%       |
| Leucemia Linfoide Crônica            | 3        | 1%         |
| Leucemia Mieloide Aguda              | 24       | 7,8%       |
| Leucemia Mieloide Crônica            | 2        | 0,6%       |
| Linfoma Não-Hodgkin                  | 70       | 22,7%      |
| Mieloma Múltiplo                     | 145      | 47%        |
| Síndrome Mielodisplásica             | 4        | 1,3%       |
| <b>Tipo de TCTH</b>                  |          |            |
| Alogênico aparentado                 | 20       | 15,4%      |
| Alogênico Sisgenico                  | 1        | 0,3%       |
| Autólogo                             | 251      | 81,5%      |
| Haploidentico                        | 36       | 11,7%      |
| Casos de DECH*                       | 21       | 6,8%       |
| Casos de Neutropenia                 | 174      | 56,5%      |
| Número de infecções gerais           | 125      | 40,6%      |
| Número de Óbitos                     | 59       | 19,2%      |

\*Doença do Enxerto contra Hospedeiro

Fonte: Elaboração própria (2023)

Dentre os 308 pacientes acompanhados, 5 desenvolveram infecções fúngicas (1,6%), das quais ocorreram 04 casos de *Candida tropicalis* (80%) e 01 caso de *Candida albicans* (20%) (Gráfico 1). Não foram encontradas outras espécies ou gêneros de fungos nos dados obtidos através dos prontuários observados.

**Gráfico 01** – Espécies causadoras infecções fúngicas em pacientes que realizaram TCTH no hospital São Rafael entre julho de 2011 a julho de 2018 (n=5).



Fonte: Elaboração própria (2023)

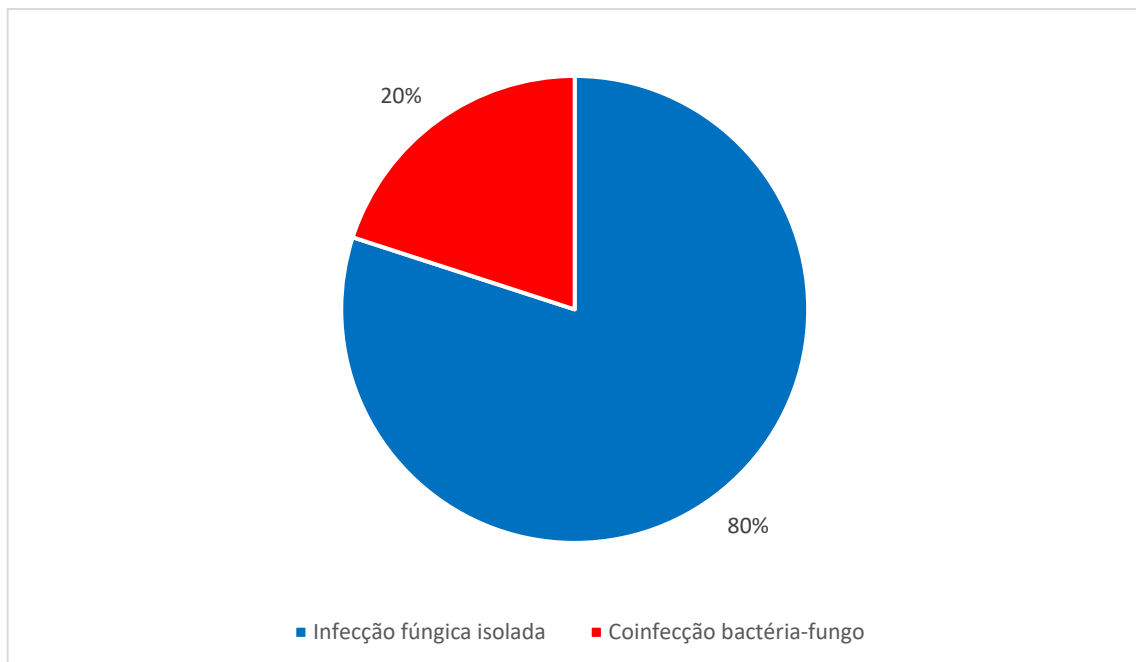
Dos casos de infecções por *Candida tropicalis*, 02 pacientes eram do sexo masculino (50%) e 02 eram do sexo feminino (50%); já o paciente que desenvolveu infecção por *Candida albicans* era do sexo masculino (Tabela 2). Quanto a faixa etária, a média das idades dos pacientes que desenvolveram infecções fúngicas foi de 53 anos.

**Tabela 02** – Número de infecções fúngicas por sexo (n=5)

| Infecções Fúngicas identificadas | Gênero          |     |                |    |
|----------------------------------|-----------------|-----|----------------|----|
|                                  | Masculino (n=3) |     | Feminino (n=2) |    |
|                                  | n               | %   | N              | %  |
| <i>Candida tropicalis</i>        | 2               | 50  | 2              | 50 |
| <i>Candida albicans</i>          | 1               | 100 | -              | -  |

Fonte: Elaboração própria (2023)

Foram encontrados 02 resultados apresentando coinfeção entre bactérias e fungos (40% dos pacientes infectados por fungos em geral) (Gráfico 2). Um desses pacientes desenvolveu infecção por *Candida albicans* concomitante com *E. coli*, *Enterococcus faecali* e *Stenotrophomonas malthophilia*; enquanto o outro paciente desenvolveu infecção por *Candida tropicalis* concomitante com *Klebsiella pneumoniae*. Não houve casos de coinfeção fungo-fungo na análise das culturas.

**Gráfico 02** – Casos de coinfeção em pacientes com infecção fúngica

Fonte: Elaboração própria (2023)

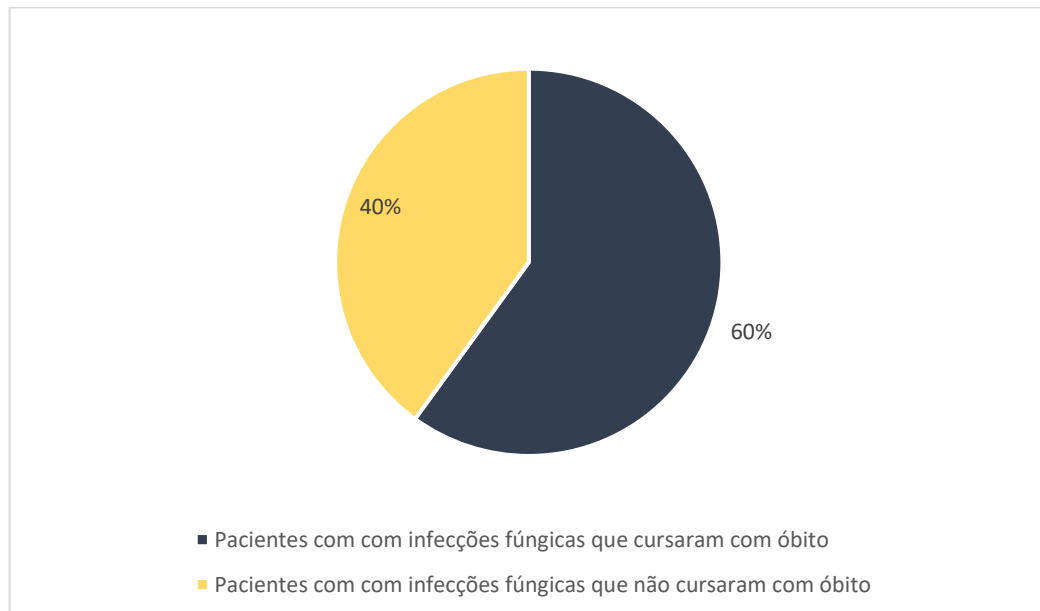
Dentre estes pacientes acometidos por infecções fúngicas, foram encontrados 03 desfechos de óbito (60% do total de pacientes acometidos por infecções fúngicas) (Gráfico 02), dos quais 02 referentes à *Candida tropicalis* e o terceiro referente à infecção por *Candida albicans*. Também foram encontrados 04 (80%) casos de Neutropenia nas infecções fúngicas em geral (Tabela 2). Não foram encontrados casos de DECH dentre os pacientes que desenvolveram infecções fúngicas.

**Tabela 03** – Desfechos por espécie de Candida (n=5)

| Infecções Fúngicas identificadas | Desfecho    |    |                   |    |
|----------------------------------|-------------|----|-------------------|----|
|                                  | Óbito (n=5) |    | Neutropenia (n=5) |    |
|                                  | n           | %  | n                 | %  |
| <i>Candida tropicalis</i>        | 2           | 40 | 3                 | 60 |
| <i>Candida albicans</i>          | 1           | 20 | 1                 | 20 |
| Total                            | 3           | 60 | 4                 | 80 |

Fonte: Elaboração própria (2023)

**Gráfico 02** – Letalidade por infecções fúngicas em pacientes que realizaram TCTH no hospital São Rafael entre julho de 2011 a julho de 2018 (n=5).



Fonte: Elaboração própria (2023)

## 6 DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos, observa-se uma taxa de infecção fúngica de 1,6% nos pacientes submetidos ao TCTH, sendo encontrados apenas o *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, das quais a mais frequente foi a *Candida tropicalis*. Não houve diferença na distribuição das infecções quanto ao sexo.

Dentre os pacientes do estudo, observou-se uma taxa de mortalidade por essas infecções de 60%, sendo 40% decorrente da *Candida tropicalis* e 20% decorrente da *Candida albicans*.

A taxa de infecções fúngicas (IF) de 1,6% encontrada na população do estudo está próxima às taxas encontradas por Nucci et al. (2013) (1,5% a 7,4%) e por Pagano et al. (2007) (1,1% a 7,4%). Um estudo multicêntrico feito por Vu et al.<sup>10</sup> na Suíça, também demonstrou uma taxa de infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplantes halogênicos de 3,5%<sup>10</sup>. Estes dados obtidos em outros estudos multicêntricos revelam que os resultados encontrados estão próximos à realidade da epidemiologia mundial de pacientes pós TCTH.

Sobre a mortalidade por IF, Neofytos et al.<sup>11</sup> encontrou uma taxa de mortalidade em infecções por *Candida* de aproximadamente 49%. Infecções por outras espécies de fungo também foram encontradas nesse estudo, como *Aspergillus* com uma mortalidade de 35,5 e *Zygomycosis* com mortalidade de 64,3%<sup>11</sup>. Kontoyiannis et al.<sup>12</sup>, em um estudo multicêntrico, também demonstrou uma elevada taxa de letalidade em infecções por cândida, de aproximadamente 66,4%<sup>12</sup>.

Embora a incidência das infecções por fungo e mortalidade encontrados estejam parecidos com os resultados destes outros pesquisadores, as espécies envolvidas nestas infecções não apresentam um perfil similar. No estudo feito por Pagano et al.<sup>4</sup>, foram encontrados altas taxas de infecções por *Aspergillus*, cerca de 71% das infecções fúngicas, e a taxa de infecção por *Candida* (IC) foi de cerca de 29%<sup>4</sup>. Nos estudos multicêntricos mencionados anteriormente, demonstraram respectivamente 59,2% e 43% de ocorrência de *aspergillus* dentre as IF e cerca de 24,8% e 28% de infecções por *Candida* dentre os casos de IF<sup>11,12</sup>. Já Sun et al.<sup>13</sup>, em um estudo multicêntrico na China, demonstrou uma mortalidade por IF

comprovadas significativamente menor comprado aos outros estudos, com até 31,3% de mortalidade<sup>13</sup>.

No estudo de Nucci et al.<sup>7</sup> realizado em centros brasileiros, mostrou uma taxa de infecção por *Aspergillus* de 17% e IC de 19%, além de infecções por *Fusarium spp.* de cerca de 36% entre as IF. Além disso, foi mencionado que em 2 dos 8 centros que participaram desse estudo, não foi registrado nenhum caso de infecção por *Aspergillus*<sup>7</sup>. Esses dados mais próximos dos resultados encontrados no presente estudo, demonstram que o perfil de IF em centros brasileiros pode ser diferente dos perfis estrangeiros.

Essa diferença entre o perfil de espécies encontradas no presente estudo e no estudo de Nucci et al.<sup>7</sup> para os outros estudos mencionados<sup>4,11,12</sup>, pode estar associada às diferentes microbiotas locais de cada hospital, bem como à variação epidemiológica regional de espécies fúngicas patológicas.

Isso foi exemplificado no estudo de Bongomin et al.<sup>14</sup> o qual reuniu diversos dados e mostrou que a incidência estimada de IC no Brasil é de 14,9 por 100mil habitantes, enquanto em outros países como Portugal, Espanha, França, Alemanha e Canadá essa incidência varia entre 2,2 e 8,1 por 100 mil habitantes. Já para as IA, Bongomin et al. (2017) demonstrou uma incidência estimada de 4,5 por 100 mil habitantes para o Brasil, enquanto as incidências de Portugal, Espanha, França, Alemanha e Canadá variaram entre 1,6 e 5,1 por 100 mil habitantes<sup>14</sup>. Esses dados mostram uma incidência até muito maior de IC no Brasil, comparado com países desenvolvidos, enquanto a incidência de IA estar mais próxima do que foi observado em outros países.

Neste trabalho, a verossimilhança dos resultados obtidos pode não estar totalmente contemplada, pois, durante a coleta dos dados, restaram alguns prontuários incompletos ou inconclusivos sobre os agentes causadores de infecção. Desse modo, a taxa de IF encontrada pode ser um pouco maior do que foi apresentado, bem como pode haver alterações nas espécies de fungos listadas, nas incidências em relação ao total de IF de cada espécie e na mortalidade encontrada. Além disso, o n total de pacientes foi baixo, o que pode ter reduzido o poder do estudo e não permitiu a identificação de associações estatisticamente significativas.

Outro ponto que não pôde ser avaliado neste estudo e pode ser abordado melhor em pesquisas futuras é a presença de subespécies multirresistentes a drogas. Essas espécies de fungo (principalmente espécies de *Candida* não-*albicans*) estão se tornando uma importante causa de IF nosocomial e de mortalidade, apresentando taxas de letalidade de até 70%.<sup>15-18</sup>

## 7 CONCLUSÃO

A partir das análises apresentadas neste estudo, é possível observar a ocorrência de uma pequena quantidade de IF nos pacientes que receberam TCTH no hospital São Rafael. Essas infecções, no entanto, estão acompanhadas de uma alta letalidade nos pacientes envolvidos. Estes resultados corroboram com a literatura mundial vigente. Diferente do cenário global, as IC foram as únicas identificadas dentre os pacientes com IF, essa discrepância, no entanto, pode estar relacionada a fatores geográficos, diferenças entre floras hospitalares ou ao poder do estudo.

O presente trabalho pode contribuir, portanto, no entendimento da epidemiologia das IF nos pacientes submetidos a TCTH nos centros brasileiros, além de poder servir de alerta não só ao hospital onde a coleta foi realizada, mas também para outros hospitais que realizem TCTH, quanto a alta mortalidade envolvida quando esse perfil de paciente desenvolve IF. Nesse sentido, o estudo também pode abrir portas para se pensar em novas formas de prevenção e tratamento das IF baseados nos microrganismos específicos. Novas pesquisas com maior tamanho amostral e com capacidade de identificar resistência a drogas são recomendadas nessa área para continuar avançando no entendimento do perfil epidemiológico em pacientes submetidos a TCTH.



## 8 REFERÊNCIAS

1. Carroll D, St Clair DK. Hematopoietic stem cells: Normal versus malignant. Vol. 29, Antioxidants and Redox Signaling. Mary Ann Liebert Inc.; 2018. p. 1612–32.
2. Azevedo W, Cecília M, Ribeiro C. FONTES DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS PARA TRANSPLANTES. Belo Horizonte; 2000.
3. Allison TL. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. Vol. 51, Nursing Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 107–20.
4. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: Results of the SEIFEM B-2004 study - Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(9):1161–70.
5. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: The 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Vol. 52, Bone Marrow Transplantation. Nature Publishing Group; 2017. p. 811–7.
6. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant*. 8 de agosto de 2015;50(8):1037–56.
7. Nucci M, Garnica M, Gloria AB, Lehugeur DS, Dias VCH, Palma LC, et al. Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(8):745–51.
8. Proença S de FFS, Machado CM, Coelho R de CFP, Sarquis LMM, Guimarães PRB, Kalinke LP. Quality of life of patients with graft-versus-host disease (GvHD) post-hematopoietic stem cell transplantation. *Revista da Escola de Enfermagem*. 2016;50(6):951–8.
9. Moreno DF, Cid J. Enfermedad del injerto contra el receptor. Vol. 152, *Medicina clinica*. NLM (Medline); 2019. p. 22–8.
10. Vu DL, Dayer JA, Masouridi-Levrat S, Combescure C, Boely E, Khanna N, et al. Microbiologically documented infections after adult allogeneic hematopoietic cell transplantation: A 5-year analysis within the Swiss Transplant Cohort study. *Transplant Infectious Disease*. 2020;22(4):1–12.
11. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: Analysis of multicenter prospective antifungal therapy (PATH) alliance registry. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(3):265–73.
12. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET) database. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(8):1091–100.

13. Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu L, Huang H, et al. Epidemiology, Management, and Outcome of Invasive Fungal Disease in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation in China: A Multicenter Prospective Observational Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(6):1117–26.
14. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *Journal of Fungi*. 2017;3(4).
15. Colombo AL, Júnior JNDA, Guinea J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(6):528–38.
16. Lima R, Ribeiro FC, Colombo AL, de Almeida JN. The emerging threat antifungal-resistant *Candida tropicalis* in humans, animals, and environment. *Frontiers in Fungal Biology*. 2022;3(August):1–11.
17. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Abbasi AF, Prakash S, Mangat J, et al. *Candida auris*: An Overview of the Emerging Drug-Resistant Fungal Infection. *Infect Chemother*. 2022;54(2):236–46.
18. Chakrabarti A, Singh S. Multidrug-resistant *Candida auris*: an epidemiological review. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]*. 2020;18(6):551–62. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1750368>

## 9 ANEXOS

### 9.1 Termo de compromisso de orientação



Prezado Professor/a

A Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública vem fomentando estratégias para incentivar os alunos do Curso Médico na prática em pesquisa através da sua aproximação com a produção científica em saúde. Portanto, no encerramento do ciclo básico do curso médico o/a aluno/a elabora, com a orientação de um/a Professor/a, o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) que após aprovação o credenciará a cursar o internato no nono semestre do curso de medicina.

Objetivando subsidiar o/a aluno na escolha do tema, condução e desenvolvimento deste trabalho monográfico, vimos através deste, celebrar um termo de compromisso de orientação ao aluno/a, quando o orientador/a se compromete a:

- 1 – Preencher e assinar o Termo de Compromisso de Orientação, em anexo.
- 2 – Agendar orientações à distância nesse período de pandemia pelo novo Coronavírus, vez que as presenciais devem ser suspensas. As orientações poderão ser por videoconferência através do Zoom, *Google meet* e outros. Também pode ser utilizada a comunicação via e-mail, watsapp, ou outro meio virtual, de acordo com as necessidades e disponibilidade do orientador/a e do orientando/a.
- 3 – Agendar na fase inicial de elaboração do TCC, pelo menos uma sessão de orientação ao mês, e na fase de finalização sessões semanais.
- 4 – Estar presente na apresentação do TCC do seu orientando/a, que ocorrerá em data a ser divulgada. Em decorrência da pandemia, a apresentação poderá ser de forma remota por vídeo conferência pelo Zoom.
- 4 – Entrar em contato com a Supervisão Pedagógica da EBMSP ([tccmedicina@bahiana.edu.br](mailto:tccmedicina@bahiana.edu.br)) a qualquer momento que perceber dificuldades na condução da orientação, para que sejam adotadas as providências cabíveis.

Atenciosamente,

Salvador, 14 de novembro de 2022


Comissão de TCC



**TERMO DE COMPROMISSO DE ORIENTAÇÃO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE  
CURSO**

Eu, Marcus Vinícius Alves Lima me comprometo a orientar o/a aluno/a Gileno Falcon Carvalho durante a elaboração do seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: OCORRÊNCIA DE INFECÇÕES FÚNGICAS PÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM UM HOSPITAL DE SALVADOR

Salvador, 14 de novembro de 2022

  
\_\_\_\_\_  
Professor/a Orientador/a