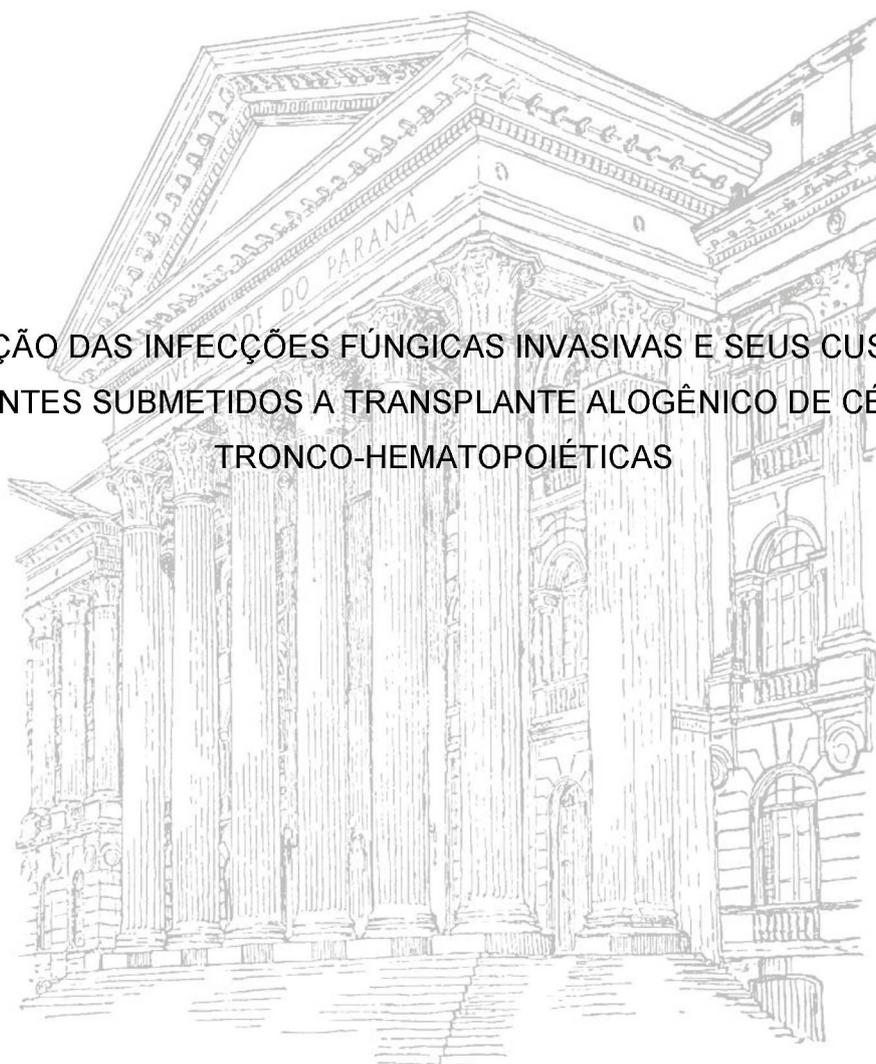


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA LUIZA DRECHSEL FÁVERO

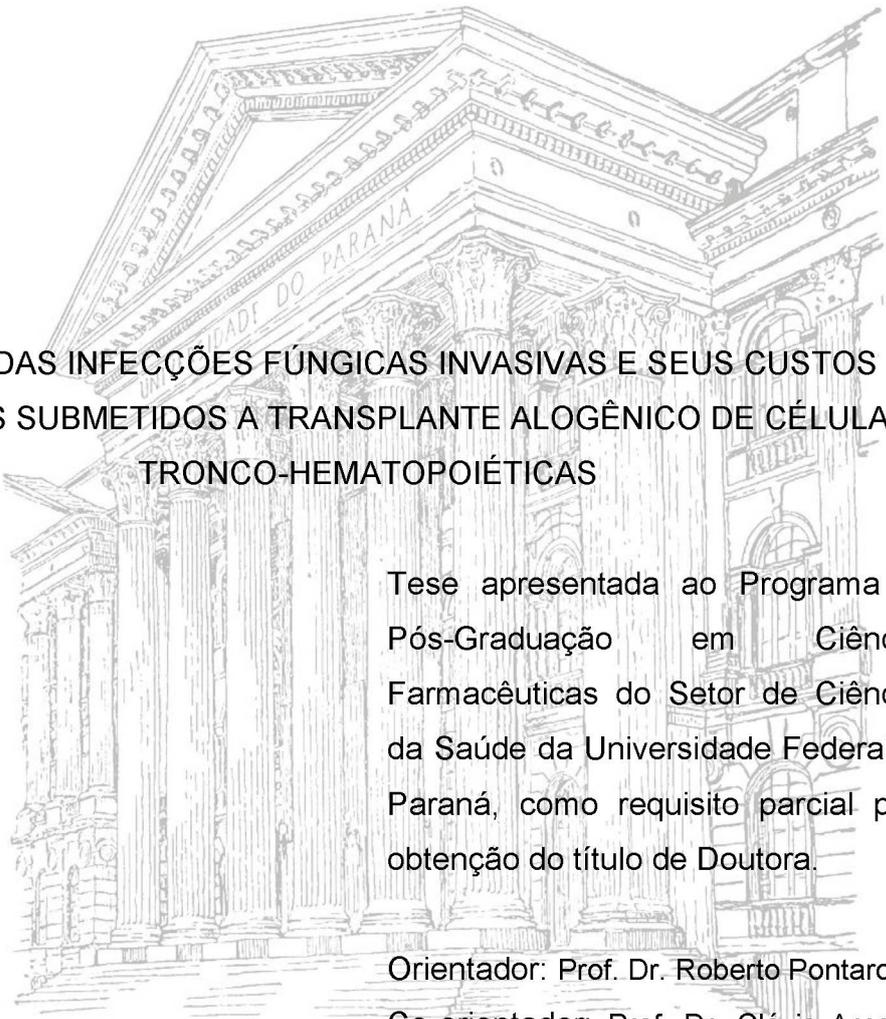
AVALIAÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS E SEUS CUSTOS EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS
TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS



CURITIBA

2018

MARIA LUIZA DRECHSEL FÁVERO



AVALIAÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS E SEUS CUSTOS EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS
TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Co-orientador: Prof. Dr. Clóvis Arns da Cunha

CURITIBA

2018

Fávero, Maria Luiza Drechsel

Avaliação das infecções fúngicas invasivas e seus custos em pacientes submetidos a Transplante Alogênico de Células Tronco-Hematopoiéticas / Maria Luiza Drechsel Fávero – Curitiba, 2018. 141 f. : il. (algumas color.) ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador: Professor Dr. Clóvis Ams da Cunha

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

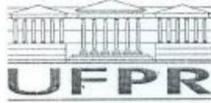
Inclui bibliografia

1. Infecções fúngicas invasivas. 2. Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas. 3. Custos da doença. 4. Análise estatística. I. Pontarolo, Roberto. II. Cunha, Clóvis Ams. III. Universidade Federal do Paraná.

IV. Título.

CDD 615.1

Maria da Conceição Kury da Silva – CRB – 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **MARIA LUIZA DRECHSEL FÁVERO** intitulada: **AValiação DAS INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS E SEUS CUSTOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS TRONCO-HEMPOIÉTICAS**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação no rito de defesa. A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 09 de Março de 2018.


ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora


FABIO DE ARAUJO MOTTA
Avaliador Externo


CASSIANO JANUÁRIO CORRÊA
Avaliador Interno


CLOVIS ARNS DA CUNHA
Avaliador Externo


MARISOL DOMÍNGUEZ MUÑO
Avaliador Externo


ASTRID WIENS SOUZA
Avaliador Externo

AGRADECIMENTOS

Agradeço infinitamente a Deus, por estar sempre presente ao meu lado e por ter me guiado em mais essa conquista.

À UFPR e ao Departamento de Farmácia pela oportunidade de realizar o doutorado e por permitir o meu afastamento quando este foi necessário.

Ao Complexo Hospital de Clínicas da UFPR e ao Serviço de Transplante de Medula Óssea, pela oportunidade concedida para a realização deste trabalho.

Aos pacientes do Serviço de Transplante de Medula Óssea, aos quais serei eternamente grata por terem sido fonte de dados para esta pesquisa. Que Deus os guarde e abençoe sempre.

Ao professor Dr. Roberto Pontarolo, por ter sido um grande amigo e mestre, pela parceria, exemplos e ensinamentos em todos esses anos. A sua capacidade de ajudar a todos e dedicação à UFPR me fazem crer que é possível transformar a vida das pessoas através do ensino.

Ao Dr. Clóvis Arns da Cunha, meu co-orientador, por ter me convidado e acreditado na minha capacidade de realizar esta pesquisa e também pela dedicação de tantas horas do seu tempo para discutir caso a caso os pacientes envolvidos, pelo seu exemplo de dedicação e competência profissional. Minha admiração por você vai além do profissional incrível mas também e principalmente por ser este ser humano maravilhoso que tenho a honra de conhecer.

Ao colaborador Prof. Dr^o Fernando Fernandez-Llimós, pelos seus ensinamentos e por toda ajuda na conclusão deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Marisol Dominguez, chefe do laboratório de Micologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná pelo apoio e orientação.

Ao Prof. Dr. Fábio de Araújo Motta, à Prof^a. Dr^a. Marisol Dominguez Muro, à Prof^a. Dr^a. Astrid Weins Souza, o Prof. Dr. Cassiano Januário Correr, à Dr^a Inajara Rotta, pela prontidão em participar das bancas de qualificação e na defesa da tese e pelas contribuições e apoio no desenvolvimento deste estudo.

À MsC.Fernanda Stumpf Tonin, à Dr^a. Helena Hiemisch Lobo Borba e Neusa Munhoz, amigas especiais, sempre prestativas e atenciosas, por toda a colaboração nas atividades estatísticas e correções do trabalho e no levantamento dos custos.

A tantos outros que direta ou indiretamente colaboraram para realização deste estudo, aqui não citados, porém não esquecidos.

Aos meus pais Eduardo e Elisabeth por estarem, sempre presentes, pelo apoio, carinho, compreensão e pela base que sempre me deram desde o dia em que nasci.

Aos meus irmãos, Dagoberto, Eduardo, Gilberto, Lotário (*in memorium*), Graciela e Sueli (*in memorium*), o meu obrigada, pelo apoio e incentivo que sempre me prestaram, mesmo à distância, e por sempre torcerem por mim. Dagoberto, obrigada por corrigir toda a minha tese e pela preocupação. Graciela, obrigada por me incentivar, estar junto e torcer muito por mim nos meus momentos de desespero! Sueli, você me faz muita falta!!!

À todos da minha família, pelos valores e exemplos transmitidos, que fizeram com que eu me tornasse o que sou.

Ao meu marido, Adalberto, pela presença constante na minha vida, pela partilha, constante motivação, incentivo e força, pela compreensão e paciência que foram fundamentais.

Ao meu amado e desejado filho Vinícius, razão de ser da minha vida e para quem eu dedico todos os frutos desta minha conquista.

RESUMO

Antecedentes: As infecções fúngicas invasivas (IFI) são uma causa significativa de morbi/mortalidade em pacientes de alto risco, imunocomprometidos e neutropênicos, sendo infecções oportunistas nos pacientes submetidos a Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas (TCTH). As taxas de mortalidade relativas às IFI são altamente variáveis (2,8 a 70%), dependendo em parte do patógeno e das comorbidades subjacentes. A profilaxia não seletiva tem levantado preocupações sobre o tratamento da IFI e seus custos, porque o número de pacientes elegíveis é elevado e a sua duração é potencialmente longa. A gestão e prevenção das IFI representam custos substanciais para os sistemas de saúde. **Objetivo:** Realizar uma Análise de Custo da doença de IFI em pacientes de alto risco submetidos a TCTH alogênico no Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, não controlado, com pacientes internados no STMO do CHC-UFPR e submetidos a TCTH alogênico no período de março de 2011 a agosto de 2012, de ambos os sexos e de todas as idades. As informações foram obtidas a partir dos prontuários dos pacientes, das reuniões clínicas da equipe multiprofissional, do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) deste hospital, do seu Serviço de Planejamento e sua Unidade de Farmácia Hospitalar. Os dados demográficos dos pacientes, tempo de internamento, fatores de risco para as IFI e custos hospitalares, foram compilados e comparados com um grupo controle de pacientes com as mesmas especificações, porém sem apresentarem a doença. A IFI foi diagnosticada de acordo com os critérios revisados por *European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group* (EORTC / MSG). A avaliação econômica foi realizada sob perspectiva do CHC-UFPR. Para o cálculo dos custos da doença, foram considerados os custos diretos médicos. Os testes de diagnóstico e monitoramento padrão incluíram tomografia computadorizada, teste de galactomanana e culturas diversas. **Resultados:** Um total de 117 pacientes foram submetidos a um TCTH alogênico no período considerado. Desses, vinte e seis pacientes (20,97%) foram diagnosticados com IFI. A taxa de óbito desses pacientes foi de 80,8%. Os pacientes com IFI permaneceram internados no hospital por um período maior (mediana de 59 dias [17 – 298 dias] $p=0,019$) em relação ao grupo de pacientes que não teve IFI (mediana de 39 dias [29 – 93 dias]). Os gastos com diárias hospitalares e a farmácia correspondem à maior porcentagem dos custos totais (57,57 % $p<0,05$ e 37,33% $p<0,05$, respectivamente) e a média dos custos totais do grupo de estudo foi 148,52% maior que do grupo controle. **Conclusões:** Os resultados indicam que as IFI têm impacto significativo nos custos do tratamento de pacientes de alto risco, sendo a causa principal de óbitos entre o grupo estudado. Considerando que as IFI são de difícil diagnóstico, aumentam os riscos de morte, os custos do tratamento e o tempo de internação, isto justifica o uso de profilaxia não seletiva. Outro elemento a favor da profilaxia é a redução de riscos para o paciente além do custo poder ser menor que o do tratamento da IFI.

Palavras – chaves: Infecções fúngicas invasivas, Custo da doença, Custos hospitalares, Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas.

ABSTRACT

Background: Opportunistic invasive fungal diseases are a significant cause of morbidity and mortality in high-risk, immunocompromised, and neutropenic patients. Invasive fungal infections (IFI) are usually opportunistic infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Mortality rates for IFI are highly variable, ranging from 2.8 to 70%, depending on the pathogen and the associated comorbidities. In this context, non-selective prophylaxis has raised concerns about IFI treatment and its costs, because the number of eligible patients is high and the duration of prophylaxis is potentially long. The management and prevention of IFI require substantial economic expenditures on health care. **Objective:** To perform a Cost of the diseases Analysis of IFI in high-risk patients submitted to HSCT at the Bone Marrow Transplantation Service (STMO) of the Hospital de Clínicas Complex from Federal University of Paraná (CHC-UFPR). **Methods:** It is a prospective, observational, uncontrolled, with patients admitted to the STMO of CHC-UFPR (Curitiba – Brasil), and submitted to allogenic HSCT in the period from March 2011 to August 2012, of both sexes and of all ages. The information was obtained from the patients' records, clinical meetings of the multiprofessional team, the local information system of this hospital, its Planning Service and its Hospital Pharmacy Unit. Patients demographics, length of hospital stay, risk factors for IFI and hospital costs were compiled and compared to a control group of patients with the same specifications, but without presenting the disease. IFI was diagnosed according to the revised *European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group* (EORTC / MSG) criteria. The economic evaluation was carried out under the perspective of the CHC-UFPR. For the calculation of the costs of the disease were considered the direct medical costs. Standard diagnostic and monitoring tests included were computed tomography, galactomannan (GMN), and blood culture. **Results:** A total of 117 patients were submitted to an allogeneic HSCT in this period. Of these, twenty-six patients (20.97%) were diagnosed with IFI. The death rate of these patients was 80,8%. Patients with IFI were hospitalized for a longer period (median of 59 days [17-298 days] $p=0,019$) than the group of patients who did not present the infections (median of 39 days [29-93 days]). Hospital rates and pharmacy accounted for the highest percentage of total costs (57,57%- $p<0,05$ and 37.33%- $p<0,05$ respectively) and the mean total cost of the study group was 148,52% higher than in the control group. **Conclusion:** The data presented reinforce that the IFI has a critical impact of treating in groups of patients at high risk for the infections, being the main cause of death among the group studied. Considering that the IFIs are difficult to diagnose, they increase the risks of death, the costs of treatment and the length of hospitalization, this justifies the use of non-selective prophylaxis. Another factor in favor of prophylaxis is the reduction of risks for the patient besides the cost may be lower than the treatment of the IFI.

Key-words: Invasive fungal diseases; Health costs; Hospital costs; Hematopoietic stem cell transplantation.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - TOMOGRAFIA DE TÓRAX DE PACIENTE ACOMETIDO POR ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA.....	30
FIGURA 2 - ÁRVORE DE DECISÃO UTILIZADA PARA ANÁLISE	94
FIGURA 3 - CÁLCULO DA PROFILAXIA PARA IFI.....	97
FIGURA 4 - CUSTOS DA PROFILAXIA X EFICÁCIA DOS ANTIFÚNGICOS	98

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO ANTIFÚNGICO PARA AS IFI	24
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO	55
TABELA 3 – CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES EM GRUPOS	58
TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDOS AI PROVÁVEL E DO GRUPO CONTROLE	67
TABELA 5 – ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DO GRUPO DE ESTUDO AI E DO GRUPO CONTROLE	69
TABELA 6 - CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDOS AI E DO GRUPO CONTROLE	70
TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDOS 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE	71
TABELA 8 – ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DOS PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDOS 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE	74
TABELA 9 – CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE	75
TABELA 10 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDOS 5: IFI POR LEVEDURAS E DO GRUPO CONTROLE.....	76
TABELA 11 – ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DO GRUPO DE ESTUDO 5: IFI POR LEVEDURAS E DO GRUPO CONTROLE	78
TABELA 12 - CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDOS 5: IFI POR LEVEDURAS E DO GRUPO CONTROLE	79
TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDOS IFI TOTAIS E DO GRUPO CONTROLE	79
TABELA 14 - ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DOS PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO IFI E DO GRUPO CONTROLE	83
TABELA 15 – CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO IFI E DO GRUPO CONTROLE	84

TABELA 16 – CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO – SEM PROFILAXIA E COM IFI POR FUNGO FILAMENTOSO VERSUS GRUPO CONTROLE SEM PROFILAXIA	93
TABELA 17 - REAÇÕES ADVERSAS E TOXICIDADE DOS ANTIFÚNGICOS	99

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- ABCD - Anfotericina B dispersão coloidal
- ABLCL - Anfotericina B complexo lipídico
- AI - Aspergilose Invasiva
- AMB - Anfotericina B desoxicolato
- ANTI-TNF - Anti-fator de necrose tumoral
- API - Aspergilose pulmonar invasiva
- ATS - Avaliação de Tecnologias em Saúde
- CHC - Complexo Hospital de Clínicas
- CMV - Citomegalovírus
- CVC - Cateter venoso central
- D-AMB - Desoxicolato de anfotericina B
- DECH - Doença do enxerto contra o hospedeiro
- DP - Desvio Padrão
- EBMT - *European Group for Blood and Marrow Transplantation*
- EBV - Vírus Epstein-Barr
- ELISA - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* / Ensaio imunoenzimático
- EORTC /MSG - *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
/ Mycoses Study Group
- EUA - Estados Unidos da América
- FDA - *Food and Drug Administration*
- GCSF - *Granulocyte colony stimulating factor*
- GM-CSF - *Granulocyte - macrophage colony stimulating factor*
- GMN - Galactomanana
- HEPA - *High Efficiency Particulate Air*
- HHV6 - Vírus do Herpes Humano
- HIV/AIDS - *Human Immunodeficiency Virus* / Síndrome da Imunodeficiência
adquirida
- HLA - *Human Leukocyte Antigen*
- HSV - Vírus do Herpes Simples
- IDSA - Infectious Diseases Society of America
- IFD - Infecção fúngica disseminada

IFI – Infecção Fúngica Invasiva
IRA - Insuficiência renal aguda
ITU - Infecção do Trato Urinário
L-AMB- Anfotericina dispersão coloidal
LBA - Lavado Bronco-Alveolar
LCR - Líquido céfalo-raquidiano
L-FAB- Anfotericina B Lipossomal
LMA - Leucemia Mielóide Aguda
MDS - Síndrome mielodisplásica
MIC - Concentração Mínima Inibitória
MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina
PCR – Reação em cadeia da polimerase
RSV - Vírus Sincicial Respiratório
SARA - Síndrome da angústia respiratória aguda
SEPLAN - Serviço de Planejamento
SESUP - Setor de suprimentos
SIH - Sistema de Informações Hospitalares
SMD - Síndrome mielodisplásica
STMO - Serviço de Transplante de Medula Óssea
SUS – Sistema Único de Saúde
TAC - Tomografia Axial Computadorizada
TCTH - Transplante de Células Tronco-Hematopoiéticas
TCTSP - Transplante de células tronco de sangue periférico
TMO – Transplante de Medula Óssea
TSCU - Transplante de sangue de cordão umbilical
UFPR – Universidade Federal do Paraná
UTI – Unidade de Terapia Intensiva
VM - Ventilação Motora
VNI - Ventilação não invasiva
VPN - Valor preditivo negativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS	15
2.1.1 Regime de condicionamento	15
2.1.2 Complicações infecciosas pós-transplante	16
2.1.3 Doença do enxerto contra o hospedeiro	16
2.2 INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS	17
2.2.1 Fatores de risco	18
2.2.2 Incidência e taxas de morbidade e mortalidade	18
2.2.3 Estratégias de diagnóstico	19
2.2.4 Manifestações clínicas	21
2.2.5 Profilaxia	21
2.2.6 Tratamento	23
2.2.7 Prognóstico	25
2.3 ANTIFÚNGICOS	25
2.4 ASPERGILOSE	28
2.5 FUSARIOSE	32
2.6 CANDIDÍASES	34
2.7 ECONOMIA DA SAÚDE	36
2.7.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde	37
2.7.2 Farmacoeconomia	37
2.7.3 Análise de Custo da Doença	39

2.7.4 Custos	40
2.7.5 Perspectiva do Estudo.....	41
2.7.6 Bases epidemiológicas dos estudos.	42
2.7.7 Árvore de Decisão.....	43
3 JUSTIFICATIVA.....	44
4 OBJETIVOS	46
4.1 Objetivo Geral	46
4.2 Objetivos específicos	46
5 METODOLOGIA	47
5.1 Delineamento	47
5.2 Cenário	47
5.3 Definições.....	48
5.4 Amostra	49
5.5 Coleta de dados	50
5.5.1 Coleta de dados para o estudo epidemiológico descritivo	50
5.5.2 Coleta de dados para análise de Custo da Doença IFI	51
5.5.3 Critérios de Pareamento	52
5.6 Análises estatísticas.....	53
5.7 Aspectos éticos	54
6 RESULTADOS.....	54
6.1 Resultados Clínicos e Epidemiológicos.....	54
6.2 Resultados Econômicos.....	65
6.2.1 Comparação Grupo de estudos AI x Grupo controle.....	66
6.2.2 Comparação Grupo de estudos 4OFF x Grupo controle.....	71

6.2.3 Comparação Grupo de estudos leveduras x Grupo controle.....	75
6.2.4 Comparação Grupo total de IFI x Grupo controle.....	79
7 DISCUSSÃO	85
8 CÁLCULO PARA A PROFILAXIA DAS IFI	99
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	100
11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	100
12 CONCLUSÕES	101
13 REFERÊNCIAS	103
14 APÊNDICES	111

1 INTRODUÇÃO

A infecção fúngica invasiva (IFI) é um grave problema para pacientes imunocomprometidos, especialmente aos submetidos a um transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) ou em quimioterapia intensiva para leucemia aguda. (1,2)

Os pacientes submetidos a TCTH alogênicos desenvolvem IFI com maior frequência do que os autólogos, uma vez que esses não fazem uso de medicamentos imunossupressores para evitar a rejeição do enxerto. Esses medicamentos, apesar de evitarem a rejeição, o que aumenta a sobrevivência do paciente, podem colocá-los em risco de contraírem infecções, sejam elas fúngicas, bacterianas ou virais.

As taxas de mortalidade causadas pelas IFI variam dependendo do patógeno, da doença de base associada, por regiões, mas podem chegar a valores que vão de 2 a 70%. O diagnóstico e o tratamento tardio das IFI reduzem a perspectiva de sucesso da intervenção. (3)

Dentre os fungos de relevância médica, os oportunistas representam uma classe de grande importância na terapêutica. Entre os filamentosos, os principais representantes são o *Aspergillus sp.*, o *Fusarium sp.* e, dentre os leveduriformes, o gênero *Candida sp.*, seu principal representante. (4)

O diagnóstico precoce das IFI é de difícil realização e, muitas vezes, demorado. Entre as principais técnicas para o diagnóstico das IFI, estão disponíveis a tomografia de seios de face e tórax, culturas microbiológicas, exames histopatológicos e pesquisa de antígenos. (5)

Existem várias estratégias de intervenção que podem ser utilizadas no gerenciamento de uma IFI, como profilaxia, tratamento preemptivo, tratamento empírico e tratamento curativo precoce. Novos agentes antifúngicos estão disponíveis tanto para profilaxia como para o tratamento, porém as taxas de morbi/mortalidade têm sido altas e representam um alto custo para os sistemas de saúde. (2)

Na alocação dos escassos recursos destinados à saúde e com o crescimento dos gastos por aumento da demanda de medicamentos e incorporação de tecnologias mais sofisticadas, deve-se buscar maneiras de aumentar a eficiência do sistema de saúde e otimizar os gastos. Diante desta

realidade, as avaliações econômicas devem identificar o impacto de um tratamento sobre o bem-estar da sociedade e os recursos escassos. Uma das ferramentas para realizar uma avaliação econômica é a Análise do Custo da Doença, que calcula o impacto econômico e social e os custos de determinada enfermidade durante um período de tempo. Essas informações são importantes para subsidiar as tomadas de decisão na alocação dos recursos de saúde. (6)

Conhecer o perfil das IFI e avaliar o seu custo da gestão e da prevenção é fundamental para uma tomada de decisão, pois as estratégias de profilaxia antifúngica e de tratamento precoce são fundamentais para a contenção do impacto das IFI.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS

O transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH) tem sido largamente utilizado como tratamento de escolha para doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas, podendo realizar o controle da doença ou ser utilizado como terapia curativa. Dentre as doenças, a aplasia de medula, as hemoglobinopatias, as leucemias agudas e crônicas, os linfomas e mielomas são as patologias consideradas principais para o uso desta abordagem. (7,8)

O TCTH pode ser classificado em três modalidades:

- 1) Transplante autólogo: as células progenitoras são retiradas do próprio paciente, sendo indicado para o tratamento de neoplasias malignas e autoimunes, quando os pacientes não apresentam evidência de infiltração na medula óssea. (9)
- 2) Transplante alogênico: o paciente recebe a medula óssea de um doador compatível, que é selecionado após a realização de exames de compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos (sistema HLA), podendo este doador ser aparentado ou não. Quanto maior a compatibilidade entre o doador e o receptor, menor é a chance de ocorrer rejeição e conseqüentemente a doença enxerto contra hospedeiro (DECH). (10)
- 3) Transplante singênico: ser o doador um irmão univitelíneo do paciente.

As células progenitoras hematopoiéticas podem ser obtidas a partir da própria medula óssea, do sangue periférico ou de um cordão umbilical.

2.1.1 REGIME DE CONDICIONAMENTO

Entende-se como condicionamento a utilização de drogas quimioterápicas associadas ou não à radioterapia, que são administradas ao paciente previamente ao TCTH alogênico. Pacientes submetidos a transplantes autólogos não recebem imunoterapia imunossupressora devido à ausência de risco de rejeição. O condicionamento tem como objetivo eliminar qualquer

clone maligno e ter um efeito imunossupressor no paciente, destruindo assim a sua medula óssea original para receber então a medula óssea do doador sem rejeitá-la. (8,11,12)

Nos transplantes alogênicos, quanto menor a compatibilidade entre o doador e o receptor, maior a terapia imunossupressora e conseqüentemente maior o risco de infecções oportunistas. Após o condicionamento, o paciente passa por um período de aplasia medular. Esta imunossupressão é dinâmica, estando associada à recuperação de cada parte da imunidade, acontecendo em tempos diferentes. (13)

A atenção à metodologia de transplante deu lugar à preocupação com as complicações pós-transplante (a exemplo da DECH e das infecciosas) que levaram ao aprimoramento do ambiente hospitalar, dos laboratórios de micologia, bacteriologia, virologia e genética, uso de antimicrobianos de amplo espectro, definição de protocolos de profilaxia e terapêutica. (13)

2.1.2 COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS PÓS-TRANSPLANTE

Os regimes de condicionamento utilizados para a realização do transplante de medula óssea (TMO) podem levar o paciente a um quadro grave de pancitopenia, com grande possibilidade de ocorrer infecção bacteriana, fúngica e viral. Visando tornar o TCTH um procedimento mais seguro, além do conhecimento das síndromes infecciosas, tem-se avançado nos métodos de diagnósticos e protocolos de prevenção e tratamento das infecções. (14,15)

2.1.3 DOENÇA DO ENXERTO CONTRA O HOSPEDEIRO

A DECH é uma síndrome clínica caracterizada por diarreia, perda de peso, icterícia e vermelhidão cutânea, sendo condição peculiar no TMO alogênico. Essas características clínicas podem ocorrer de maneira aguda, precocemente entre o 7º e o 14º dia, principalmente nos pacientes que não receberam profilaxia, ou mais comumente entre o 20º e 50º dia pós-transplante. Ela ocorre por causa de os linfócitos T contaminantes na amostra de medula óssea do doador proliferarem e se diferenciarem, reconhecendo o receptor como “não-eu”, com uma grande gama de mecanismos imunes

envolvidos e atacam as células de órgãos alvo, produzindo as características clínicas da DECH. (8,16)

O aspecto clínico mais importante dessa reação é a imunossupressão que pode ter consequências negativas, prejudicando a reconstituição imunológica, aumentando o aparecimento de complicações infecciosas. O relacionamento entre a DECH, as infecções oportunistas e a recuperação do sistema imune do paciente é um processo dinâmico, complexo e dependente do tempo. (8)

2.2 INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

As infecções fúngicas invasivas (IFI) oportunistas são uma causa significativa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos e neutropênicos, pois tem sua defesa imunológica gravemente comprometida. (1,2,17,18,19,20)

Os fungos *Candida sp* e *Aspergillus sp* são os mais conhecidos como causadores de infecções oportunistas, com uma mortalidade que pode variar de 20 a 54% para candidemia, podendo atingir 90% para a aspergilose invasiva. (21,22)

Historicamente, a candidíase invasiva foi a infecção fúngica mais comum em pacientes com leucemia até o uso da profilaxia com fluconazol, o que resultou em uma diminuição na sua incidência e na mudança de espécies mais susceptíveis (*Candida albicans* e *Candida tropicalis*) para as espécies mais resistentes (*Candida glabrata* e *Candida krusei*). Ocorreu ainda um aumento de infecções por fungos filamentosos, principalmente a AI, seguida da fusariose, mucormicose e outros. (23)

As estratégias de profilaxia antifúngica e de tratamento precoce são fundamentais para a contenção do impacto das IFI, pois, apesar dos recentes avanços nas técnicas, o diagnóstico precoce da doença ainda é uma barreira. (18,22,24)

2.2.1 FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de uma IFI em pacientes submetidos a TCTH incluem a idade, doença de base, tipo de transplante realizado, recepção de um transplante de um doador com HLA incompatível ou doador não aparentado, duração da neutropenia, uso de glicocorticóides, presença de tratamento da DECH e a presença de soropositividade para citomegalovírus (CMV). (1,4,25,26,27)

Para J. Barberán e colaboradores (2011), os fatores mais importantes para o desenvolvimento de IFI são o nível de depressão da imunidade celular e a intensidade e duração da neutropenia. De acordo com esses dois parâmetros, ele classifica os pacientes em três principais grupos de risco:

A) Alto risco: pacientes com neutropenia profunda (contagem absoluta de neutrófilos $<100 / \text{mm}^3$) e prolongada (> 14 dias) ou uma importante deficiência de imunidade celular como consequência de uma quimioterapia, radioterapia, presença de CMV, DECH ou tratamento com corticosteróides, agentes anti-TNF- α ou Alemtuzumab.

B) Risco médio: a duração da neutropenia de 7 a 14 dias inclui a esse grupo o TCTH alogênico com HLA compatível e leucemias agudas e síndromes mielodisplásicas durante quimioterapia de consolidação ou intensificação.

C) Baixo risco: caracteriza-se por neutropenia de menos de 7 dias como ocorre frequentemente em TCTH autólogo. (28)

2.2.2 INCIDÊNCIA E TAXAS DE MORBIDADE E MORTALIDADE

A partir da década de 1990, a incidência de IFI oportunistas tem aumentado em pacientes hospitalizados, principalmente entre receptores de transplante de células estaminais hematopoiéticas e manteve-se elevada. (23,24) Este aumento pode estar relacionado às terapias para evitar a rejeição e para a prevenção da DECH, transplantes incompatíveis ou exposições ambientais. (1)

Nucci et al (2010) avaliaram que o aumento da incidência das IFI oportunistas possa ser causada pela crescente população de pacientes imunodeprimidos, incluindo pacientes receptores de TCTH e transplante de

órgãos sólidos, neonatos prematuros, idosos, pacientes com AIDS ou recuperando-se de cirurgias de grande porte. (29)

As taxas de mortalidade relativas às IFI são altamente variáveis (2,8 a 70%), dependendo em parte das comorbidades subjacentes. (3) Ananda-Rajah et al (2011) reportam que as taxas de incidência de IFI são de 10 a 15% entre os pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) e receptores de TCTH. (30)

Para Menzin et al (2005), a taxa de mortalidade por IFI é de 20 a 40%, dependendo da população específica estudada. A mortalidade associada às IFI foi menor para os pacientes com TCTH autólogos e maior nos pacientes com TCTH alogênicos. (4)

Estas observações sugerem que a identificação dos fatores associados permite selecionar precocemente pacientes de risco para que abordagens de prevenção possam ser utilizadas com a finalidade de reduzir a gravidade da doença nestas populações. (1)

2.2.3 ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO

Não existe teste diagnóstico rápido e preciso que confirme a presença de IFI. É difícil o diagnóstico diferencial entre muitas infecções fúngicas e bacterianas. (31)

Como ferramentas de diagnóstico para as principais IFI, pode-se destacar: tomografia axial computadorizada (TAC) de tórax e seios de face, hemoculturas, culturas de sítios estéreis para infecção comprovada, histopatologia com exame direto de locais envolvidos, pesquisa dos antígenos galactomanana (GMN) e 1,3-β-D glucana são as mais comumente utilizadas. Os métodos de diagnóstico atuais são dificultados pelo tempo necessário para gerar resultados, quantidade de mão-de-obra e recursos necessários para fazer um diagnóstico e o nível de treinamento necessário para realizar testes. (5,17,25,32)

A TAC de tórax é uma ferramenta fundamental para sugerir o diagnóstico de IFI. (25,30) Um exemplo importante é a presença de nódulos com sinal do halo, que representam uma forte sugestão de aspergilose pulmonar invasiva (API), sendo que os achados anteriores inespecíficos

indicam API se forem somados a valores elevados de detecção do antígeno galactomanana no soro do paciente. (5)

As hemoculturas apresentam uma moderada sensibilidade para infecções hematogênicas com leveduras e fungos filamentosos com esporulação acidental, mas tem baixa sensibilidade para aspergiloses invasivas. Já culturas, manchas e histopatologia com exame direto dos locais envolvidos podem ser uma ferramenta diagnóstica importante, tendo como exemplo principal as lesões de pele da fusariose. (5)

A detecção dos antígenos GMN e 1,3- β -D glucana são particularmente úteis no diagnóstico das IFI, especialmente da Aspergilose invasiva (AI). A detecção de GMN positiva em pacientes neutropênicos permite o diagnóstico precoce e o tratamento dias antes das manifestações evidentes da AI, o que pode levar a uma melhoria dos resultados, (5,33)

A detecção do 1,3- β -D glucana é útil para a identificação de várias IFI, incluindo candidíases, aspergilose e fusariose, pois o β -D-glucana é um constituinte da parede celular de espécies de *Candida*, espécies de *Aspergillus*, *Pneumocystis jiroveci* e vários outros fungos. Os resultados verdadeiramente positivos não são específicos para candidíase invasiva, mas sugerem a possibilidade de uma infecção fúngica invasiva. A principal preocupação com a detecção de β -D-glucana é o potencial de baixa especificidade e falsa positividade, o que pode ser particularmente problemático nas populações de pacientes para as quais os diagnósticos de não-cultura seriam mais úteis. A especificidade do β -D-glucana pode ser melhorada pela exigência de resultados positivos consecutivos em vez de um único resultado, mas a falsa positividade continua sendo uma limitação significativa se os fatores listados acima forem comuns na população testada. Resultados persistentemente negativos têm um valor preditivo negativo (VPN) alto para IFI. (5,33)

Para a classificação de doença fúngica comprovada, é necessário o crescimento do fungo em culturas de sangue ou outros sítios estéreis em pacientes com sinais clínicos de infecção. A visualização de hifas em amostras de tecidos e o posterior crescimento do fungo a partir destas mesmas amostras comprova a infecção. Doença fúngica provável é considerada se houver o crescimento do fungo a partir de secreções das vias respiratórias superiores ou

inferiores em pacientes com sinais clínicos de infecção e com resultados positivos de biomarcadores como GMN e β -D glucana ou resultado de TAC alterados, mas sem confirmação histopatológica de invasão tecidual por fungos. (5)

2.2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas das IFI podem variar de acordo com o sítio da infecção, o patógeno envolvido e a intensidade da imunossupressão. A espécie *Aspergillus sp.* se caracteriza por apresentar uma angioinvasão com pneumonia e infarto de tecidos, enquanto as espécies de *Candida sp.* apresentam uma disseminação hematogênica com ou sem lesões metastáticas. Uma apresentação mista de disseminação hematogênica e angioinvasão pode ocorrer em infecções causadas por fungos com esporulação acidental, com capacidade de disseminação hematogênica por esporos de fungos, como acontece nas espécies de *Fusarium sp.* (5)

2.2.5 PROFILAXIA

A profilaxia é uma estratégia indicada para pacientes de alto risco para prevenir o desenvolvimento de IFI, principalmente pela limitação de diagnósticos confiáveis e a alta taxa de mortalidade associada. Um antifúngico ideal para a profilaxia deve apresentar uma potente atividade e espectro prolongado, estar disponível tanto por via oral como parenteral e ser bem tolerado. (25)

Devido a alto impacto e mortalidade das IFI, as diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América recomendam a profilaxia antifúngica para pacientes de alto risco, incluindo pacientes que foram submetidos a TCTH e pacientes com neutropenia a mais de 10 dias. O grupo dos antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol) e antifúngicos da classe das equinocandinas (micafungina, caspofungina e anidulafungina) são consideradas opções aceitáveis. (24,34,35)

Da mesma forma, as Diretrizes Europeias recomendam o uso de um antifúngico em profilaxia no TCTH durante a fase neutropênica precoce e na presença de DECH. (34,35)

O benefício claro da profilaxia antifúngica deve ser documentado em estudos clínicos randomizados de qualidade antes da adoção de protocolos de uso. As recomendações citadas foram baseadas em evidências fornecidas por um pequeno número de ensaios clínicos randomizados, combinando um medicamento sistêmico com outro como comparador ou com placebo, porém há poucas evidências sobre a eficácia relativa de todas as opções de tratamento disponíveis, com exceção das comparações com placebo ou agentes antifúngicos não sistêmicos. (25,34)

Os antifúngicos triazólicos fluconazol e itraconazol tiveram uma ampla utilização nos pacientes ao longo dos anos. No entanto, são limitados por seus espectros antifúngicos e, conseqüentemente, restringem o desenvolvimento de novas infecções. Triazólicos mais recentes, como voriconazol e posaconazol, exibem perfis farmacológicos favoráveis e espectros de atividade prolongada, porém são mais caros, dificultando a acessibilidade para o paciente e para o sistema de saúde. (24)

As principais opções de tratamento são: são o fluconazol, que não possui atividade contra fungos filamentosos, e os que a possuem como itraconazol, posaconazol e voriconazol. Segundo Ribeiro (2011), os azólicos ativos de amplo espectro (posaconazol e voriconazol) são mais efetivos do que o fluconazol como profilaxia antifúngica em pós-transplante de receptores de TCTH alogênicos. (23)

Existem vários estudos que indicam que a profilaxia antifúngica utilizada em pacientes submetidos a TCTH alogênicos apresenta melhorias significativas na maioria dos resultados, em relação à mortalidade relacionada a fungos. (20,24) Uma metanálise de rede conduzida por Zhao e colaboradores (2015) demonstrou a superioridade dos azólicos ativos contra fungos filamentosos sobre o fluconazol, sendo que o voriconazol foi o melhor na prevenção de IFI e o posaconazol reduziu significativamente o óbito dos pacientes, foi considerado rentável, mas não foi observada uma clara diferença na eficácia entre posaconazol e voriconazol. (24)

Em uma análise de custo-efetividade, Solano e colaboradores (2016) observaram que a profilaxia em pacientes imunocomprometidos com doenças malignas hematológicas provavelmente está associada a um potencial custo benefício, custo-eficácia e economia de custos favorável.(18)

Vehreschild *et al* (2010) realizaram um ensaio clínico randomizado sobre a efetividade clínica da profilaxia com posaconazol e encontraram que os pacientes apresentaram taxas de IFI significativamente menores, com um aumento na taxa de sobrevivência em comparação com o fluconazol ou itraconazol. Em conclusão, posaconazol passou a ser cada vez mais utilizado em profilaxias.(36) Embora a profilaxia com voriconazol não tenha sido testada em ensaios clínicos randomizados, este antifúngico é muito utilizado como profilático, principalmente devido à sua eficácia na AI. (5)

Como medidas não farmacológicas, a prevenção para reduzir a presença de conídios de fungos oportunistas na água e no ambiente, principalmente no ar, pode contribuir para reduzir o risco. Uma medida é a utilização de filtros de partículas aéreas de alta eficiência (HEPA) para reter partículas nos ambientes onde os pacientes se encontram. Em caso de reforma, construção ou demolição no ambiente hospitalar, cuidados especiais devem ser tomados. (5)

2.2.6 TRATAMENTO

A utilização do sintoma febre como o único critério para o início da terapia antifúngica tem sido amplamente debatido. A febre não é um sinal clínico específico para a IFI. (37) Para pacientes neutropênicos febris que não apresentam hemocultura positiva para infecções bacterianas, inicia-se o tratamento com terapia empírica antibacteriana. A adição de tratamento empírico para infecção fúngica deve ser considerada em caso de paciente de alto risco se a neutropenia febril permanecer após três dias e em caso de paciente de risco médio após cinco dias. (28,32)

As estratégias de tratamento farmacológico para IFI incluem terapias profiláticas, empíricas, preemptivas e terapêuticas. A profilaxia é o início precoce de terapia antifúngica antes de quaisquer sinais ou sintomas de infecção, indicada para pacientes de alto risco. Já a terapia empírica é a

intervenção precoce em pacientes de alto risco que apresentam febre ou neutropenia persistentes que não respondem à terapia antibiótica. A terapia preemptiva, ou também conhecida como terapia guiada, é a intervenção terapêutica em pacientes que apresentam evidência radiográfica ou a presença de biomarcadores fúngicos, enquanto o tratamento terapêutico é a terapia com um antifúngico apropriado quando há uma prova definitiva de um patógeno por cultura ou exame anatomopatológico (Tabela 1). À medida que a infecção progride, a perspectiva de tratamento com sucesso da mesma diminui. Por outro lado, quanto mais cedo a intervenção, maior a possibilidade de tratamento desnecessário. (2,25)

TABELA 1 – ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO ANTIFÚNGICO PARA AS IFI

TRATAMENTO	INDICAÇÕES
PROFILAXIA	Início da terapia antifúngica antes de qualquer sinal ou sintoma de infecção
TERAPIA EMPÍRICA	Pacientes de alto risco com febre / neutropenia apesar de receberem antibióticos de larga espectro
TERAPIA PREEMPTIVA	Pacientes com evidências radiográficas ou laboratoriais relatadas (TAC de tórax ou sinusal compatível com infecção fúngica e / ou biomarcador positivo)
TERAPIA DIRECIONADA	Tratamento quando há prova definitiva do patógeno e evidência de uma IFI provável ou provada

FONTE: BARBERÁN *et al* (2011) (28).

Tratamento preemptivo é definido como tratamento de pacientes que apresentam exames de imagem com evidências e resultados positivos para a determinação do antígeno galactomanana sugerindo doença fúngica. (37) No entanto, esse objetivo nem sempre é alcançado devido ao atraso na obtenção de resultados laboratoriais disponíveis, à relativamente baixa sensibilidade do antígeno GMN em algumas circunstâncias e a baixa especificidade das imagens radiológicas. (28)

A positividade do ensaio de galactomanana (GMN > 0,5 em dois ensaios consecutivos) e a presença de imagens em algum exame radiológico, mesmo na ausência de manifestações clínicas, podem ser os primeiros sinais de IFI e justificam considerar o início de tratamento antifúngico. (Terapia Preemptiva) (28)

O tratamento preemptivo ainda está sob investigação e não se tem ainda critérios estabelecidos para o início de agentes antifúngicos, mas já é considerado um método promissor para se evitar a terapêutica antifúngica desnecessária e reduzir custos médicos. (38)

O tempo de espera para o início da terapia antifúngica depende de protocolos locais. O risco de se iniciar tardiamente a terapia antifúngica pode levar a uma alta taxa de insucesso, porém o início precoce desta terapia pode resultar em um sobretratamento, com riscos de efeitos colaterais e aumento de custos. Essa decisão deve ser avaliada através de ensaios clínicos, que fornecerão firmes evidências para se permitir a escolha entre as duas situações.(32)

2.2.7 PROGNÓSTICOS

Apesar dos recentes avanços no diagnóstico e no tratamento das IFI, o prognóstico destas doenças não é bom, considerando que ocorre uma alta taxa de morbimortalidade. (39) Otimizar a intervenção terapêutica antifúngica e selecionar o agente ideal, assegurar uma exposição ao medicamento e duração do tratamento adequados e aplicar parâmetros objetivos para a avaliação dos resultados são medidas consideradas fundamentais. (5)

Uma vez diagnosticada a IFI, o tratamento antifúngico deve ser imediatamente iniciado e a quimioterapia deve ser atrasada até que a doença fúngica seja controlada, exceto em situações que requeiram uma intervenção antileucêmica urgente. (5)

2.3 ANTIFÚNGICOS

O tratamento antifúngico no paciente hematológico atingiu uma alta complexidade com o surgimento de novos antifúngicos e testes diagnósticos, resultando em diferentes estratégias terapêuticas. O antifúngico ideal deve possuir amplo espectro de atividade, ação fungicida ao invés de fungistática, estar disponível em formulações oral e parenteral, causar poucas interações medicamentosas, ser seguro em doses eficazes, ser custo-efetivo e estável à resistência. O desenvolvimento de um agente antifúngico é um desafio porque

há poucos alvos potenciais de ação que não sejam compartilhados pelo fungo e a espécie humana. Além disso, as dificuldades inerentes ao diagnóstico e identificação da espécie envolvida prejudicam o desenvolvimento de estudos populacionais adequados. (31,40)

Os antifúngicos disponíveis no mercado para a profilaxia e tratamento das IFI compreendem o grupo dos polienos, azólicos e equinocandinas. O polieno desoxicolato de anfotericina B tem sido utilizado há muitos anos para o tratamento das IFI por seu amplo espectro de ação e seu baixo custo de aquisição. Entretanto, no tratamento que se inicia com esse antifúngico, o custo final é substancialmente aumentado por custos de prevenção e tratamento de eventos adversos, em particular em função da toxicidade renal. Muitas vezes ocorre a necessidade de troca por outros antifúngicos, em razão da toxicidade ou falta de eficácia. O uso do desoxicolato de anfotericina B deve ser reservado a ambientes de recursos limitados, em que não haja agentes alternativos. Em virtude da escassez de recursos em hospitais públicos, muitas vezes a anfotericina lipossomal, por ser de maior valor econômico, não está disponível, mantendo-se assim o tratamento com a anfotericina convencional e tratando-se suas reações adversas. As formulações lipídicas da anfotericina B devem ser consideradas em locais em que os azólicos são contraindicados ou não tolerados. (39,41,42)

Os antifúngicos da classe dos azólicos, por seu excelente perfil de segurança e comodidade em um ambiente ambulatorial, são escolhas frequentes para a profilaxia e tratamentos antifúngicos em receptores de TCTH alogênicos no período pós-transplante. Dentre eles, os mais utilizados são o fluconazol, voriconazol e posaconazol. (18)

Voriconazol é um agente antifúngico triazólico sintético de amplo espectro, inibidor da enzima fúngica dependente do citocromo P450 lanosterol-14- α desmetilase, em última análise, diminuindo a biossíntese do ergosterol, um componente essencial da membrana da célula fúngica. Voriconazol está disponível nas formulações orais, comprimidos de 50 mg e 200 mg e parenteral, 200 mg pó para reconstituição, sendo que o comprimido oral tem uma biodisponibilidade superior a 90%, o que permite a substituição entre as formulações quando clinicamente apropriado. (42,43) Esse antifúngico é aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de IFI

como aspergilose invasiva, candidíase invasiva e infecções causadas por *Fusarium* em pacientes refratários ou intolerantes a outra terapia. (43)

O Posaconazol, um derivado triazólico, inibe a enzima lanosterol 14- α -demetilase (CYP1), que catalisa um passo essencial na biossíntese do ergosterol. O Posaconazol está disponível em suspensão oral, em comprimidos de liberação retardada, mas tem sido estudado como tratamento profilático da AI apenas na formulação de suspensão oral. Sua toxicidade é geralmente leve, incluindo diarreia e náusea. Avaliações de concentrações em níveis plasmáticos com a solução oral, que pode apresentar taxas variáveis de níveis de absorção, devem ser realizadas. (43)

O uso do posaconazol pode ser limitado pela mucosite oral e gastrointestinal por causa da indisponibilidade de uma formulação intravenosa e do requisito de administração com uma refeição completa (23)

As equinocandinas são uma classe de lipopeptídios semissintéticos compostos por um núcleo de hexapeptídio cíclico ligado a uma cadeia lateral de N-acilo. As equinocandinas agem por inibição não competitiva da síntese de 1,3- β -glucana, um polissacarídeo na parede celular de muitos fungos patogênicos. Juntamente com quitina, as fibrilas glucanas são responsáveis pela resistência e forma da parede da célula. Eles são importantes na manutenção da integridade osmótica dos fungos e desempenham um papel chave na divisão e crescimento celular. O bloqueio de sua síntese resulta em desequilíbrio osmótico, prejudicando a viabilidade do microorganismo. (40)

Os efeitos adversos das equinocandinas são menos frequentes do que com a anfotericina B. A interação com outros medicamentos é menor do que com as drogas azólicas. Pelo seu distinto mecanismo de ação, as equinocandinas têm um potencial para uso em associação com regimes antifúngicos padrões atualmente disponíveis. As equinocandinas são representadas por três drogas no mercado: caspofungina, micafungina e anidulafungina. (40,44)

A seleção do agente antifúngico ideal para a profilaxia e o tratamento de uma IFI é uma abordagem individualizada. Para a escolha, devem ser considerados vários fatores, incluindo o paciente, o patógeno, o local da infecção, as propriedades das drogas, eficácia comparativa, diferenças de custo, facilidade de uso, disponibilidade de uma formulação intravenosa (em

caso de mucosite e / ou DECH intestinal), perfil de interação de eventos adversos e drogas, ferramentas de diagnóstico precoce da infecção e a epidemiologia local das IFI. (23) O início do tratamento é geralmente por via intravenosa que, com a melhora do estado do paciente e se a função intestinal está intacta, deve-se mudar para um agente oral, cuja adesão ao tratamento fornecido é melhor. (5)

As comparações dos custos relativos dos agentes antifúngicos devem basear-se nos custos totais associados, cujo cálculo abrange despesas referentes ao tempo de internação hospitalar, ao custo do tratamento de reações adversas, às trocas de medicação, ao uso de terapias adicionais, bem como à aquisição. (39)

2.4 ASPERGILOSE

Espécies de *Aspergillus* têm emergido como uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos. Elas podem causar desde reações de hipersensibilidade até angioinvasão direta. Afetam principalmente os pulmões, causando quatro síndromes principais: aspergilose invasiva, aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia crônica necrotizante e aspergiloma. (22,27,45)

As taxas de incidência de AI publicadas diferem entre instituições, mas variam de 5% a 24%. (39,45,46) A mortalidade da AI varia de 60% a 90%. (47) A AI na atualidade é a causa mais comum de pneumonia infecciosa em pacientes submetidos a transplantes. (48)

Como fator de risco associado mais comum para o desenvolvimento da doença temos a neutropenia profunda e prolongada. (47,48) Outros fatores de risco envolvem a imunodeficiência, doses elevadas de corticosteroides, DECH e a reativação do CMV em receptores de TCTH. (29,49)

A AI é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, pacientes hematológicos de alto risco, incluindo aqueles com leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásica (MDS) e receptores de TCTH alogênicos. (44,50,51)

Membros da Organização Europeia para a Pesquisa e Tratamento da Câncer (*Cooperative Cancer-Invasiva Grup*) / Grupo de Estudos de Micoses

(EORTC/MSG) e do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas criaram um Comitê de Consenso com a finalidade de definir padrões de infecções fúngicas invasivas para pesquisa clínica. (35,45,51) A partir desse comitê, três níveis de certeza da AI foram definidos: provada, provável e possível. Estas definições são destinadas a serem usadas no contexto da pesquisa e fornecem também critérios padrões pelos quais diretrizes podem ser desenvolvidas para o tratamento de AI. (35,52)

Os critérios para a definição de aspergilose comprovada requerem documentação histopatológica de infecção e um resultado positivo de cultura de uma amostra a partir de um local normalmente estéril. Como exceção, temos a ocorrência frequente de demonstração histopatológica de hifas consistentes com espécies de *Aspergillus* em pacientes com os resultados negativos. A definição de aspergilose provável exige três critérios: fatores de risco do hospedeiro, manifestações clínicas e radiológicas (sintomas, sinais e características radiologicamente compatíveis em TAC de Tórax), resultado de ensaio positivo para dois antígenos da parede celular dos fungos, detectáveis por ensaios sorológicos – a β -(1,3)-D glucana, a GMN e a evidência microbiológica em aspirado não estéril ou lavado bronco-alveolar (LBA) (cultura/antigenemia). (53) A AI possível é considerada quando há um nódulo intrapulmonar bem definido (com ou sem o sinal do halo), um sinal de ar crescente, ou uma cavidade dentro de uma área de consolidação radiologicamente documentada. (45)

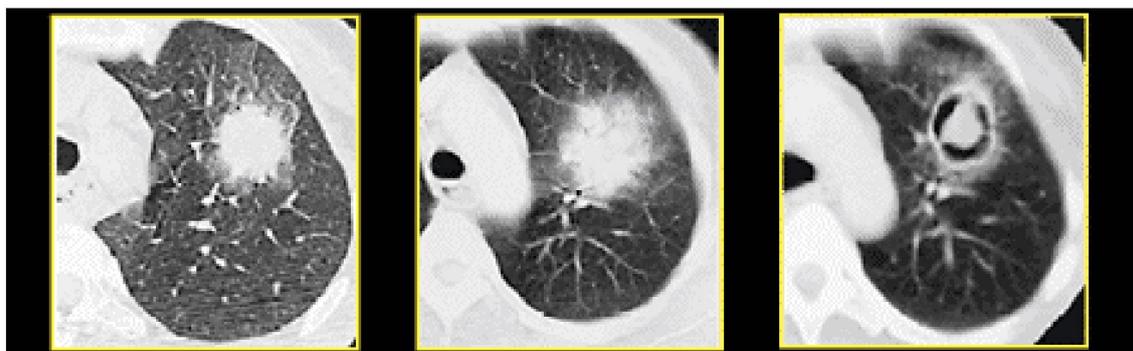
Além de uma avaliação do quadro clínico, o diagnóstico de infecção por *Aspergillus* pode ser feito utilizando algumas ferramentas complementares, tais como o teste laboratorial da GMN, a TAC de tórax ou sinusal e procedimentos invasivos. O diagnóstico definitivo da AI é feito através da detecção do microrganismo em amostras de tecido com documentação histopatológica e cultura positiva de material estéril, no entanto a sua falta não pode excluir o diagnóstico de AI. (44,52,54)

A ferramenta extremamente importante e muito utilizada, a TAC de tórax, pode ajudar na identificação precoce da AI. (42,55) Na TAC de tórax, a API pode se manifestar como áreas focais de consolidação reticular, nódulos pulmonares, infiltrado difuso bilateral, lesões cavitárias, um sinal de ar crescente, ou um "halo" em tomografia computadorizada.(56) A API também

pode afetar as vias aéreas com destruição da parede bronquiolar, presença de micronódulos centrolobulares e opacidades de árvore em brotamento. (44)

Um sinal de halo é a representação radiológica de infarto pulmonar após a angioinvasão pelas hifas. O nódulo representa a necrose e o halo é o edema e hemorragia que rodeia a zona de enfarte, um perímetro de opacidade em vidro fosco. Apesar de não específica, a sua presença em neutropenia febril persistente é altamente sugestivo de aspergilose. Isso sugere que, em pacientes de alto risco, a ausência de um macronódulo argumenta contra um diagnóstico de API. (55,57)

FIGURA 1 – TOMOGRAFIA DE TÓRAX DE PACIENTE ACOMETIDO POR ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA



Dia 0: sinal do halo

Dia 4: tamanho do nódulo, halo

Dia 7 ou mais: lesão de ar crescente

FONTE: CAILLOT ET AL. (2001) (42)

A detecção de GMN, polissacarídeo da parede do *Aspergillus sp.*, é um importante biomarcador para o diagnóstico de AI na ausência de dados da cultura. Esse teste apresenta boa sensibilidade para AI em portadores de doença hematológica maligna. Dois grupos de autores, em 2003, relataram uma sensibilidade de 73% e 66,7% e uma especificidade de 96% e 98% respectivamente. Os valores preditivos positivos e negativos foram, respectivamente, de 73% e 98% e de 66,7% e 98%. (50,53,58) Além de facilitar o diagnóstico precoce, a antígenemia seriada com GMN pode ajudar na avaliação da resposta terapêutica. Portanto, a duração do tratamento pode ser determinada pela normalização da antígenemia, assim como a resolução do quadro clínico e radiológico. (52,53,59)

Utilizando-se uma abordagem combinada guiada pela clínica, TAC de tórax e triagem da antigenemia, pode-se obter um diagnóstico e tratamento precoces. (52,53,59) A confirmação diagnóstica requer a documentação histopatológica da infecção e a cultura positiva de espécime de material estéril. (53)

Os *Practice Guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis* recém-publicados em 2016 recomendam, para o uso da profilaxia antifúngica, o posaconazol. A profilaxia com outros azólicos ativos contra fungos também é eficaz durante a neutropenia prolongada para aqueles que estão em alto risco de desenvolver AI. Voriconazol é comumente usado para a profilaxia nestes pacientes. A profilaxia antifúngica deve ser continuada durante toda a duração da imunossupressão em pacientes com neutropenia crônica associada a DECH, principalmente quando o paciente faz uso de corticosteroides. (44)

Como alternativa ao tratamento empírico, visando a contenção de custos e o uso desnecessário de antifúngicos, uma estratégia de tratamento preemptivo foi proposta no contexto do progresso no diagnóstico precoce. Os resultados sugerem que a estratégia de tratamento preemptivo pode reduzir os custos médicos em comparação com a terapia empírica na maioria dos ambientes clínicos. O desempenho econômico da estratégia de tratamento preemptivo pode variar de acordo com as características do paciente, do ambiente e do tipo de tratamento. (38)

O uso do tratamento antifúngico empírico, baseado unicamente na febre persistente ou recorrente, é geralmente recomendado a pacientes de alto risco. No entanto, nesta abordagem, a proporção de pacientes que recebem tratamento antifúngico empírico é muito mais elevada do que a que efetivamente desenvolve doença fúngica sem tratamento antifúngico. (38) Para essa modalidade de tratamento, as opções de antifúngicos incluem o voriconazol, formulações lipídicas da Anfotericina B ou uma equinocandina.

Para o tratamento primário da possível AI, o voriconazol oral ou intravenoso, para pacientes gravemente enfermos, é recomendado para a maioria dos casos. Estudos sugerem que a Anfotericina B lipossomal pode ser considerada uma terapia primária alternativa em alguns pacientes. Para a terapia de resgate, incluem-se Anfotericina B Complexo lipídico, posaconazol,

itraconazol, caspofungina ou micafungina. Nesse contexto, o diagnóstico deve ser confirmado. (52,53)

As equinocandinas, por exemplo a micafungina e anidulafungina, são eficazes na terapia de resgate (sozinhas ou em combinação) contra a AI, mas não são recomendadas para o uso rotineiro como monoterapia para o tratamento primário da AI, apenas em configurações em que antifúngicos azólicos e polienos são contraindicados. (44)

Dos agentes indicados para o tratamento primário da AI, o preço médio no atacado dos EUA da anfotericina lipossomal é o mais elevado, seguido por caspofungina, voriconazol, itraconazol e anfotericina B desoxicolato. (47)

Wingard *et al* (2008) observou que a mortalidade AI-relatada tende a ocorrer nas primeiras 6 semanas após o início da terapia antifúngica, considerando que a mortalidade mais tardia pode ser causada pela doença de base concomitante com outros fatores. Outros estudos têm reportado 12 semanas para a mortalidade por AI. (60)

Os dados da carga da doença, a alta taxa de mortalidade e a elevação dos custos de tratamento pelo uso prolongado de unidades de terapia intensiva, enfermarias, medicamentos para o tratamento de reações adversas e exames de apoio ao diagnóstico, fazem com que a aspergilose seja um ponto de preocupação para qualquer sistema de saúde. (39) A Gestão da AI é cara, o que torna a prevenção desejável. Como os recursos hospitalares são limitados, custos de prevenção devem ser comparados com os custos de tratamento e resultados. (45)

2.5 FUSARIOSE

A fusariose invasiva entre pacientes imunocomprometidos é a segunda causa mais comum de infecções por fungos filamentosos após a aspergilose. (61)

Os fatores de risco para o desenvolvimento da fusariose são muito semelhantes aos da AI, como a imunodeficiência, neutropenia severa e a terapia com corticosteroides, fatores estes preditores significativos de mau prognóstico. (29,61)

O diagnóstico da IFI fusariose depende muito do estágio e da forma clínica da doença. Em hospedeiros imunocomprometidos, dois fatores são característicos para o diagnóstico da fusariose disseminada: lesões cutâneas, uma vez que esta espécie é mais susceptível a envolver a pele do que as infecções por espécies de *Aspergillus sp.* e *Candida sp.* (62), e hemoculturas positivas para o fungo, o que se deve provavelmente ao fato de que as espécies de *Fusarium* produzem estruturas com esporulação acidental que facilitam sua difusão e crescimento no sangue.(63)

As espécies de *Fusarium* podem causar um amplo espectro de infecções em seres humanos, incluindo infecções superficiais, localmente invasivas, e disseminadas. A forma clínica da doença depende muito do estado imunológico do hospedeiro e da porta de entrada do fungo. As principais portas de entrada relatadas são as vias aéreas, a pele em uma ruptura de tecido, a membrana das mucosas, a colonização do trato gastrointestinal e cateter venoso central. (63,64)

Infecções por espécies de *Fusarium* em pacientes imunocompetentes são tipicamente localizadas na pele, olhos ou osso após um trauma. Porém, em pacientes imunocomprometidos, com doenças hematológicas por exemplo, a doença disseminada é a forma clínica mais frequente e desafiadora de fusariose. (63,65) Após essa fase, os pacientes podem ou não desenvolver o envolvimento para outros tecidos, podendo estar relacionado com a esporulação e produção de formas adventícias, aumentando a carga fúngica global destas infecções. (63)

As espécies de *Fusarium* apresentam perfis de sensibilidade com resistência à maioria dos antifúngicos. Porém, esta susceptibilidade pode ter padrões diferentes de acordo com a espécie. *Fusarium solani* e *Fusarium verticillioides* normalmente são resistentes à azólicos e apresentam uma concentração mínima inibitória (MIC) mais elevada para a anfotericina B do que outros *Fusarium sp.* Já *Fusarium oxysporum* e *Fusarium moniliforme* podem ser sensíveis a voriconazol e posaconazol. (63)

A infecção invasiva por *Fusarium sp.* está associada a uma alta taxa de mortalidade em pacientes com câncer hematológico, que varia entre 50% a 90%, sendo maior entre pacientes com doença disseminada. Em pacientes

persistentemente neutropênicos com doença disseminada, a taxa de mortalidade pode chegar a 100%. (29,61,63)

Como medidas de prevenção, deve-se educar os pacientes sobre a importância de se evitar atividades associadas a um risco de ruptura de pele e exposição de feridas a possíveis reservatórios de *Fusarium sp.* como o meio ambiente, água de torneira e / ou chuveiros de limpeza. (61,63)

2.6 CANDIDÍASES

A candidíase invasiva é considerada em grande parte uma condição associada ao progresso terapêutico e sua incidência cresce paralela ao progresso na tecnologia da saúde. (66,67,68) Candidíase invasiva é uma das principais IFI em pacientes submetidos a TCTH, com risco de vida. É uma síndrome que pode levar a choque séptico, falência de múltiplos órgãos e morte. Os resultados podem ser particularmente ruins em pessoas com neutropenia prolongada, após a terapia de indução para neoplasias hematológicas. (33)

Entre as espécies frequentemente isoladas, a *Candida albicans* tem sido tradicionalmente a mais comum. Porém, nas últimas décadas, tem-se observado um aumento no número de infecções invasivas causadas por espécies de *Candida não-albicans* e a epidemiologia destas infecções parece estar mudando com o aumento destas espécies. (67,68,69)

As razões para o aparecimento de espécies não-*albicans* não são completamente conhecidas, mas algumas condições médicas podem influenciar o risco do aparecimento de desenvolver candidemia por estas espécies. Dentre elas, pode-se encontrar o uso prévio de fluconazol relacionado a *C. krusei* e *C. glabrata*, o uso de cateteres vasculares e nutrição parenteral relacionados a *C. parapsilosis*, neutropenia e câncer, associadas a *C. tropicalis*. (69,70)

A mudança na epidemiologia das candidemias é motivo de preocupação e evidencia a necessidade de contínua vigilância para monitorar as tendências na distribuição de incidências, espécies e perfis de sensibilidade aos medicamentos antifúngicos, como as espécies emergentes. (70)

Sabe-se que existem diferenças entre a incidência brasileira de candidemias e dos centros na América do Norte e Europa. Na América Latina, a incidência é de 3 a 15 vezes maior que a relatada em estudos da América do Norte e Europa. (69) As razões para essas diferenças na taxa de incidência, apesar de não serem muito claras, podem estar relacionadas a distribuições de representatividade e idade das populações de estudo, diferenças de recursos disponíveis para o atendimento médico, dificuldades na implementação de programas de controle de infecções hospitalares em hospitais nos países em desenvolvimento, o número limitado de profissionais de saúde disponíveis em unidades de terapia intensiva e práticas diferentes de profilaxia e terapia empírica antifúngica. (69)

As taxas de mortalidade associadas às candidemias em receptores de TCTH diminuíram por conta da grande disseminação da utilização de fluconazol de maneira profilática. Uma mortalidade global que pode chegar de 50 a 70% e uma mortalidade atribuível de 15 a 60% são observadas. A terapia inadequada ou atrasos no início da terapia podem representar uma variável importante associada com o aumento da taxa de mortalidade. (67)

O diagnóstico e subsequente tratamento da candidemia está ligado a um aumento do tempo de hospitalização, cuidados intensivos, aumento da mortalidade e de custos hospitalares. (68,69)

Os fatores de risco para o desenvolvimento de uma candidíase invasiva incluem principalmente os extremos de idade, internamentos por períodos longos, diálises, uso de nutrição parenteral, ventilação mecânica, uso de cateteres centrais, presença de neutropenia, cirurgia prévia em particular abdominal, imunossupressão, uso de corticosteroides e agentes imunossupressores, uso de terapêutica antifúngica e agentes antibacterianos de largo espectro e presença de infecções bacterianas concomitantes. (33,69,70).

O principal exame para diagnóstico é a hemocultura ou outras amostras coletadas em condições estéreis, porém só é positivo em aproximadamente 50% a 60% dos casos. (33,71) As hemoculturas negativas, todavia, não descartam a possibilidade da existência de uma infecção e podem atrasar significativamente o início da terapia antifúngica necessária. (72)

O uso de biomarcadores precoces de infecções fúngicas é uma alternativa importante para o diagnóstico da candidemia. A detecção de um componente da parede da célula fúngica, a (1-3)- β -D glucana, pode ser útil na identificação de pacientes que seria benéfico para uma abordagem profilática ou um tratamento preemptivo ou empírico precoce. (71,72)

As diretrizes para a gestão da candidíase publicadas em 2016 pela *Infectious Diseases Society of America* recomendam que a terapia antifúngica empírica seja considerada para pacientes criticamente doentes que estão em risco para o desenvolvimento da candidíase invasiva e que tenham febre persistente e nenhuma outra causa conhecida. (33) Para esse tratamento empírico em pacientes neutropênicos recomendam-se uma equinocandina como terapia inicial; formulações lipídicas de anfotericina B como uma alternativa eficaz, mas menos atraente por causa do potencial de toxicidade; fluconazol como uma alternativa para pacientes que não estão criticamente doentes e não tiveram nenhuma exposição a azólicos antes; voriconazol para ser usado em situações em que é desejada uma cobertura antifúngica adicional e para infecções causadas por *C. krusei*, uma equinocandina, formulação lipídica AMB, ou voriconazol. (33)

2.7 ECONOMIA DA SAÚDE

Nos últimos anos, o aumento dos custos com saúde tem se tornando um problema e também uma preocupação com um melhor gerenciamento dos recursos destinados a este fim. A elevação dos gastos com saúde pode ser explicada por vários fatores como o envelhecimento populacional, mudanças nos padrões de morbimortalidade das sociedades contemporâneas e a introdução de novas tecnologias diagnósticas e terapêuticas. (73)

Considerando que os recursos destinados à saúde são limitados, tornam-se necessárias avaliações farmacoeconômicas que possibilitem aliar os tratamentos disponibilizados à real necessidade dos pacientes e aos recursos disponíveis. (74)

Economia é a ciência que estuda a produção, distribuição e consumo de bens e serviços e a repartição de rendimentos. Economia da Saúde, por sua vez, pode ser definida como o estudo pelo qual a sociedade exerce a opção de

escolha na alocação dos escassos recursos destinados à saúde e sua distribuição. Utilizando-se de instrumentos de avaliação, busca conciliar necessidades de ordem técnica, resultados clínicos e custos de intervenções terapêuticas, com a finalidade de identificar entre duas ou mais alternativas, escolhendo a mais adequada a um grupo de indivíduos, instituição e sociedade. (73)

2.7.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

Dentro do campo da Economia da Saúde está a área das Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS), que se caracteriza por ser um processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização. (75)

2.7.2 FARMACOECONOMIA

A Farmacoeconomia, que pertence ao campo das ATS, é o ramo das ciências de Economia da Saúde que busca identificar, descrever e analisar os custos da terapia farmacêutica para os sistemas de assistência à saúde e para a sociedade, em busca daquela capaz de atingir os objetivos desejados com uma despesa aceitável. Sua função é identificar, medir e comparar custos e as consequências de produtos e serviços farmacêuticos. (74,76)

A *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) define a Farmacoeconomia como a área de estudo que avalia o comportamento de indivíduos, empresas e mercados com relação ao uso de produtos e serviços farmacêuticos, enfocando os custos e as consequências dessa utilização. (77)

Os objetivos da farmacoeconomia correspondem à aplicação de princípios econômicos às intervenções farmacoterapêuticas, à condução de pesquisas que identifiquem, mensurem e comparem os custos e as consequências dos produtos e serviços farmacêuticos. (77)

A avaliação farmacoeconômica objetiva identificar, calcular e comparar os custos (recursos consumidos com produtos farmacêuticos, serviços e outros gastos diretos e indiretos de um tratamento) e as consequências (clínicas, humanísticas e econômicas) de programas ou terapias específicas, indicando as que produzem os melhores resultados. (73)

Existem diferentes formas de avaliações farmacoeconômicas que são indicadas na dependência dos vínculos estabelecidos entre as entradas (os custos) e os resultados ou desfechos obtidos em cada estratégia terapêutica, tecnologia ou programa de saúde em questão. Dentre os estudos farmacoeconômicos, podemos encontrar a análise de custo-benefício, análise de custo-minimização, análise de custo-utilidade e análise de custo-efetividade. (78)

Análises de custo-benefício calculam custos e benefícios em valores monetários, possibilitando comparar diferentes desfechos, desde que estes estejam valorados em unidade monetária (6). Esse tipo de análise é mais bem compreendido por gestores e tomadores de decisão (79), porém sua limitação está na dificuldade de quantificar resultados clínicos e qualidade de vida em unidades monetárias. (80) As análises de custo-minimização calculam a diferença de custos entre duas estratégias que possuem mesma eficácia terapêutica e as mesmas consequências sobre a saúde do paciente. Nesses casos, a estratégia de custo mais baixo é preferível (6). Enquanto a análise de custo-utilidade, para diversos pesquisadores, é uma forma de análise de custo-efetividade, mas que compara custos em unidades monetárias e resultados medidos em termos da duração e da qualidade dos anos de vida adicionados por uma intervenção (6,74). As análises de custo-efetividade podem também ser chamadas de custo-eficácia, quando os desfechos considerados são retirados de ensaios clínicos pois, nesses casos, os resultados representam a eficácia e não a efetividade (74). Eles são utilizados para identificar a tecnologia ou intervenção que gera a maior efetividade para um dado custo ou, ao contrário, como se obter um melhor desfecho de menor custo (6). Esses estudos podem ser prospectivos, quando os resultados dos pacientes são obtidos ao longo do estudo e os custos são obtidos de experiências reais, ou modelados, se os resultados são adquiridos a partir de ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou metanálises (81).

2.7.3 ANÁLISE DE CUSTO DA DOENÇA

O Custo da Doença (*Cost-of-Illness*) é um tipo de avaliação econômica parcial por meio da qual se calcula o impacto econômico e social, ou os custos da prevalência, ou os custos da incidência de determinada enfermidade durante um período de tempo. (6)

O objetivo dos estudos de custo da doença é subsidiar as tomadas de decisões sobre a alocação dos recursos de saúde, pois fornecem informações importantes sobre: o impacto de diferentes doenças para a sociedade, complementando a informação epidemiológica tradicional; identificação de áreas prioritárias para a pesquisa, monitoramento e avaliação; apreciação de diferentes terapêuticas; auxílio aos gestores a analisar os orçamentos sobre os quais recaem despesas e a identificar áreas que requerem intervenção e apoiam o processo e busca de eficiência nos sistemas de saúde. (82)

Além disso, a análise dos custos relacionados a doenças é uma etapa importante que deve anteceder a realização de outras análises farmacoeconômicas propriamente ditas, que comparam diferentes intervenções, sendo de grande valia no processo de avaliação para a incorporação de novas tecnologias na área da saúde. (83)

Os resultados dos estudos de custos de uma doença podem variar de acordo com o ponto de vista empregado ou a perspectiva do estudo, como a do paciente, do plano de saúde, do setor público e do privado e, entre diferentes países, de acordo com suas características sociais, econômicas e culturais. Assim, tanto a perspectiva adotada no estudo e os tipos de custos incluídos devem sempre ser mencionados, bem como as técnicas utilizadas na sua mensuração e valoração. (6,83)

Um estudo de custo doença abrangente inclui tanto os custos diretos quanto os indiretos envolvidos com a doença, embora o foco específico do estudo possa tornar esses últimos desnecessários quando a perspectiva adotada for o sistema de saúde. (6)

Apesar de algumas limitações, as análises de custo das doenças são muito úteis para o planejamento em saúde, pois permitem avaliar quais patologias têm maior impacto econômico e quais doenças requerem uma maior alocação de recursos em relação à prevenção e até mesmo à cura. (82)

2.7.4 CUSTOS

Determinar o custo de uma IFI pode ser complexo e desafiador, uma vez que as IFI geralmente ocorrem em conjunto com comorbidades e condições médicas subjacentes graves. Uma falha comum em muitos estudos que avaliam os custos do tratamento das IFI é considerar apenas os custos associados às terapias antifúngicas, sem considerar custos associados ao diagnóstico, tratamento e hospitalização. Além disso, há também os custos associados à falha do tratamento. Tais custos podem incluir agentes antifúngicos adicionais, hospitalização prolongada e tratamento de complicações relacionadas à terapia da IFI. Também é essencial ter uma população controle com características correspondentes que permita a valorização dos custos associados à doença subjacente. (3,84)

O aumento das taxas de incidência das IFI tem causado também um grande impacto nos cuidados de saúde e despesas econômicas, causando grande preocupação.(3) Estudos têm demonstrado que a pressão econômica tem incidido sobre os tratamentos clínicos de infecções fúngicas em pacientes com doenças hematológicas, influenciando parcialmente seu orçamento. (32)

Há evidências que pacientes com IFI tenham internação hospitalar mais longa e custos hospitalares mais altos em comparação com aqueles sem a doença, mas com diagnósticos subjacentes semelhantes. Isso sugere que a IFI contribui para um período de permanência mais longo devido ao estado clínico deficiente, além de apresentar maior mortalidade. (4,25,85)

Esses aspectos podem justificar que medidas preventivas para o controle dessas infecções e início precoce do tratamento para pacientes de risco podem produzir benefícios clínicos e econômicos. (4)

A profilaxia aumenta consideravelmente o custo do tratamento dos pacientes com neoplasias hematológicas, mas pode ser recuperado pela redução de custos nos tratamentos curativos. O impacto dos custos, porém, ainda é dúvida, tendo em vista que a profilaxia aumenta a sobrevida global de maneira eficiente, o que justificaria o seu uso. (32)

O custo representa o valor de todos os recursos ou insumos (trabalho, materiais, pessoal, entre outros) que são utilizados na produção de um bem ou serviço. Os livros didáticos classificam os custos em quatro categorias: custos

diretos médicos, custos diretos não-médicos, custos indiretos e custos intangíveis. Essa classificação permite a constituição do custo total de um produto, programa ou serviço. (74)

Custos diretos médicos: referem-se aos gastos diretamente relacionados aos cuidados com a saúde, como a remuneração de profissionais de saúde, custo de medicamentos, exames complementares e diárias hospitalares desenvolvidos para prevenir, detectar e/ou tratar uma doença. (82,86)

Custos diretos não-médicos: são custos dos pacientes e cuidadores que estão diretamente associados ao tratamento, mas que não são de natureza médica. São custos decorrentes da doença, resultam do processo de adoecimento, por exemplo, e custos de alimentação, transporte, residência temporária, entre outros. (82,86)

Custos indiretos: são aqueles relacionados à perda de capacidade produtiva ou de lazer devido à morbidade ou mortalidade precoces. Os custos indiretos também são decorrentes do absenteísmo, da redução da produtividade no trabalho, tempo gasto em viagens e necessidade de cuidadores. (82,86)

Custos intangíveis: representam as mudanças na qualidade de vida e as consequências da doença em si ou do seu tratamento, como a dor, o sofrimento e a tristeza. Esses custos são de difícil mensuração e dependem exclusivamente da percepção e entendimento que o paciente tem de sua condição de saúde e engloba aspectos físicos, emocionais e sociais. Sua valoração é bastante controversa e depende do desenvolvimento de metodologia para sua aplicação. (82,83)

2.7.5 PERSPECTIVA DO ESTUDO

Os custos a serem mensurados em uma análise econômica dependem da definição da perspectiva do estudo. Perspectiva é um termo econômico que descreve de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo. Dentre as perspectivas existentes, podem ser relacionadas as seguintes:

- Sistema de saúde (SUS) como órgão comprador de serviços: considerar como custos os repasses de recursos efetuados para a compra de serviços prestados por hospitais e outros serviços de saúde. Os procedimentos são contemplados pela tabela de

reembolso de procedimentos do SUS — que terão seus custos computados a partir dos valores constantes nessas tabelas — e, por outro, os custos referentes, por exemplo, à divulgação de uma campanha de vacinação ou a serviços de educação em saúde.

- um órgão público prestador de serviços de saúde: os custos resultam da identificação dos insumos efetivamente utilizados na produção dos serviços de um determinado procedimento. Na perspectiva do órgão prestador de serviços, são identificados e quantificados todos os insumos utilizados (hora/profissional, medicamentos etc.) na produção do serviço/ procedimento, aos quais deve ser atribuído um valor monetário, explicitando-se o período de base e a forma de valoração utilizada.
- a do usuário: é a perspectiva menos utilizada.
- a da sociedade como um todo: é a mais abrangente e representa o interesse público geral, ao invés daquele de um grupo específico, independente de quem é afetado ou tratado e independente de quem está pagando pela intervenção. Na perspectiva da sociedade, deverão ser incluídos todos os custos diretos da produção do serviço/procedimento e dos tempos perdidos pelos pacientes e seus familiares, além dos custos relacionados à perda de produtividade e morte prematura. (6,74,82,83,86)

2.7.6 BASES EPIDEMIOLÓGICAS DOS ESTUDOS DE CUSTO DA DOENÇA

Existem duas abordagens básicas para os estudos de custo da doença: a da prevalência e a da incidência. O método da prevalência é o mais utilizado e estima o custo total de uma doença incorrida em um determinado período de tempo específico, normalmente um ano. Já a abordagem baseada na incidência necessita de um quantitativo maior de dados e envolve o cálculo dos custos incorridos com doenças, diagnosticadas em determinado ano, ao longo do ciclo da vida. Dessa forma, os custos baseados na incidência requerem conhecimento da progressão da doença e da utilização de cuidados

a cada ano, até a cura ou morte, bem como das probabilidades de cura e sobrevivência em cada período. (6,82)

A maioria dos estudos de custo da doença são baseados na prevalência e não levam em conta as consequências a longo prazo e nem a eficácia das estratégias de intervenção, visto que se sustentam no custo da doença em um determinado período. (82,87)

Pode-se mensurar cada elemento dos custos da doença de duas formas:

- de cima para baixo, ou *top-down*, partindo-se dos valores totais a nível nacional do conjunto de todas as doenças e através de um processo de desagregação, chega-se ao nível em que se encontra o custo da doença em análise.
- de baixo para cima, ou *bottom-up*, na qual se parte de estimativas para uma amostra de casos e extrapoladas para o total de indivíduos. Consiste na avaliação geral dos cuidados de saúde consumidos por pacientes com a doença, valor esse multiplicado pelos respectivos preços ou custos unitários.

A análise baseada na prevalência, com abordagem *top-down* e com a perspectiva dos serviços públicos de saúde, é a sugerida para uma melhor adaptação à realidade brasileira. Os custos com a assistência à saúde podem ser obtidos nos sistemas de informação do Ministério da Saúde (SIH/SUS e SAI/SUS). (82)

2.7.7 ÁRVORE DE DECISÃO

A árvore de decisão apresenta os três principais componentes de um problema de decisão: o modelo propriamente dito, as probabilidades de ocorrência dos vários eventos e os valores dos desfechos que existem no final de cada percurso, com uma ferramenta visual que descreve graficamente. O primeiro passo para desenvolver um modelo é especificar a questão ou problema de decisão. (88)

As árvores de decisão são um modelo bastante utilizado pois são de simplicidade de construção. Elas são importantes para relacionar custos e

consequências por meio de uma evidência disponível, mostrando graficamente as opções de tratamento, os resultados associados a essas opções e as probabilidades com que os resultados são produzidos. As ramificações dessa árvore mostram a evolução prevista para os pacientes de acordo com a adoção das diferentes intervenções em avaliação. (86)

A árvore de decisão é composta por nós e ramos e deve ser analisada da esquerda para a direita. Os nós de decisão são geralmente de ocorrência única na árvore e representam a decisão em questão, por exemplo sobre qual tipo de tratamento vai ser utilizado. Os nós de chance estão relacionados a eventos sujeitos a probabilidades, como por exemplo se o usuário adere ao tratamento ou não. Se ele adere, ele pode ficar estável ou não. Se ele não está estável, necessita de tratamento e assim por diante. Os nós finais representam desfechos, como a cura clínica ou a morte. Com a árvore de decisão estruturada, adiciona-se a cada braço a probabilidade de ocorrer cada evento, o valor e a utilidade para a ocorrência do evento. (78,86)

O conhecimento das características clínicas da doença e das intervenções avaliadas é fundamental para que se estruture um modelo de árvore de decisão, com todos os desfechos importantes na história natural da doença. O modelo árvore de decisão é indicado para avaliações cujos desfechos normalmente acontecem em um curto período de tempo. Em oposto, são contraindicados para a avaliação de intervenções que apresentem consequências observadas a longo prazo, para a qual deve ser utilizado o modelo de transição dos estados de saúde, sendo o modelo de Markov o mais indicado. (78,86)

A estrutura da árvore de decisão apresenta dificuldades na modelização de problemas clínicos com eventos que se repetem ao longo do tempo, como múltiplos episódios de doença. Nessas situações, recomenda-se a utilização de modelos de Markov. (88)

3 JUSTIFICATIVA

As infecções fúngicas invasivas são uma causa importante de morbidade e mortalidade entre os pacientes imunocomprometidos. A incidência das IFI oportunistas tem crescido muito, principalmente em pacientes

pertencentes aos grupos de alto risco. Os dados da carga da doença, a taxa de mortalidade alta e a elevação dos custos de exames de apoio ao diagnóstico e tratamento, o uso prolongado de unidades de terapia intensiva, enfermarias, medicamentos, tratamento de reações adversas fazem com que as IFI sejam um ponto de preocupação para qualquer sistema de saúde, devendo o seu impacto econômico ser considerado no debate clínico.

O levantamento dos custos hospitalares é parte integrante do processo administrativo e proporciona à administração hospitalar o registro dos custos de produção médica, custos da diária por paciente, custos especiais que auxiliam nos métodos de produção médica, nos procedimentos de compras, nos planos financeiros de investimentos e financiamentos. Esse levantamento é fundamental para otimizar as operações do hospital, alertando a administração para quaisquer resultados que exijam correção. Mais especificamente, a determinação dos custos hospitalares visa:

- determinar os custos e o lucro do hospital para um período;
- calcular o valor e os custos dos estoques de materiais médicos e medicamentos para a formação do preço de venda e para controlar as quantidades;
- auxiliar na preparação do orçamento;
- estabelecer procedimentos que permitam a determinação, controle e análise dos custos hospitalares.

O subfinanciamento da saúde pública tem gerado uma crise permanente e endividamento dos serviços de saúde, precarização das relações de trabalho, fechamento de leitos e de hospitais, urgências e emergências superlotadas e a judicialização da saúde. Mais de 1.500 procedimentos hospitalares incluídos na Tabela SUS, padrão de referência para pagamento dos serviços prestados por estabelecimentos conveniados e filantrópicos que atendem a rede pública de saúde, estão defasados. Os hospitais universitários são fundamentais para a assistência de maior complexidade ofertada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e se tornaram vítimas do subfinanciamento federal, em razão da defasagem na tabela de pagamentos do Ministério da Saúde.

Frente à limitação de recursos e à tendência do aumento dos gastos com saúde, há a necessidade da aplicação mais eficiente dos recursos

existentes. Esses processos de análise buscam avaliar o problema, permitindo uma melhor consideração dos vários aspectos relevantes para uma decisão. Também no SUS as avaliações econômicas podem ser um importante instrumento nos processos de decisão sobre a incorporação de tecnologias e a alocação de recursos em saúde.

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto econômico do tratamento das IFI em pacientes submetidos a um TCTH alogênico, determinando o custo médio de internação, tempo de permanência e consumo de tratamento antifúngico atribuíveis a IFI em uma perspectiva hospitalar em pacientes hematológicos de alto risco, usando os custos reais do hospital. Isso fornecerá informações inestimáveis para os provedores que planejam serviços de tratamento para pacientes imunocomprometidos e oferecem informações valiosas sobre o atendimento atual ao paciente.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação das IFI e seus custos em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco-hematopoiéticas no Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Traçar o perfil clínico e farmacoterapêutico dos pacientes submetidos a Transplante Alogênico de Medula Óssea (STMO) no CHC-UFPR.

Estimar os custos diretos médicos envolvidos no tratamento ou prevenção da IFI de pacientes submetidos a transplante alogênico.

Avaliar segurança dos antifúngicos utilizados no tratamento ou na prevenção da IFI em pacientes de alto risco.

Determinar o custo decorrente dos eventos adversos associados ao uso de antifúngicos.

Avaliar o impacto do tratamento das IFI na sobrevida do paciente.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Este estudo apresentou duas etapas. Primeiro foi realizado um estudo epidemiológico descritivo, prospectivo, observacional, não intervencionista das infecções fúngicas invasivas, desenvolvido no STMO do CHC/UFPR (Curitiba, Brasil).

Posteriormente, para estimar os custos incrementais das IFI sistêmicas, foi realizado uma Análise de Custo da Doença de IFI dentro de um método de caso-controle, comparando pacientes com infecções fúngicas (estudo) a pacientes com os mesmos diagnósticos primários, mas sem infecções fúngicas (controles) no mesmo serviço.

5.2 CENÁRIO

O Hospital de Clínicas é um órgão complementar da Universidade Federal do Paraná, construído e inaugurado em 1961. Atualmente, é o maior hospital público do Paraná, o terceiro hospital universitário federal do país. É um hospital de atendimento terciário, ou seja, possui estrutura tecnológica e instrumental técnico para o atendimento de casos da alta complexidade e consultas especializadas, realizando exames avançados de diagnóstico e procedimentos cirúrgicos. Está totalmente inserido no SUS e, como hospital escola da UFPR, atua na formação de diversos profissionais da área da saúde.

Sua área construída contempla 63 mil m², por onde circulam, diariamente, cerca de 11 mil pessoas. No ano de 2016 realizou 1.300 internamentos, 840 cirurgias e 30 mil consultas em 211 consultórios. O Hospital de Clínicas, como hospital de ensino, tem por missão, ser referência de excelência na formação de profissionais de saúde, na atenção à saúde, na inovação tecnológica e sustentabilidade, atendendo com inserção e integração na rede de serviços de saúde e nas necessidades da população.

É um Centro de Excelência em Transplante de Medula Óssea, reconhecido pelo Governo Federal (1993). O Serviço de Transplante de Medula

Óssea é considerado centro de referência mundial no tratamento de doenças como Anemia de Fanconi e Anemia Aplástica Severa.

O HC dispõe atualmente 562 leitos hospitalares, sendo 375 ativos, dos quais 67 são de cuidados intensivos e 12 leitos são do hospital-dia do STMO.

5.3 DEFINIÇÕES

Para a realização desse estudo, foram necessários definir critérios os quais estão descritos a seguir:

- Os pacientes foram considerados neutropênicos quando apresentaram a contagem de menos de 500 neutrófilos / mm³ e a recuperação de medula óssea foi definida como um aumento de neutrófilos (acima de 500 neutrófilos / mm³) que se manteve por mais de sete dias.
- Dentro da população neutropênica, o risco para o desenvolvimento de IFI varia de "baixo" naqueles com moderada neutropenia (0,1-0, 5 × 10⁹/ mm³) para "alta" naquelas com grave neutropenia (<0,1 × 10⁹ / mm³) e, mais substancialmente, com a duração da neutropenia, menos de 7 dias com risco mínimo e com 21 dias de neutropenia, como grave risco, podendo haver um aumento de quatro vezes o risco de desenvolvimento de IFI.(25)
- O resultado da IFI na alta hospitalar foi definido como resolvido (sem evidência clínica, radiológica ou microbiológica de IFI), com melhora (evidência clínica, radiológica ou microbiológica de diminuição da carga de doença, mas persistência de IFI), estável (estado clínico estável, ou evidência radiográfica ou microbiológica de nenhuma alteração na doença), piora (evidência radiológica ou microbiológica de piora da infecção) ou óbito.
- Candidemia: presença de *Candida sp.* na corrente sanguínea que deve levar a uma procura para a fonte de infecção que nunca deve ser considerada uma contaminante apenas e tem indicação formal de tratamento. (68)
- Candidíase é a infecção causada por *Candida sp.*, muito frequentemente *C. albicans*. Manifesta-se pela presença da levedura no sangue, em lesões mucocutâneas e infecção focal de vários locais. (68)

- Fusariose é uma doença causadas por fungos do género *Fusarium* que afeta plantas e animais, inclusive humanos. Nos seres humanos, são em geral infecções oportunistas que entram por feridas com plantas ou terra e afetam a pele, unhas, os olhos ou ou órgãos internos. (64)
- A aspergilose é o nome de um grupo de doenças causadas por um fungo chamado *Aspergillus*. É causada pela inalação de pequenos esporos do fungo e geralmente afeta o sistema respiratório (traqueia, seios paranasais e pulmões), mas pode se espalhar para qualquer lugar do corpo.
- Custo atribuível ou possível foi definido como a diferença de custo entre IFI comprovada / provável e nenhuma evidência de IFI, obtendo-se assim o custo incremental das infecções fúngicas.

5.4 AMOSTRA

A população alvo foi composta por todos os pacientes internados no STMO do HC/UFPR, submetidos a TCTH alogênico no período de março de 2011 a agosto de 2012. Como critério de inclusão, foram considerados para a pesquisa os pacientes que realizaram transplante alogênico de células hematopoiéticas, de ambos os sexos, sem restrição de idade.

Os dados foram coletados dos prontuários dos pacientes, de reuniões clínicas da equipe multiprofissional do STMO, do Sistema de Informações Hospitalares (SIH), do Serviço de Planejamento e da Unidade de Farmácia Hospitalar do Complexo CHC/UFPR.

O diagnóstico de IFI foi realizado de acordo com os critérios revisados da *European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycoses Study Group* (EORTC / MSG). Os testes de diagnóstico e monitoramento padrão incluíram GMN, tomografia computadorizada e cultura sanguínea. Os testes de rotina incluíram contagem total de células sanguíneas, teste de função hepática, uréia e eletrólitos, proteína C-reativa e o teste de vigilância GMN realizado semanalmente durante o período de internação. Os pacientes foram acompanhados por todo o tempo de suas internações.

5.5 COLETA DE DADOS

5.5.1 COLETA DE DADOS PARA O ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DESCRITIVO

Com o auxílio de um formulário previamente estruturado, foram coletados dados dos pacientes como: idade, sexo, data de admissão, exames diagnósticos, data do diagnóstico da infecção fúngica invasiva, tratamento antifúngico, uso de corticoides, condições médicas associadas, evolução clínica.

Os registros dos dados clínicos foram avaliados a partir do prontuário do paciente e das reuniões clínicas do STMO do HC/UFPR. Os resultados de exames laboratoriais para a avaliação do tratamento e a ocorrência de efeitos de toxicidade foram obtidos do SIH, assim como exames de imagem como TAC de tórax e face e antígenemia seriada com galactomanana. Estes procedimentos de exames laboratoriais, de imagem e antígenemia seriada já fazem parte do protocolo de tratamento dos pacientes internados neste serviço.

Os dados coletados na pesquisa foram os relacionados a seguir:

- Dados demográficos: idade, gênero;
- Diagnóstico da doença hematológica maligna associada;
- Histórico de transplante e / ou IFI prévios;
- Tipo de transplante alogênico realizado;
- Presença / duração de cateteres venosos centrais;
- Duração da neutropenia;
- Uso de corticosteroides;
- Tipo de infecção fúngica invasiva;
- Resultado de culturas e exames de imagens;
- Data do início da IFI definida como o primeiro dia de anormalidade radiológica suspeita ou resultado positivo da microbiologia;
- Antifúngicos utilizados no tratamento da IFI enquanto hospitalizado ou a nível ambulatorial;
- Presença ou ausência de DECH;
- Dias de permanência no TMO ou em UTI;
- Mortalidade intra e extra-hospitalar.

Os pacientes foram divididos em dez grupos de acordo com a profilaxia antifúngica utilizada, a presença de alterações de imagem e achados microbiológicos, o resultado da dosagem do biomarcador GMN e a presença de IFI. Estes grupos foram criados com a finalidade de identificar quais os pacientes desenvolveram a IFI e os que não desenvolveram a doença.

O seguimento dos casos a partir das informações clínicas sobre a evolução dos pacientes foram coletadas até o fim da hospitalização (alta hospitalar) ou até o óbito.

Sobrevivência quanto às IFI foi considerada neste estudo como o tempo de vida do paciente entre a data do diagnóstico e o dia da alta hospitalar ou óbito do paciente por esta infecção. A resposta ao tratamento foi considerada como uma melhora ou desaparecimento completo de todos os sinais e sintomas da infecção.

Os dados de efetividade e segurança do tratamento foram obtidos nos prontuários médicos, por meio da coleta de dados relativos a reações adversas a medicamentos, falha terapêutica, toxicidade renal ou hepática, interrupção do tratamento por qualquer motivo, internações hospitalares ou óbito.

5.5.2 COLETA DE DADOS PARA ANÁLISE DE CUSTO DA DOENÇA IFI

Para estimar os custos incrementais da IFI sistêmica, foi realizado uma Análise de Custo da Doença de IFI dentro de um método de caso-controle, comparando pacientes com infecções fúngicas (estudo) a pacientes com os mesmos diagnósticos primários, mas sem infecções fúngicas (controles) em um único centro médico acadêmico.

Durante o período de estudo, o uso de recursos, os custos por paciente e os custos totais do episódio foram comparados com o grupo-controle. Determinamos o custo médio por internação hospitalar para os casos e controles em cada tipo de fungo e de diagnóstico do grupo. Também calculamos a média do tempo de hospitalização para ambos os casos e controles, sendo que a diferença desse tempo adicional de tratamento foi considerada para o cálculo dos custos.

A avaliação econômica foi realizada sob perspectiva hospitalar do CHC-UFPR. Somente os custos diretos relacionados ao tratamento da doença e às reações adversas foram avaliados.

Os fatores que influenciaram o custo total foram:

- = custo de aquisição dos agentes antifúngicos utilizados no período de internação e pós-internação, utilizados tanto para profilaxia como tratamento;
- = testes e procedimentos de diagnóstico e monitoramento (exames de imagem, investigações microbiológicas, detecção do biomarcador GMN);
- = custo de gerenciamento de eventos adversos;
- = probabilidades de descontinuação da terapia antifúngica inicial por ineficácia ou aparecimento de reações adversas graves, levando à substituição por outro agente antifúngico de custo mais elevado;
- = custo dos recursos hospitalares utilizados nos diferentes regimes de internação (em enfermaria ou unidade de terapia intensiva).

O custo do medicamento foi atualizado com os valores do ano de 2016 em reais e foi calculado o preço médio das últimas três compras efetuadas pela Setor de Suprimentos (SESUP) do CHC/UFPR. O valor da diária hospitalar no STMO, UTI pediátrica e adulto, exames de imagem e laboratoriais foram obtidos através do Serviço de Planejamento (SEPLAN) do mesmo hospital.

As consequências econômicas relacionadas às IFI do ponto de vista da sociedade, como perda de produtividade por exemplo, não foram consideradas. Os custos relacionados ao tratamento ambulatorial foram parcialmente avaliados, focados apenas ao uso dos antifúngicos.

5.5.3 CRITÉRIOS PAREAMENTO

Para a realização desse método, a maior dificuldade reside em se determinar, com a maior precisão possível, o grupo de controle para fins de comparação que permitam a valorização dos custos associados à doença adjacente. Nesse estudo, para uma análise comparativa e para cada paciente caso, um único controle foi selecionado de uma amostra de pacientes internados e submetidos a um TCTH alogênico no hospital durante o mesmo período com a mesma condição comórbida primária, com o mesmo tipo de transplante, com a idade dentro de um intervalo de 10 anos do paciente caso,

mas que não apresentaram quadro sugestivo de IFI. É importante ressaltar que as estimativas de custo atribuíveis são dependentes da seleção apropriada de grupos de casos e de controle, a fim de separar o efeito de confusão de doença associada.

Foram acompanhados os custos dos 117 pacientes que foram submetidos a TCTH alogênico, desde a internação até alta ou óbito

Os pacientes foram divididos em 10 grupos considerando:

- Uso ou não de profilaxia contra fungo filamentosos;
- Alterações nos resultados de galactomanana e TAC;
- Ausência ou presença de IFI;
- Neutropenia prolongada.

Para estimar os custos incrementais das IFI foram comparados os grupos que tiveram infecção fúngica provada ou provável com pacientes que não desenvolveram IFI:

- Grupo com IFI: pacientes submetidos a TCTH alogênico e que desenvolveram IFI
- Grupo sem IFI: pacientes submetidos a TCTH alogênico e que não desenvolveram IFI

Os indivíduos que participam dos grupos tem características semelhantes (doença, tipo de transplante, faixa etária) diferindo quanto estarem ou não acometidos por IFI.

5.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A organização da base de dados e a análise estatística foram realizadas utilizando o software IBM SPSS Statistics 24 (Armonk, NY: IBM Corp.). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para testar as variáveis para a normalidade. Os dados contínuos foram descritos como média e desvio padrão ou como mediana e intervalo de confiança para variáveis com distribuição normal e não normal, respectivamente. Os dados categóricos foram expressos como frequências absolutas e relativas. Foi realizado o teste Pearson para comparações univariadas, ao analisar as variáveis categóricas, e o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, ao analisar variáveis contínuas com uma distribuição normal e não normal, respectivamente. Uma

probabilidade estatística inferior a 0,05 foi considerada como indicativa de significância.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi conduzido de acordo com as normas regulatórias de pesquisa com seres humanos (Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e complementares) e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Complexo Hospital de Clínicas da UFPR sob o número 0330.0.208.000-10.

6. RESULTADOS

6.1 RESULTADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

No período de 01/03/2011 a 31/08/2012 foram internados 117 pacientes no STMO do CHC/UFPR, que foram submetidos a 124 TCTH alogênicos. Essa diferença de valores se justifica pelo fato de que 7 pacientes realizaram dois TCTH no mesmo período de internação ou em internações diferentes.

As ferramentas utilizadas de rotina para o diagnóstico complementar das IFI são a dosagem do biomarcador galactomanana duas vezes por semana, a TAC de tórax e seios de face, micológico direto e culturas para a identificação de fungos dos diversos materiais biológicos sugestivos de sítios infectados e histopatologia das biópsias. A dosagem do biomarcador (1-3)- β -D glucana (BDG) não é realizada no CHC/UFPR e portanto não avaliada.

As características dos pacientes do estudo estão apresentadas na Tabela 2.

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	72/45 (61,54% / 38,46%)
Idade: mediana (intervalo)	12 (1-63)
Doença hematológica associada	
Anemia Aplástica Severa	25 (21,37%)
Leucemia Linfoide Aguda	23 (19,66%)
Anemia de Fanconi	16 (13,67%)
Leucemia Mieloide Aguda	16 (13,67%)
Leucemia Mieloide Crônica	7 (5,98%)
Síndrome de Wiskott Aldrich	6 (5,13%)
Síndrome Mielodisplásica	5 (4,27%)
Síndrome de Kostmann	2 (1,71%)
Mielofibrose Aguda	2 (1,71%)
Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)	2 (1,71%)
Outras	13 (11,11%)
	Total = 117 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	39 (31,45%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	9 (7,26%)
Transplante de sangue de cordão umbilical	1 (0,81%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	39 (31,45%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	8 (6,45%)
Transplante de sangue de cordão umbilical	19 (15,32%)
TCTH haploidêntico	9 (7,26%)
	Total = 124 TCTH
Mediana da duração da neutropenia (dias)	21 (16-29)
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	27 (21,77%)
DECH confirmada por biópsia	12 (44,44%)
Suspeita clínica de DECH	15 (55,56%)

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

(continuação)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Terapia antifúngica	
Profilaxia	
Fluconazol	124 (100%)
Micafungina	33 (26,61%)
Micafungina / Voriconazol	9 (7,26%)
Anfotericina B	7 (5,64%)
Voriconazol	2 (1,61%)
Voriconazol / Anidulafungina / Anfotericina B	1 (0,81%)
	Total = 52
Tratamento Pré-emptivo	
Micafungina	4 (3,22%)
Tratamento empírico	
Micafungina	7 (5,64%)
Voriconazol	6 (4,84%)
Micafungina / Voriconazol	1 (0,81%)
Anfotericina B / Voriconazol	1 (0,81%)
Anfotericina B / Micafungina	1 (0,81%)
Voriconazol / Anfotericina B lipossomal / Micafungina	1 (0,81%)
	Total = 17
Tratamento terapêutico	
Voriconazol	9 (7,26%)
Voriconazol / Micafungina	6 (4,84%)
Micafungina	3 (2,42%)
Voriconazol / Anfotericina B	3 (2,42%)
Voriconazol / Anfot.B / Anfot.B lipídica	3 (2,42%)
Micafungina / Anfotericina B	2 (1,61%)
Voriconazol/Anfot.B/Anfot.B lipídica/Anfot.B lipossom.	2 (1,61%)
Micafungina / Anidulafungina	1 (0,81%)
Voriconazol / Micafungina / Anfotericina B	1 (0,81%)
Voriconazol / Fluconazol / Anfotericina B	1 (0,81%)
Voriconazol/Micafungina/Anfot.B/Anfot.B lipídica	1 (0,81%)
Voriconazol / Micafungina / Anfot. B / Anfot. B lipídica / Anfot. B lipossomal	1 (0,81%)
	Total = 33

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO EM ESTUDO

(conclusão)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
IFI encontradas	
Aspergilose invasiva provável	9 (34,61%)
Fusariose	6 (23,08%)
Mucormicose	2 (7,69%)
IFI por <i>Acremonium</i>	1 (3,85%)
Candidíases	6 (23,08%)
IFI por <i>Trichosporon asahii</i>	2 (7,69%)
Total	26 (20,97% dos TCTH)
Uso de Corticoides	64 (51,61%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	31 (25%)
Vírus do Herpes humano (HHV6)	9 (7,26%)
<i>Rhinovírus</i> A, B, C	8 (6,45%)
Vírus Epstein-Barr	8 (6,45%)
<i>Adenovírus</i>	6 (4,84%)
<i>Poliomavírus</i>	5 (4,03%)
Vírus do Herpes Simples (HSV)	4 (3,22%)
<i>Metapneumovírus</i>	4 (3,22%)
Vírus Sincicial Respiratório (RSV)	3 (2,42%)
<i>Coronavírus</i>	2 (1,61%)
Vírus <i>Parainfluenza</i>	1 (0,81%)
Vírus <i>Varicella-Zoster</i>	1 (0,81%)
<i>Rotavírus</i>	1 (0,81%)
Total = 83	
Toxicidade ao fluconazol	14(11,29%)
Toxicidade ao Anfotericina B	7 (5,64%)
Toxicidade ao Voriconazol	3 (2,42%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	17 (13,71%)
Alta / Óbito	91/33 (73,39% / 26,61%)

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: TCTH = Transplante de Células Tronco-hematopoiéticas; IFI = infecção fúngica invasiva

Dos 117 pacientes avaliados, 72 (61,54%) eram do sexo masculino e as doenças hematológicas associadas mais prevalentes foram anemia aplástica severa (25 – 21,37%), leucemia linfóide aguda (23 – 19,66%), Anemia de Fanconi (16 – 13,67%) e leucemia mieloide aguda (16 – 13,67%). Os TCTH

mais realizados foram o TMO aparentado e o não aparentado (ambos com 39 – 31,45%). (Tabela 2)

Nos pacientes estudados, a duração da neutropenia teve uma mediana de duração de 21 dias (16-29 dias), em que os pacientes estavam mais susceptíveis ao desenvolvimento de processos infecciosos, entre eles as IFI, o que está de acordo com a literatura.

A profilaxia da DECH foi realizada com ciclosporina e metotrexato e 27 pacientes (21,77%) desenvolveram essa complicação, sendo que destes 12 pacientes (44,44%) apresentaram DECH confirmada por biópsia e 15 (55,56%) tiveram suspeita clínica da doença (Tabela 2). Nessas situações, habitualmente se utilizam corticosteroides, podendo estar associado a outras drogas, sempre em combinação com a ciclosporina já em uso desde a profilaxia.

Os antifúngicos mais utilizados na profilaxia nesse estudo foram, além do fluconazol (100% dos pacientes o receberam), micafungina (33 – 26,61%), micafungina / voriconazol (9 – 7,26%) e anfotericina B (7 – 5,64%). Em 14 (11,29%), TCTH apareceram sinais e resultados de hepatotoxicidade, com o aumento de transaminases, referente ao uso do fluconazol que foi resolvido com sua suspensão e substituição por outro antifúngico. A micafungina foi o antifúngico mais utilizado na profilaxia no período do estudo por ter tido um custo menor nas aquisições do que os demais.

O tratamento preemptivo foi realizado apenas em 4 (3,22%) casos, e o antifúngico utilizado também foi a micafungina por apresentar menor custo de aquisição. E como tratamento empírico, 17 casos (13,72%) receberam principalmente micafungina e voriconazol.

Um total de 33 (26,63%) episódios de tratamento com antifúngicos foram administrados por suspeita de IFI. O mais utilizado foi o voriconazol em 9 (7,26%) dos transplantes e voriconazol associado à micafungina em 6 (4,84%) dos casos.

As IFI mais frequentes na população estudada foram a Aspergilose invasiva tendo a maior incidência (9 – 34,61%), seguida das candidemias invasivas (6 – 23,08%) e fusariose (6 – 23,08%). A taxa de mortalidade encontrada nas IFI foi alta (21 óbitos – 80,77%), e a maioria dos óbitos estava relacionada com IFI causadas por outros fungos filamentosos que não o *Aspergillus sp.*

O diagnóstico das IFI foi evidenciado em 9 casos apenas por cultura de material de diversos locais (pele, trato gastrointestinal, rim e artéria renal, líquidos sinoviais, fígado, músculo, língua, palato, lábio e hemoculturas); em 9 casos por TAC e biomarcador galactomanana; em 4 casos por TAC alterada e cultura; em 3 casos por cultura e biomarcador galactomanana e em 1 caso com TAC, cultura e GMN positivas.

Durante o período de recuperação imunológica, o Citomegalovírus Humano (HCMV) é considerado um dos mais importantes patógenos virais oportunistas em pacientes imunodeprimidos. Neste estudo, o CMV esteve presente em 31 pacientes (25%).

Para a avaliação dos pacientes, os mesmos foram divididos em dez grupos de acordo com a profilaxia antifúngica utilizada, a presença de alterações de imagem e achados microbiológicos, o resultado da dosagem do biomarcador GMN e a presença de IFI. A classificação dos grupos está apresentada na Tabela 3.

Os pacientes do grupo A receberam profilaxia contra fungos filamentosos por apresentarem toxicidade ao fluconazol, por profilaxia primária em paciente de risco ou neutropênico ou por profilaxia secundária, por já terem desenvolvido uma IFI anteriormente. Para o Grupo 1A, de pacientes que receberam profilaxia antifúngica contra fungos filamentosos e apresentaram resultados negativos de GMN e não desenvolveram IFI, foram classificados 34 pacientes, com um total de 35 TCTH. As doenças hemotológicas associadas mais prevalentes foram leucemia linfóide aguda (7 – 20,59%) e anemia de Fanconi (7 – 20,59%). Os TCTH mais realizados foram o TMO aparentado (14 – 40%) e o não aparentado (9 – 25,71%). Os dados referentes ao grupo 1A constam da Tabela 1 do Apêndice.

Os antifúngicos profiláticos mais empregados foram a micafungina (21 – 60%) e Micafungina / Voriconazol (8 – 22,86%). Os pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade pelo fluconazol foram em número de 7 (20%), apresentaram aumento das transaminases que reduziram após a troca do antifúngico. Desses, 5 pacientes trocaram o fluconazol por micafungina e 2 por anfotericina B com um diferencial em custos.

Como fatores associados de IFI foram encontrados a neutropenia (mediana de 20 dias), a DECH (6 pacientes – 17,14%) e a presença do CMV

TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS PACIENTES EM GRUPOS

Grupo	Profilaxia com fluconazol	Profilaxia com AF Anti-FF	GMN positiva	GMN negativa	TAC positiva	TAC negativa	Sem evidência de IFI	Com evidência de IFI	Classificação da IFI	Número de pacientes
1A	X	X	---	X	---	X	X	---	---	35
1B	X	---	---	X	---	X	X	---	---	27
2A	X	X	---	X	X	---	---	X	Possível	6
2B	X	---	---	X	X	---	---	X	Possível	3
3A	X	X	X	---	---	X	X	---	---	6
3B	X	---	X	---	---	X	X	---	---	4
4AI	X	#	X	---	X	---	---	X	Provável	9
4OFF	X	#	#	#	#	#	---	X	Provada	9
5	X	#	#	#	---	X	---	X	Provada	8
6NF	X	#	---	X	---	X	X	---	---	17

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: X = presente; -- = ausente; # = variável; AF = antifúngico; Anti-FF = antifungo filamentoso.

(6 pacientes 17,14%). As taxas de alta / óbito foram de 32 / 3 (91,43% / 8,57%) respectivamente. Os óbitos foram relacionados a causas não fúngicas, provavelmente por pneumonite por CMV, DECH aguda e insuficiência renal e, por último, quadro compatível com pulmão de Síndrome de angústia respiratória aguda (SARA) e choque séptico.

No grupo 1B, os que receberam como profilaxia antifúngica apenas fluconazol e apresentaram resultados negativos de GMN e não desenvolveram IFI, foram encontrados 27 pacientes submetidos a 27 TCTH (Tabela 2 do Apêndice). A doença mais prevalente foi Anemia Aplástica Severa com 11 pacientes (40,74%) e o TCTH mais utilizado foi o TMO aparentado (14 – 51,85%) e o não-aparentado (9 – 33,33%). Entre os potenciais fatores de risco associados, a neutropenia teve uma mediana de 18 dias e a DECH esteve presente em 3 pacientes (11,11%) e o CMV, também em 3 pacientes (11,11%)

Dentre os 27 pacientes, as taxas de alta / óbito foram de 25 / 2 (92,59% / 7,41%) respectivamente. Os óbitos foram relacionados a causas não fúngicas, provavelmente por recidiva da doença, pneumonia e pneumonite por droga, pneumonite por vírus sincicial respiratório e, por último, insuficiência renal aguda, instabilidade hemodinâmica, alteração neurológica e hepática, sangramento digestivo e pancitopenia.

Nas Tabelas 4 e 5 do Apêndice, estão apresentadas as características dos pacientes do Grupo 2A, que receberam profilaxia contra fungos filamentosos, apresentaram resultados negativos de GMN e tiveram suspeita ou evidências de IFI.

Esse grupo apresentou 6 pacientes e a doença prevalente foi Leucemia mieloide aguda (2 – 33,33%) e o TCTH mais realizado foi TMO não aparentado (3 - 50%). A neutropenia teve uma mediana de 21 dias, o *Citomegalovírus* esteve presente em 3 casos (50%) e 1 paciente (16,67%) desenvolveu DECH. Este paciente apresentou a DECH e a IFI possível (aspergilose possível) ao mesmo tempo.

No Grupo 2A, os seis pacientes (100%) apresentaram uma TAC alterada, todos eles com a presença de um nódulo com o sinal do halo em “vidro fosco”, que é um achado importante no diagnóstico de aspergilose. (Tabela 4 do Apêndice)

Neste grupo, três pacientes apresentaram toxicidade relativa ao uso do fluconazol profilático, o que o levou a ser substituído por Anfotericina B em dois pacientes e por micafungina em um paciente.

O número de altas e óbitos foi o mesmo (3/3 – 50%/50%) e os óbitos estavam relacionados a causas multifatoriais, DECH grave com enterorragia e, por último, ascite, Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), CMV e insuficiência respiratória.

No grupo 2 B, foram incluídos 3 pacientes e seus dados estão apresentados nas Tabelas 5 e 6 do Apêndice. Esses pacientes receberam apenas fluconazol como profilaxia, apresentaram resultados negativos de GMN e tiveram suspeita ou evidências de IFI. Nesse grupo de pacientes, a doença mais prevalente foi Leucemia linfóide aguda (2 – 66,67%). Nos resultados de TAC, todos eles apresentaram alterações correspondentes a nódulos não calcificados e circundados por halo em “vidro fosco”, sinal característico no diagnóstico de Aspergilose invasiva. (Tabela 6 do Apêndice)

Os fatores associados presentes neste grupo foram a neutropenia, com uma mediana de 21 dias de duração, e a DECH, presente em um paciente (25%). Uma paciente teve o uso da Anfotericina B suspensa por nefrotoxicidade, mas não foi submetida ao procedimento de hemodiálise, por esse antifúngico ter sido substituído por voriconazol, com uma alteração no custo da terapia. Em um paciente, a DECH e a IFI possível ocorreram ao mesmo tempo, com o uso de corticosteroide.

O número de pacientes que foram a óbito foi de 2 (66,67%), um por recaída precoce da doença e outro por hipertensão intracraniana por trombose de seios venosos cerebrais.

O Grupo 3A contou com 6 pacientes que receberam profilaxia contra fungos filamentosos e apresentaram resultados positivos de GMN e não tiveram suspeita ou evidências de IFI. Seus dados estão apresentados nas Tabelas 7 e 8 do Apêndice. Dois pacientes foram submetidos a um TMO não aparentado (40%). Como potenciais fatores de risco, três pacientes foram acometidos por citomegalovirose (50%), três apresentaram DECH (50%) e a duração da neutropenia teve uma mediana de 19 dias.

A taxa de alta / óbito desses pacientes foi de 4/2 (66,67% / 33,33%) respectivamente, óbitos estes relacionados com infecções virais, destacando-

se a adenovirose e insuficiência renal e respiratória, hiperbilirrubinemia e disfunção de múltiplos órgãos.

Com uma taxa de 66,67% (4 pacientes), foi evidenciado o uso de terapia preemptiva ou também designada de terapia guiada, na qual se inicia a terapia ao se identificar resultados positivos na detecção de antígenos, como a GMN e β -D-glucana, e antes que as manifestações clínicas ocorram causando riscos à saúde do paciente. Desses quatro pacientes, três foram de alta sem ter desenvolvido IFI e um foi a óbito, por múltiplas infecções virais sem ter desenvolvido a IFI, evidenciando-se assim a importância da detecção deste biomarcador como indicador de IFI precoce e a imediata intervenção, para que não se desenvolva a doença colocando em risco a vida do paciente.

Os pacientes do Grupo 3 B (4 pacientes), que receberam apenas fluconazol como profilaxia, apresentaram resultados positivos de GMN e não tiveram suspeita ou evidências de IFI. Seus dados estão nas Tabelas 9 e 10 do Apêndice. Desses, 2 (50%) foram acometidos por Anemia aplástica severa e os transplantes realizados foram TMO aparentado e não aparentado (2 cada – 50% cada). Como potenciais fatores de risco associados estavam presentes novamente a DECH em um paciente (25%), a presença do CMV nesse mesmo paciente (25%) e uma mediana de 22 dias de duração da neutropenia. O único óbito que ocorreu nesse grupo foi por provável DECH de trato gastrointestinal, pele e suspeita de fígado também. Um paciente apresentou toxicidade ante o fluconazol, mas não houve troca por outro antifúngico.

Para os pacientes do Grupo 4 AI (Tabelas 11 e 12 do Apêndice), que apresentaram resultados positivos de GMN, TAC de tórax ou seios de face sugestivos de aspergilose invasiva e evidências da doença, encontramos 9 pacientes com a realização de 10 TCTH. Todos os 9 pacientes foram diagnosticados com aspergilose invasiva provável, apresentando assim uma taxa de 7,69% da doença no total de pacientes transplantados.

Três pacientes tinham leucemia linfóide aguda (33,33%), dois, Anemia de Fanconi (22,22%) e dois com Síndrome mielodisplásica (22,22%). Os TCTH mais utilizados foram o TMO não aparentado (4 – 44,44%) e transplante de células de cordão umbilical não aparentado (2 – 22,22%). Três pacientes desenvolveram DECH (33,33%), 8 pacientes (88,89%) usaram corticoides, 5 pacientes apresentaram CMV positivo (55,55%) e a duração mediana de

neutropenia foi de 16 dias. Dentre os pacientes, um desenvolveu toxicidade ao voriconazol, que foi substituído por Anfotericina B, com uma diminuição de custos da terapia.

Os resultados de alterações da TAC e os resultados de GMN dos 9 pacientes pertencentes ao Grupo 4AI estão relacionados na Tabela 12 do Apêndice. A maioria dos pacientes apresentou nódulos com halos em “vidro fosco”, sinal característico e importante para o diagnóstico da IFI.

Os antifúngicos terapêuticos mais utilizados foram o voriconazol, a micafungina, ou a associação desses com outras drogas antifúngicas. Todos os pacientes apresentaram resultados positivos para o biomarcador GMN e, em apenas três pacientes (33,33%), esse resultado antecedeu as alterações encontradas na TAC de tórax ou seios de face. Dentre esse grupo, 2 pacientes (22,22%) apresentaram a IFI e DECH concomitantemente e também dois (22,22%), falha de pega do TCTH.

A taxa de alta / óbito foi de 2 / 7 (22,22% / 77,78%) respectivamente. As causas dos óbitos dos pacientes do grupo 4AI estão relacionadas na Tabela 12 do Apêndice, e a AI esteve envolvida diretamente na causa do óbito em quatro pacientes (44,44%) e parece ter sido a responsável pelo óbito em dois pacientes (22,22%). Os óbitos ocorreram entre 2 a 7 semanas.

Já os pacientes do Grupo 4 OFF, os que apresentaram evidências de IFI e identificação de outro fungo filamentoso que não *Aspergillus sp.*, também apresentaram um valor de mortalidade alto. Dos 9 TCTH realizados, 8 pacientes foram a óbito (88,89%) pelas causas relacionadas nas Tabelas 13 e 14 do Apêndice. A IFI parece ter sido a responsável direta pelo óbito em três pacientes (33,33%) e teve envolvimento nas possíveis causas que levaram quatro pacientes a óbito (44,44%).

Dentre as doenças, as mais prevalentes foram Leucemia linfóide aguda (2 – 22,22%) e Anemia Aplástica Severa (2 - 22,22%). Os TCTH mais utilizados foram os de sangue periférico aparentado (2 – 22,22%), o TMO aparentado (2 – 22,22%) e o Transplante de Células de Cordão Umbilical não aparentado (2 – 22,22%). Os fungos mais encontrados foram *Fusarium sp.* (6 – 66,67%) e agentes de Mucormicose (2 – 22,22%). Dentre os fatores associados, cinco pacientes apresentaram infecções por CMV (55,55%), 4 pacientes tiveram DECH (44,44%), sete pacientes utilizaram corticoides (77,78%) e a duração

mediana da neutropenia foi de 29 dias. Três pacientes desenvolveram a IFI na vigência do uso de um antifúngico, dois deles estavam usando voriconazol profilático e um estava usando micafungina profilática, caracterizando assim uma “infecção de escape” (*breakthrough infection*).

Quatro pacientes (44,44%) desenvolveram nefrotoxicidade pelo uso da Anfotericina B e, em consequência, dois foram submetidos a hemodiálise e um a diálise. Para um paciente, a anfotericina B foi substituída pela Anfotericina B lipossomal, com alteração significativa nos custos do tratamento. A IFI foi a responsável pelo internamento em unidade de terapia intensiva adulto para três pacientes e pediátrica, para um paciente, elevando assim os custos do tratamento dessas infecções.

Fusarium sp. foi o fungo mais encontrado (6 – 66,67%) entre o grupo de outros fungos filamentosos. Desses, apenas um paciente apresentou GMN positiva, 4 pacientes apresentaram cultura positiva para biópsia de pele, dois apresentaram positividade em hemoculturas e em um paciente, foram encontrados resultados positivos em líquidos sinoviais de cotovelo esquerdo e do joelho direito. Dos seis pacientes, cinco foram a óbito (83,33%).

Dos dois pacientes que foram acometidos por mucormicose, um deles apresentou comprometimento de pele / músculo, fígado, pulmão e sistema nervoso central, GMN com resultados negativos, TAC alterada e óbito por massa pulmonar de mucormicose invasiva extensa inoperável. O outro paciente desenvolveu uma mucormicose intra-abdominal com comprometimento renal e de artéria renal, com resultados positivos para a GMN e TAC normal. O óbito foi causado pela IFI. O envolvimento hepático e renal são menos comuns.

E por último, o paciente que desenvolveu a IFI por *Acremonium* apresentou hemocultura positiva e cultura de material de biópsia da coxa esquerda também positiva para este fungo. Apresentou ainda GMN positivas que coincidiram com a realização das culturas. O paciente foi a óbito pela IFI e também pelo não controle da doença de base.

Portanto, conforme o exposto acima, todas as IFI por fungos filamentosos não *Aspergillus* foram consideradas provadas. A Tabela 14 do Apêndice relaciona a evolução e o desfecho das infecções no grupo de IFI por outros fungos filamentosos.

A maioria dos pacientes do grupo 4OFF apresentou lesões de pele características, que são frequentemente a fonte mais importante de diagnóstico (7 – 77,78%). Foram encontrados também envolvimento pulmonar em 4 pacientes (44,44%) e hemoculturas positivas em três (33,33%).

No Grupo 5, foram analisados os casos que apresentaram evidências da doença e identificação de fungo leveduriforme, foram em um total de 8 pacientes, sendo que 4 (50%) tinham como doença de base leucemia linfóide aguda. Os TCTH mais realizados foram TMO não aparentado e o transplante de células de cordão umbilical (3 – 42,86% cada). Os dados desse grupo estão apresentados nas Tabelas 15 e 16 do Apêndice.

Como fatores associados, encontramos uma duração mediana de 23 dias da neutropenia, DECH em 2 pacientes (28,75%), CMV e Vírus do Herpes Humano (HHV6) em dois pacientes (28,75% cada). Um paciente (12,5%) apresentou toxicidade relativa ao fluconazol, antifúngico este substituído por micafungina, com aumento do custo da terapia.

As leveduras de maior incidência foram *Trichosporon asahii* e *Candida guilliermodii* com dois pacientes cada (25% / 25%). Além desses, foi observado casos por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. albicans*. Dois pacientes (25%) desenvolveram a IFI por leveduras na vigência do uso de antifúngicos, caracterizando assim uma “infecção de escape” (*breakthrough infection*), a saber: infecção por *Trichosporon asahii* na vigência de uso de micafungina e infecção por *Candida albicans* também com o uso de micafungina.

O sítio mais envolvido foi a infecção na corrente sanguínea (6 – 75%), e também foram observados infecção em outros locais como liquor (1 – 12,5%), reto, cólon, duodeno e íleo (1 – 12,5%). Nesse estudo, três pacientes (37,5%) retiraram o cateter venoso central após a identificação da levedura em hemoculturas. A TAC de tórax só deu resultado positivo no paciente que foi acometido pela *Candida albicans*, apresentando nódulos pulmonares, alguns com discreto halo de atenuação em vidro fosco ao seu redor, sem a possibilidade de excluir a infecção fúngica.

A taxa de mortalidade foi de 75% (6 pacientes), o que é um pouco maior que o relatado na literatura, com a estima de uma taxa de mortalidade global de 50 a 70%.⁽⁶⁷⁾ Os óbitos dos pacientes do nosso estudo estão relacionados na Tabela 16 do Apêndice, em que se pode verificar que a IFI por

fungo leveduriforme esteve presente e envolvida como uma das causas de morte em quatro pacientes (50%).

Dois pacientes (25%) apresentaram resultados persistentemente positivos para o biomarcador galactomanana: o primeiro paciente apresentou infecção por *Candida parapsilosis* isolada em sangue e apresentou 5 dosagens consecutivas de GMN >0,5, concomitantes com as hemoculturas positivas e biópsias de íleo, também positivas; o segundo, apresentou 5 medidas positivas consecutivas de GMN com quadro de candidemia por *C. tropicalis*, isolada em sangue e liquor. A tomografia de tórax dos dois pacientes foi normal e não houve suspeita de infecção por fungo filamentosos. Os dois pacientes evoluíram ao óbito.

E por fim, o Grupo 6NF, que inclui pacientes que receberam terapia empírica por apresentarem neutropenia febril, com resultados negativos para a GMN e sem evidência de IFI, tem seus dados mostrados na Tabela 17 do Apêndice.

Foram um total de 17 pacientes e 19 transplantes. As doenças mais comuns foram Anemia Aplástica Severa (3 – 17,65%), Leucemia linfóide aguda (3 – 17,65%) e uma associação de Síndrome Mielodisplásica com Leucemia Mieloide Aguda (2 – 11,76%). Os TCTH mais realizados foram o TMO aparentado (5 – 26,31%) e TMO não aparentado (5 – 26,31%).

Os potenciais fatores de risco associados foram a DECH presente em 3 pacientes (15,79%), CMV e metapneumovírus em 3 pacientes cada (15,79%) e uma duração mediana de neutropenia de 23 dias. Um paciente (5,26%) apresentou toxicidade para voriconazol, que foi trocado por micafungina e outro também apresentou toxicidade pela Anfotericina B, que também teve seu antifúngico trocado por micafungina, com alterações no custo do tratamento. Não houve óbitos neste grupo.

6.2 RESULTADOS ECONÔMICOS:

Para estimar os custos incrementais das IFI foram comparados os grupos de pacientes que desenvolveram uma infecção fúngica provada ou provável com pacientes que não desenvolveram IFI.

- Grupo de estudos: pacientes submetidos a TCTH alogênico e que desenvolveram uma IFI.
- Grupo controle: pacientes submetidos a TCTH alogênico e que não desenvolveram IFI.

Os indivíduos que participam dos grupos tem características semelhantes (doença, tipo de transplante, faixa etária) diferindo quanto estarem ou não acometidos por IFI.

Essa classificação foi criada com a finalidade de identificar quais os pacientes desenvolveram a IFI, sendo considerados como grupo de estudos, e os pacientes que não desenvolveram a IFI, como grupo controle.

6.2.1 COMPARAÇÃO GRUPO DE ESTUDOS AI X GRUPO CONTROLE

A AI foi encontrada em 7,69% das internações para TCTH alogênico no período. Um total de 9 pacientes com a realização de 10 TCTH apresentou resultados positivos de galactomanana, TAC de tórax ou seios de face sugestivos de aspergilose invasiva e evidências da doença, sendo diagnosticados com aspergilose invasiva provável.

Para uma análise comparativa, o grupo caso foi comparado a uma população de referência, considerada como grupo controle, que consiste em 9 pacientes do total de pacientes submetidos a TCTH alogênico no período estudado.

A tabela 4 apresenta os dados de comparação dos Grupos caso (Aspergilose invasiva provável) e controle (sem a IFI).

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO AI PROVÁVEL E DO GRUPO CONTROLE

(continua)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO DE ESTUDO AI PROVÁVEL N=9	GRUPO CONTROLE N=9	VALOR DE p*
Gênero: masculino/feminino	4/5 (44,44% /55,55%)	5/4 (55,55%/44,44%)	NA
Idade: mediana (interv.)	15 (7-54)	15 (7-42)	NA
Doença hematológica associada			NA
Leucemia Linfoide Aguda	3 (33,33%)	3 (33,33%)	
Anemia de Fanconi	2 (22,22%)	2 (22,22%)	
Anemia Aplástica Severa	1 (11,11%)	2 (22,22%)	
Disceratose Congênita	1 (11,11%)	0 (0%)	
Síndrome Mielodisplásica	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Síndr. Mielodisplásica / Leuc. Mieloide Aguda	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
	Total = 9 pacientes	Total = 9 pacientes	
Tipo de TCTH			
TCTH aparentado			NA
Transplante de Medula Ósea	2 (22,22%)	1 (11,11%)	
TCTH não aparentado			
Transplante de Medula Ósea	4 (44,44%)	5 (55,55%)	
TCTH sangue periférico	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Transplante de Células de Cordão Umbilical	2 (22,22%)	2 (22,22%)	
Transpl. Haploidêntico	1 (11,11%)	0 (0%)	
	Total = 10	Total = 9	
Mediana (dias) da duração da neutropenia	26 (11 – 56)	22 (14 – 33)	0,665
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	3 (33,33%)	2 (22,22%)	0,599

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO AI PROVÁVEL E DO GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	GRUPO DE ESTUDO AI PROVÁVEL N=9	GRUPO CONTROLE N=9	(conclusão)
			VALOR DE p*
Terapia antifúngica			
Profilaxia			NA
Fluconazol	9 (100%)	9 (100%)	
Micafungina	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Micafungina / Voriconazol	0 (0%)	1 (11,11%)	
Tratamento			
Voriconazol	2 (22,22%)	0 (0%)	
Micafungina	2 (22,22%)	0 (0%)	
Voriconazol / Micafungina	1 (11,11%)	0 (0%)	
Micafungina / Anidulafungina	1 (11,11%)	0 (0%)	
Voriconazol / Anfotericina B / Micafungina	1 (11,11%)	0 (0%)	
Voriconazol / Anfot.B / Anfot.B lipídica	1 (11,11%)	0 (0%)	
Uso de Corticoides	8 (88,89%)	4 (44,44%)	0,046
Vírus			
<i>Citomegalovírus</i>	4 (44,44%)	0 (0%)	NA
<i>Adenovírus</i>	2 (22,22%)	0 (0%)	
Vírus do Herpes Humano (HHV6)	2 (22,22%)	0 (0%)	
Vírus Epstein-Barr	1 (11,11%)	0 (0%)	
<i>Rhinovírus A, B, C</i>	1 (11,11%)	0 (0%)	
Vírus Sincicial Respirat.	1 (11,11%)	0 (0%)	
Coronavírus	0 (0%)	1 (11,11%)	
Alta / Óbito	2/7 (22,22% / 77,78%)	8/1 (88,89%/11,11%)	0,004

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH = transplante de células tronco-hematopoiéticas; NA = não se aplica.

* = os valores <0,05 são significativos

Por meio desses dados, podemos observar que o fator associado que teve diferença significativa entre os dois grupos foi o uso de corticoides que, no grupo estudo AI foi o dobro do valor encontrado no grupo controle (p=0,046). A taxa de mortalidade do grupo de estudos em comparação ao grupo controle foi muito alta (77,78% e 11,11% respectivamente, p=0,004)

Na Tabela 5 estão relacionados os custos diretos gastos para o tratamento dos pacientes do grupo (AI) e grupo controle. Os custos diretos analisados foram: gastos com medicamentos, exames de laboratório (dosagem do biomarcador, micológico direto e cultura de fungo), exames de imagem (TAC de tórax e face), diárias da unidade de TMO.

TABELA 5 - ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DO GRUPO DE ESTUDO AI E DO GRUPO CONTROLE.

VARIÁVEL	GRUPO DE ESTUDO ASPERGILOSE	GRUPO CONTROLE	VALOR DE p *
Custo total	1.283.147,50	883.287,05	0,050
Mediana (mínimo – máximo)	143.010,06 (41.334,69 – 224.874,40)	86.276,94 (66.695,34 – 188.643,64)	
Média (Desvio Padrão)	142.571,94 (± 58.218,54)	98.143,01 (± 37.272,43)	
Mediana dias de internamento (min– máx)	58 (17 – 74)	37 (29 – 79)	0,161
Média dias de internamento (DP)	51 (± 18,17)	40,44 (±14,97)	
Custo de farmácia	190.228,67 (14,82%)	30.764,86 (3,48%)	0,040*
Custo de laboratório	69.621,57 (5,42%)	49.072,12 (5,55%)	0,190
Custo de exames de imagem	12.836,30 (1,00%)	2.125,91 (0,24%)	0,001*
Custo Diárias TMO	1.010.460,96 (78,75%)	801.324,16 (90,72%)	0,161
Taxa de mortalidade	77,78%	11,11%	0,015*

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: DP = Desvio padrão; * = os valores <0,05 são significativos

Os pacientes que tiveram diagnóstico de aspergilose invasiva provável como diagnóstico secundário, permaneceram internados no hospital por um período maior (mediana de 58 dias = 17 – 74 dias) comparativamente ao grupo de pacientes com diagnósticos primários semelhantes, mas sem apresentarem a doença (mediana de 37 dias = 29 – 79 dias). A mediana de tempo de internamento foi 56,76% maior no grupo de estudo, porém esses dados não apresentaram diferença significativa (p=0,161).

As análises estatísticas revelam que as taxas referentes aos custos de exames de imagem e farmácia tiveram um aumento estatisticamente significativo em relação ao grupo controle (p=0,001 e p=0,040 respectivamente). Isso se justifica pelo fato de, na ocorrência de uma IFI,

exames de TAC serem realizados com mais frequência para acompanhamento da infecção, assim como um maior consumo de medicamentos antifúngicos.

Nos pacientes do grupo de estudo, as diárias hospitalares e as taxas de farmácia representaram a maior porcentagem dos custos totais (78,75% e 14,82% respectivamente) deste grupo, justificado por um aumento do número de dias de internamento e de antifúngicos utilizados. Já para o grupo controle as diárias hospitalares e as taxas de custo do laboratório tiveram o maior impacto financeiro (90,72% e 5,55% respectivamente), sendo que o doseamento da GMN realizado duas vezes por semana na rotina do CHC contribui por este custo.

A tabela 6 compara a mediana e a média dos custos totais para os grupos de pacientes com aspergilose invasiva e controle. A mediana dos custos totais do grupo de estudo foi 65,76% maior que do grupo controle.

TABELA 6 - CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO AI E DO GRUPO CONTROLE.

	GRUPO DE ESTUDO ASPERGILOSE	GRUPO CONTROLE
Custo total Mediana (min – máx)	143.010,06 (41.334,69–224.874,40)	86.276,94 (66.695,34 – 188.643,64)
Custo total Média (Desvio Padrão)	142.571,94 (± 58.218,54)	98.143,01 (± 37.272,43)
Custo mediano incremental % Aumento	56.733,12 65,76%	
Custo médio incremental % Aumento	44.428,93 45,27%	

FONTE: O autor (2017)

6.2.2 COMPARAÇÃO GRUPO DE ESTUDOS 4 OFF x GRUPO CONTROLE

O grupo 4 OFF, que representa os pacientes que foram acometidos com IFI por outros fungos filamentosos, foi formado por 9 pacientes, o que representa também 7,69% das internações dos pacientes submetidos a TCTH alogênico no período.

A fusariose foi a IFI de maior ocorrência (6 – 66,67% do universo de 9 pacientes), seguida pela mucormicose (2 – 22,22% dos 9 pacientes) e, por último, a IFI por *Acremonium sp* (1 – 11,11% dos 9 pacientes).

Para realizar a análise dos custos referentes à IFI por outros fungos filamentosos que não o *Aspergillus sp.*, foram selecionados outros nove pacientes do total submetido a um TCTH alogênico no mesmo período que tivessem características semelhantes de doença de base, TCTH, idade, mas que não tivessem desenvolvido uma IFI.

As características dos pacientes do grupo estudo com IFI por outros fungos filamentosos e do grupo controle estão apresentadas na Tabela 7.

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE

(continua)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N=9	GRUPO CONTROLE N=9	VALOR DE p*
Gênero: masculino/feminino	4/5 (44,44%/55,56%)	6/3(66,67%/33,33%)	NA
Idade: mediana (interv.)	20 (2-46)	16 (1-54)	NA
Doença hematológica Anemia			
Aplástica Severa	2 (22,22%)	3 (33,33%)	NA
Leucemia Linfoide Aguda	2 (22,22%)	2 (22,22%)	
Leuc. Mieloide Aguda	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Leuc. Mieloide Crônica	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Síndrome Mielodisplásica	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Síndrome de Kostmann	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Anemia aplástica idiopática	1 (11,11%)	0 (0%)	
	Total = 9	Total = 9	

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE

(continua)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N=9	GRUPO CONTROLE N=9	VALOR DE p*
Tipo de TCTH			
TCTH aparentado			NA
Transplante de Medula Óssea	2 (22,22%)	3 (33,33%)	
TCTH sangue periférico	2 (22,22%)	2 (22,22%)	
TCTH não aparentado			
TCTH Cordão Umbilical	2 (22,22%)	1 (11,11%)	
Transplante de Medula Óssea	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
TCTH sangue periférico	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Transpl. Haploidêntico	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
	Total = 9	Total = 9	
Mediana (dias) da duração da neutropenia	33 (22 – 41)	29 (11 – 37)	0,152
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	4 (44,44%)	2 (22,22%)	0,317

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE

(conclusão)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N=9	GRUPO CONTROLE N=9	VALOR DE p*
Terapia antifúngica			
 Profilaxia			NA
Fluconazol	9 (100%)	9 (100%)	
Voriconazol	2 (22,22%)	0 (0%)	
Voriconazol + Anfotericina B	2 (22,22%)	0 (0%)	
Voriconazol + Micafungina	0 (0%)	1 (11,11%)	
Micafungina	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
 Tratamento			
Voriconazol/Anfot.B/Anfot.B lipídica	2 (22,22%)	0 (0%)	
Voriconazol	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Micafungina	1 (11,11%)	1 (11,11%)	
Voriconazol/Micafungina	1 (11,11%)	0 (0%)	
Voriconazol/Anfotericina B	1 (11,11%)	0 (0%)	
Voriconazol / Anfot.B / Anfot.B lipídica/Anfot.B lipossomal	2 (22,22%)	0 (0%)	
Voriconazol/Micafungina/Anfot.B lipídica/ Anfot.B lipossomal	1 (11,11%)	0 (0%)	
Uso de Corticoides	7 (77,78%)	4 (44,44%)	0,147
Vírus			
<i>Citomegalovírus</i>	5 (55,56%)	3 (33,33%)	NA
Vírus do Herpes Humano	2 (22,22%)	1 (11,11%)	
Vírus Sincicial Respiratório	0 (0%)	1 (11,11%)	
<i>Adenovírus</i>	1 (11,11%)	0 (0%)	
Vírus Herpes Simples	1 (11,11%)	0 (0%)	
<i>Poliomavírus</i>	1 (11,11%)	0 (0%)	
Alta / Óbito	1/8 (11,11% / 88,89%)	7/2 (77,78% / 22,22%)	0,004

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas; NA = não se aplica.

* = os valores <0,05 são significativos

Assim como para o grupo de estudo – aspergilose invasiva, os custos levantados para a IFI por outros fungos filamentosos e seu grupo controle

foram gastos com farmácia, exames diagnósticos de imagem e laboratoriais, diárias da unidade de TMO e unidades de terapia intensiva. Esses valores estão relacionados na Tabela 8.

TABELA 8 - ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DOS PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE.

VARIÁVEL	GRUPO IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N=9	GRUPO CONTROLE	VALOR DE p*
Custo total	4.680.797,73	1.021.740,05	0,008*
Mediana	360.339,72	104.550,72	
(mínimo – máximo)	(83.602,51 - 1.814.023,43)	(74.207,56 – 209.436,71)	
Média	520.088,64	113.526,67	
Desvio Padrão	± 529.020,11	± 44.579,25	
Mediana dias de internamento (min–máx)	93 (30 - 298)	42 (32 – 86)	0,050
Média dias de internamento (DP)	103 ± 80,49	47 ± 17,39	
Custo de farmácia	2.449.067,54 (52,32%)	35.090,32 (3,43%)	< 0,001*
Custo de laboratório	157.654,36 (3,37%)	62.191,86 (6,09%)	0,008*
Custo de exames de imagem	15.992,00 (0,34%)	3.386,91 (0,33%)	0,004*
Custo Diárias hospitalares (STMO+UTlad+UTIped)	2.058.083,83 (43,97%)	921.070,96 (90,15%)	0,040*
Taxa de mortalidade	88,89%	22,22%	0,015*

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: DP = Desvio padrão; UTlad = unidade de terapia intensiva adulto; UTIped = unidade de terapia intensiva pediátrica; * = os valores <0,05 são significativos.

Os custos que mais impactaram o tratamento dos pacientes acometidos por IFI com outros fungos filamentosos que não o *Aspergillus sp.* foram representados novamente pelas taxas da farmácia (52,32%) e diárias hospitalares do TMO e UTI (43,97%). Já para os pacientes do grupo controle, os custos de diárias hospitalares (90,15%) e laboratório (6,09%) foram os que mais impactaram o orçamento.

Os pacientes do grupo de estudo – IFI por outros fungos filamentosos – permaneceram uma mediana de 93 dias (30 – 298 dias) internados e os do grupo controle, uma mediana de 42 dias (32 – 86 dias), o que representa um

aumento de 121,43% para o grupo de estudos. Isto representa um impacto financeiro importante nos custos hospitalares.

Para visualizar a diferença de custos entre os dois grupos, a tabela 9 apresenta a comparação entre a mediana e a média dos custos totais de ambos. Nela podemos observar que a mediana dos custos totais do grupo de estudo foi 244,65%% maior que do grupo controle, o que evidencia também o alto custo das IFI causadas por outros fungos filamentosos.

TABELA 9 - CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS E DO GRUPO CONTROLE.

	IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS	GRUPO CONTROLE
Custo total Mediana (min – máx)	360.339,72 (83.602,51 - 1.814.023,43)	104.550,72 (74.207,56 – 209.436,71)
Custo total Média (DP)	520.088,64 ± 529.020,11	113.526,67 ± 44.579,25
Custo mediano incremental % Aumento		255.789,00 244,65%
Custo médio incremental % Aumento		406.561,97 358,12%

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: DP = Desvio padrão

6.2.3 COMPARAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDOS IFI POR LEVEDURAS X GRUPO CONTROLE

O grupo 5, formado por pacientes submetidos a um TCTH alogênico e que desenvolveram uma IFI por fungo leveduriforme, representam 6,84% dos pacientes em estudo (n=8). As leveduras de maior incidência foram *Trichosporum asahii* e *Candida guilliermodii* com dois pacientes cada (25% / 25%) e ainda um caso por *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. albicans* (12,5% cada). Identificou-se em nosso estudo uma diminuição do número de candidíases causadas por *Candida albicans* e um aumento de incidência de casos por *Candida* não *albicans*. A taxa de mortalidade foi de 75% (6 pacientes).

Novamente, para realizar uma análise comparativa de custos, o grupo de estudo das IFI por leveduras foi comparado a um grupo controle, formado por 8 pacientes do total de pacientes submetidos a TCTH alogênico no período estudado e que apresentam as mesmas características já citadas.

As características do grupo de estudo e grupo controle estão apresentadas na Tabela 10.

TABELA 10 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO 5: IFI POR LEVEDURAS E DO GRUPO CONTROLE

(continua)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO IFI POR LEVEDURAS N=8	GRUPO CONTROLE N=8	VALOR DE p*
Gênero: masculino/feminino	5/3 (62,5% /37,5%)	4/4 (50%/50%)	NA
Idade: mediana (interv.)	7,5 (1-52)	13 (1-50)	NA
Doença hematológica associada			NA
Leucemia Linfoide Aguda	4 (50%)	4 (50%)	
Anemia Aplástica Severa	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
Mielofibrose	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
Síndrome Wiskott Aldrich	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
Anemia de Fanconi	0	1 (12,5%)	
Anemia de Fanconi/SMD/LMA	1 (12,5%)	0	
	Total = 8	Total = 8	
Tipo de TCTH			
TCTH aparentado			NA
Transplante de Medula Óssea	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
TCTH sangue periférico	0	1 (12,5%)	
TCTH não aparentado			
TCTH Cordão Umbilical	3 (37,5%)	4 (50%)	
Transplante de Medula Óssea	3 (37,5%)	1 (12,5)	
Transpl. Haploidêmico	1 (12,5%)	1 (12,5%)	
	Total = 8	Total = 8	

TABELA 10 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO 5: IFI POR LEVEDURAS E DO GRUPO CONTROLE

CARACTERÍSTICAS	(conclusão)		
	GRUPO ESTUDO IFI POR LEVEDURAS N=8	GRUPO CONTROLE N=8	VALOR DE p*
Mediana (dias) da duração da neutropenia	33,5 (17 – 54)	25,5 (18 – 80)	0,721
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	2 (25%)	1 (12,5%)	0,522
Terapia antifúngica			NA
 Profilaxia			
Micafungina	3 (37,5%)	4 (50%)	
Voriconazol + Micafungina	0 (0,0%)	2 (25%)	
Voriconazol	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Fluconazol	8 (100%)	8 (100%)	
 Tratamento			
Voriconazol	2 (25%)	0 (0,0%)	
Micafungina/Anfotericina B	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Voriconazol/Anfot.B/ Fluconazol	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Micafungina/Voriconazol/ Anfot.B	2 (25%)	0 (0,0%)	
Micafungina/Voriconazol/ Anfot.B/Anfot.B lipídica	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Micafungina/Voriconazol	1 (12,5%)	0 (0,0%)	
Micaf/AnfoB/Anidulafung.	0 (0,0%)	1 (12,5%)	
Uso de Corticoides	6 (75%)	5 (62,5%)	0,590
Vírus			NA
<i>Citomegalovírus</i>	2 (25%)	1 (12,5%)	
Vírus do Herpes Humano (HHV6)	2 (25%)	0	
<i>Rhinovírus ABC</i>	1 (12,5%)	0	
Vírus Herpes Simples	1 (12,5%)	0	
<i>Coronavírus</i>	0	1 (12,5%)	
Alta / Óbito	2/6 (25% / 75%)	6/2 (75%/25%)	0,046

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas; NA = não se aplica;

* = os valores <0,05 são significativos

Na Tabela 11 a seguir, estão relacionados os custos diretos com farmácia, exames de laboratório, exames de imagem, diárias da unidade de TMO.

TABELA 11 - ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DOS PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO 5: IFI POR LEVEDURAS E DO GRUPO CONTROLE.

VARIÁVEL	GRUPO ESTUDO IFI POR LEVEDURAS N=8	GRUPO CONTROLE N = 8	VALOR DE p*
Custo total	1.449.108,85	1.077.797,72	0,234
Mediana	147.276,01	112.536,67	
(mínimo – máximo)	(86.536,90 - 394.586,11)	(67.202,89 – 265.522,58)	
Média	181.138,61	134.724,72	
Desvio Padrão	± 101.411,88	± 73.951,45	
Mediana dias de internamento (min– máx)	53,5 (26 - 158)	41,5 (29 – 93)	0,645
Média dias de internamento (DP)	68,25 (+ 43,14)	52 (+ 26,13)	
Custo de farmácia	127.779,47 (8,82%)	84.264,34 (7,82%)	0,195
Custo de laboratório	112.858,80 (7,79%)	73.716,93 (6,84%)	0,130
Custo de exames de imagem	9.135,44 (0,63%)	4.017,41 (0,37%)	0,050
Custo Diárias hospitalares (STMO+UTI pediátrica)	1.199.335,04 (82,76%)	915.799,04 (84,97%)	0,645
Taxa de mortalidade	75%	25%	0,046*

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: DP = Desvio padrão; * = os valores <0,05 são significativos.

Nesta tabela, podemos identificar que os maiores custos tanto para o grupo de estudos IFI por leveduras como para o grupo controle foram as diárias hospitalares (82,76% para o grupo de estudos e 84,97% para o grupo controle) e gastos com a farmácia (8,82% para o grupo de estudos e 7,82% para o grupo controle).

As análises estatísticas demonstram que, para as IFI por fungos leveduriformes, apenas a taxa de mortalidade apresentou diferença estatística significativa em relação ao grupo controle em nosso estudo.

Ainda visando a comparação da diferença de custos entre os grupos estudo-IFI por leveduras e controle, foi realizada uma comparação entre a mediana e a média dos custos totais para os dois grupos. Esses dados podem ser observados na Tabela 12. A mediana dos custos totais do grupo de estudo

foi 30,87%, maior que do grupo controle, evidenciando o impacto crítico nas despesas totais desses pacientes de risco para a doença.

TABELA 12 - CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO DO GRUPO DE ESTUDO 5: IFI POR LEVEDURAS E DO GRUPO CONTROLE.

	GRUPO ESTUDO IFI POR LEVEDURAS N=8	GRUPO CONTROLE N = 8
Custo total Mediana (min – máx)	147.276,01 (86.536,90 - 394.586,11)	112.536,67 (67.202,89 – 265.522,58)
Custo total Média (DP)	181.138,61 ± 101.411,88	134.724,72 ± 73.951,45
Custo mediano incremental % Aumento	34.739,34 30,87%	
Custo médio incremental % Aumento	46.413,89 34,45%	

FONTE: O autor (.2017)

LEGENDA: DP = Desvio padrão

Assim como para as IFI anteriores, o custo mediano incremental das IFI causadas por fungos leveduriformes foi de 30,87% a mais que o grupo controle, com uma taxa alta de mortalidade ($p=0,046$), evidenciando a preocupação e necessidade de intervenções para essa patologia.

6.2.4 COMPARAÇÃO GRUPO TOTAL IFI X GRUPO CONTROLE

Com a finalidade de apresentar os dados gerais do impacto econômico das infecções fúngicas invasivas, foram reunidas na Tabela 13 as informações sobre todos os pacientes submetidos a um TCTH alogênico e que desenvolveram uma IFI, comparados com o grupo controle estabelecido.

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO IFI TOTAIS E DO GRUPO CONTROLE

(continua)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO IFI N=26	GRUPO CONTROLE N=26	VALOR DE p*
Gênero: masculino/feminino	13/13 (50% /50%)	15/11(57,69%/42,31%)	NA
Idade: mediana (interv.)	15 (1-54)	15 (1-54)	NA
Doença hematológica associada			NA
Leucemia Linfoide Aguda	9 (34,6%)	9 (34,6%)	
Anemia Aplástica Severa	4 (15,4%)	6 (23,1%)	
Anemia de Fanconi	2 (7,7%)	3 (11,5%)	
Síndrome Mielodisplásica	2 (7,7%)	2 (7,7%)	
Mielofibrose	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Síndrome Wiskott Aldrich	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Leucemia mieloide aguda	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Leucemia mieloide crônica	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Síndrome de Kostmann	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Anemia aplática idiopática	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Disceratose congênita	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
SMD / LMA	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
An. de Fanconi/SMD/LMA	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
	Total = 26	Total = 26	
Tipo de TCTH			
TCTH aparentado			NA
Transpl. de Medula Óssea	5 (19,2%)	5 (19,2%)	
TCTH sangue periférico	2 (7,7%)	3 (11,5%)	
TCTH não aparentado			
Transpl. Medula Óssea	8 (30,8%)	7 (26,9%)	
TCTH Cordão Umbilical	7 (26,9%)	7 (26,9%)	
TCTH sangue periférico	2 (7,7%)	2 (7,7%)	
Transpl. Haploidêmico	2 (7,7%)	2 (7,7%)	
	Total = 26	Total = 26	

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO IFI TOTAIS E DO GRUPO CONTROLE

(continuação)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO IFI N=26	GRUPO CONTROLE N=26	VALOR DE p*
Mediana (dias) da duração da neutropenia	27 (11 – 56)	25,5 (11 – 80)	0,237
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	9 (34,6%)	5 (19,2%)	0,211
Terapia antifúngica			
Profilaxia			NA
Micafungina	5 (19,2%)	6 (23,1%)	
Voriconazol + Micafungina	0 (0,0%)	4 (15,4%)	
Voriconazol	3 (11,5%)	0 (0,0%)	
Voriconazol / Anfotericina B	2 (7,7%)	0 (0,0%)	
Fluconazol	26 (100%)	26 (100%)	
Terapia antifúngica			
Tratamento			NA
Voriconazol	5 (19,2%)	1 (3,8%)	
Micafungina	3 (11,5%)	1 (3,8%)	
Micafungina/Anfotericina B	3 (11,5%)	0 (0,0%)	
Voriconazol/Anfot.B	3 (11,5%)	0 (0,0%)	
Voriconazol/Micafungina	2 (7,7%)	0 (0,0%)	
Voricon./Anfot.B/ Anfot.B	2 (7,7%)	0 (0,0%)	
lipídica/ Anfot.B lipossomal			
Micafungina/Anidulafungina	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Voriconazol/Anfot.B/Micaf.	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Voriconazol/Anfot.B/	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Anfot.B lipídica			
Voricon./Micaf./Anfot.B	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
lipídica/Anfot.B lipossomal			
Micaf./Voricon./Anfot.B/	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Anfot.B lipídica			
Micaf./Anfot.B/Anidulafung.	0 (0,0%)	1 (3,8%)	

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO IFI TOTAIS E DO GRUPO CONTROLE

(conclusão)

CARACTERÍSTICAS	GRUPO ESTUDO IFI N=26	GRUPO CONTROLE N=26	VALOR DE p*
Uso de Corticoides	21 (80,8%)	13 (50%)	0,020
Vírus			
<i>Citomegalovírus</i>	11 (42,3%)	4 (15,4%)	NA
Vírus do Herpes Humano (HHV6)	6 (23,1%)	1 (3,8%)	
Vírus Herpes Simples	3 (11,5%)	1 (3,8%)	
<i>Adenovírus</i>	3 (11,5%)	0 (0,0%)	
<i>Rhinovírus ABC</i>	2 (7,7%)	0 (0,0%)	
<i>Coronavírus</i>	1 (3,8%)	2 (7,7%)	
<i>Poliomavírus</i>	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Vírus Epstein-Barr	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Vírus Sincicial Respiratório	1 (3,8%)	1 (3,8%)	
Alta / Óbito	5/21 (19,2%/80,8%)	21/5 (80,8%/19,2%)	0,000

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas; SMD= Síndrome mielodisplásica, LMA= leucemia mieloide aguda; NA = não se aplica; * = os valores <0,05 são significativos.

Para a totalidade das IFI apresentadas, o fator de risco uso de corticoides se tornou significativo ($p=0,020$), mostrando que os efeitos inibidores do sistema imunológico e da resposta inflamatória podem contribuir para a possibilidade de desenvolvimento de uma infecção.

Os custos levantados para todas as IFI e o grupo controle estão relacionados na Tabela 14.

TABELA 14 - ANÁLISE DAS DESPESAS HOSPITALARES DO GRUPO ESTUDO IFI E DO GRUPO CONTROLE.

VARIÁVEL	GRUPO ESTUDO IFI - N=26	GRUPO CONTROLE N=26	VALOR DE p*
Custo total	7.413.054,08	2.982.824,82	0,001*
Mediana	171.151,02	97.548,60	
(mínimo – máximo)	(41.334,69 - 1.814.023,43)	(66.695,34 – 265.522,58)	
Média	285.117,46	114.724,03	
Desvio Padrão	± 352.378,94	± 53.284,73	
Dias de internamento	59	39	0,019*
Mediana (min – máx)	(17 – 298)	(29 – 93)	
Dias de internamento Média (DP)	74,23 ± 56,56	46,15 ± 19,56	
Custo de farmácia	2.767.075,68 (37,33%)	150.119,52 (5,03%)	< 0,001*
Custo de laboratório	340.134,73 (4,59%)	184.980,91 (6,20%)	0,002*
Custo de exames de imagem	37.963,74 (0,51%)	9.530,23 (0,32%)	< 0,001*
Custo Diárias hospitalares (STMO+UTI pediátrica)	4.267.879,83 (57,57%)	2.638.194,16 (88,45%)	0,016*
Taxa de mortalidade	80,77%	19,23%	<0,001*

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: DP = Desvio padrão; * = os valores <0,05 são significativos.

Por esses dados apresentados na tabela anterior, pode-se verificar que todos os custos diretos levantados apresentaram um valor estatisticamente significativo, demonstrando que as IFI apresentam um custo muito elevado para os sistemas de saúde.

Na Tabela 15, pode-se observar a comparação entre a mediana e a média dos custos totais para o Grupo de estudos com IFI e Grupo controle visando à comparação da diferença de custos.

TABELA 15 - CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO DO GRUPO DE ESTUDO IFI E DO GRUPO CONTROLE.

	GRUPO ESTUDO IFI N = 26	GRUPO CONTROLE N = 26
Custo total Mediana (min – máx)	171.151,02 (41.334,69 - 1.814.023,43)	97.548,60 (66.695,34 – 265.522,58)
Custo total Média (DP)	285.117,46 ± 352.378,94	114.724,03 ± 53.284,73
Custo mediano incremental % Aumento	73.602,42 75,45%	
Custo médio incremental % Aumento	170.393,43 148,52%	

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: DP = Desvio padrão

O custo total de internamento do grupo de estudo, como mostra a tabela acima, teve um custo mediano incremental de R\$ 73.602,42, o que representa um percentual de 75,45% de aumento em relação ao grupo controle, evidenciando o impacto crítico nas despesas totais desses pacientes de risco para a doença. Ao observarmos artigos relacionados às despesas no tratamento das IFI, podemos verificar que os resultados deste estudo correspondem aos já publicados anteriormente.

7 DISCUSSÃO:

Determinar os custos imputáveis às infecções fúngicas sistêmicas é um desafio, porque frequentemente ocorrem em conjunto com outros diagnósticos, sendo difícil separar estes custos daqueles atribuíveis às doenças subjacentes associadas.(84) Muitos artigos publicados na literatura com o objetivo de quantificar os custos do gerenciamento das IFI usaram grandes bancos de dados, com o fim de levantar as informações específicas relacionadas à técnica de diagnóstico. Detalhes do tratamento antifúngico e evolução clínica do paciente são difíceis de serem obtidas.(3,18,89)

O estudo aqui desenvolvido apresentou a característica de ter sido realizado em um único centro, facilitando a avaliação clínica e realizando uma coleta de dados consistente.

No STMO do CHC/UFPR, todos os pacientes que serão submetidos a um TCTH recebem, de rotina, como regime profilático para o desenvolvimento

de doenças infecciosas a levofloxacina e fluconazol e para a profilaxia da doença enxerto contra o hospedeiro (DECH), ciclosporina e metotrexato. Em casos de toxicidade ao fluconazol, neutropenia prolongada, neutropenia febril, profilaxia secundária pelo paciente já ter tido uma IFI anterior, o fluconazol é substituído por outro antifúngico profilático. Os antifúngicos mais utilizados na profilaxia nesse estudo foram, além do fluconazol, micafungina, micafungina / voriconazol e anfotericina B.

A DECH é uma condição que pode estar presente no TCTH alogênico e caracteriza-se por perda de peso, ocorrência de diarreia, icterícia e vermelhidão cutânea após o transplante. Nesse estudo, 27 pacientes (21,77%) desenvolveram essa complicação. Na ocorrência da DECH, habitualmente se utilizam corticosteroides, podendo estar associado a outras drogas, sempre em combinação com a ciclosporina já em uso desde a profilaxia. O aspecto clínico mais importante dessa doença é a imunossupressão, que apresenta o risco do aparecimento de complicações infecciosas. (8)

Com relação à neutropenia, os pacientes foram considerados neutropênicos quando apresentaram a contagem de menos de 500 neutrófilos / mm³ e a recuperação de medula óssea foi definida como um aumento de neutrófilos (acima de 500 neutrófilos / mm³) que se manteve por mais de sete dias. Dentro da população neutropênica, o risco para o desenvolvimento de IFI varia de "baixo" naqueles com moderada neutropenia ($0,1-0,5 \times 10^9 / \text{mm}^3$) para "alta" naquelas com grave neutropenia ($<0,1 \times 10^9 / \text{mm}^3$) e, mais substancialmente, com a duração da neutropenia, menos de 7 dias com risco mínimo e com 21 dias de neutropenia, como grave risco, podendo haver um aumento de quatro vezes o risco de desenvolvimento de IFI.(25) Os pacientes analisados nesse estudo apresentaram uma mediana de duração da neutropenia de 21 dias, o que representa uma situação de risco para o desenvolvimento de infecções.

Durante o período de recuperação imunológica, o Citomegalovírus Humano (HCMV) é considerado um dos mais importantes patógenos virais oportunistas em pacientes imunodeprimidos e causa frequente de infecção produzindo febre, pancitopenia, enterite, retinite e pneumonite (90). Nos últimos 15 anos, com a implantação de protocolos rígidos sobre a prevenção da transfusão de produtos sanguíneos HCMV-positivos em receptores HCMV-

negativos, observou-se uma redução na incidência de complicações associadas a esse vírus no pós TCTH. Apesar disso, a infecção por HCMV continua sendo importante causa de morbidade e mortalidade após o TCTH, uma vez que entre 50 a 90% dos pacientes receptores de TCTH alogênico apresentam sua reativação. (90) Nesse estudo, o CMV esteve presente em 31 pacientes (25%).

As IFI que mais acometeram a população em estudo vão ao encontro do relatado na literatura, com a Aspergilose invasiva tendo a maior incidência (34,61%), seguida das candidemias invasivas (23,08%) e a fusariose (23,08%). Os resultados mostraram uma taxa de mortalidade relativamente alta (80,77%), causados em sua maioria por IFI causadas por outros fungos filamentosos que não o *Aspergillus sp.*

Os pacientes que apresentaram diagnóstico de aspergilose invasiva provável (n=9) apresentaram uma taxa de 7,69% da doença no total de pacientes transplantados. Essa taxa está de acordo com o reportado na literatura e alude a valores que variam de 5% a 24%. (44,45) Porém a taxa de alta / óbito foi bastante preocupante neste grupo, sendo 2 / 7 (22,22% / 77,78%) respectivamente, porém está de acordo com a literatura que reporta valores de 60% a 90% (46).

Wingard *et al* (2008) (60) observaram que a mortalidade AI-relatada tende a ocorrer nas primeiras 6 semanas após o início da terapia antifúngica, considerando que a mortalidade mais tardia pode ser causada pela doença de base concomitante a outros fatores. Os pacientes do nosso estudo apresentaram uma mortalidade que ocorreu entre 2 a 7 semanas.

Os pacientes diagnosticados com aspergilose invasiva provável, apresentaram uma mediana de tempo de internamento 56,76% maior do que o grupo controle, porém esses dados não apresentaram diferença significativa (p=0,161). Essa diferença estatisticamente não significativa pode talvez ser explicada pelo fato de que os pacientes acometidos por aspergilose tiveram uma alta taxa de mortalidade (77,78%) que aconteceu com uma mediana de 15 dias (10 – 60) após o diagnóstico da IFI.

O cálculo dos custos diretos dos pacientes acometidos por aspergilose invasiva provável apresentaram um custo mediano incremental de 65,76% maior que o grupo controle. Artigos publicados na literatura identificaram um

aumento significativo nos custos totais do tratamento de pacientes acometidos por aspergilose invasiva. Slobbe *et al* (2008) analisaram que os custos relacionados com a AI aumentaram para € 15,280 para pacientes com AI provável ou provada em comparação com pacientes sem AI. (45) Krueger e Nelson (2009) identificaram que a diferença estimada em custos hospitalares de pacientes com a infecção aspergilose é de US \$ 36,867 a US \$ 59,356, superiores aos dos pacientes sem a infecção.(47) E ainda Zaoutis *et al* relataram que o custo mediano das internações para crianças imunocomprometidas com AI foi US\$49309 (IQR: \$7975 - \$189579) em comparação com crianças imunocomprometidas sem AI, cujo custo foi de US\$ 9035 (IQR: \$4744 - \$19656; p<0,01). (91)

Os dados apresentados de taxa de mortalidade e o alto custo do tratamento reforçam que a aspergilose tem um impacto crítico nas despesas hospitalares dos pacientes submetidos a TCTH alogênico e com um alto risco para a doença. Cada uma dessas variáveis foi maior em pacientes com aspergilose do que em pacientes sem a infecção.

A taxa de óbito dos pacientes que foram acometidos por fusariose foi de 83,33% (5 de 6 pacientes), podendo ser considerada alta, mas que vai de encontro com o reportado na literatura, que referencia taxas de 50 a 90% de mortalidade. (62)

As análises estatísticas aqui demonstradas evidenciam que todas as taxas calculadas para o grupo de estudos IFI por outros fungos filamentosos tiveram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle, identificando assim que as IFI por fungos filamentosos, que não o *Aspergillus sp*, representam uma grande preocupação com relação à taxa de mortalidade e custos hospitalares.

A literatura tem reportado que, nos exames microscópicos de tecidos de pacientes com IFI, se pode encontrar a invasão de paredes de vasos sanguíneos, formação de trombos, enfarte do tecido circundante e produção de tecidos necróticos de coloração preta. (92) Sabe-se também que a ordem *Mucorales* tem uma alta afinidade para invadir vasos sanguíneos causando a isquemia e trombose no órgão envolvido. (93,94) Essa descrição vai de encontro com o que foi evidenciado em um dos nossos pacientes acometidos

por esta IFI, que apresentou uma mucormicose intra-abdominal com comprometimento renal e da artéria renal.

Analisando os dados apresentados, pode-se concluir que as IFI por outros fungos filamentosos tem um custo ainda maior para os sistemas de saúde do que a aspergilose invasiva quando se trata de pacientes hematológicos submetidos a TCTH alogênicos. Todas as variáveis aqui analisadas apresentaram um aumento substancial nos custos destes pacientes. Estes valores refletem novamente na análise da necessidade de prevenção destas doenças, implantação de terapias profiláticas e terapêuticas mais eficazes para diminuir o impacto mortal e financeiro dessas patologias.

As leveduras de maior incidência encontradas nesse estudo foram *Trichosporon asahii* e *Candida guilliermondii* com dois pacientes cada (25% / 25%). Como relatado na literatura, identificou-se neste estudo a diminuição do número de infecções por leveduras causadas por *Candida albicans* e um aumento da incidência de casos por *Candida* não albicans. (66,69) A taxa de mortalidade foi de 75% (6 pacientes), um pouco maior do relatado na literatura, que estima uma taxa de mortalidade global de 50 a 70%. (67)

De acordo com Pfaller e Diekema (2007), *Candida guilliermondii* e *Candida rugosa* são espécies relativamente incomuns nas candidemias, mas parecem ter sua incidência aumentando. Nesse estudo, *Candida guilliermondii* foi a causa de dois casos de candidíase invasiva nos pacientes. (66).

A presença de cateteres vasculares é um fator importante e predisponente para a candidemia, porém sua remoção ainda é um assunto muito discutido, considerando sobretudo o risco de remoção do cateter no contexto da trombocitopenia, que é comum após uma quimioterapia citotóxica. (33,67) As diretrizes para a gestão das candidíases publicadas pela *Infectious Diseases Society of America* apresentam como recomendações para os pacientes neutropênicos que a remoção do CVC deve ser considerada numa base individual, tendo em conta a viabilidade e o risco da remoção. (33,67) Nesse estudo, três pacientes (37,5%) retiraram o cateter venoso central após a identificação da levedura em hemoculturas.

É importante comentar ainda que dois pacientes (25%) apresentaram resultados persistentemente positivos para o biomarcador galactomanana,

demonstrando assim uma possível reação cruzada desse biomarcador com candidíase invasiva.

As análises estatísticas para o grupo dos fungos leveduriformes, apenas a taxa de mortalidade apresentou diferença estatística significativa em relação ao grupo controle em nosso estudo. Porém na literatura podemos encontrar resultados divergentes. Wilson e colaboradores (2002) reportam que a candidíase é responsável por um alto custo incremental de US\$ 47.220,00 (paciente transplantado com candidíase = US\$119.926,00 e sem candidíase = US\$ 72.706,00, com um valor de $p=0,0001$).⁽³⁾ Em outro artigo, Ashley et al (2012) relataram que o custo de um paciente acometido por candidíase foi de US\$84.654,00 e o paciente controle foi de US\$45.890,00 sendo o custo atribuível à candidíase em US\$38.764,00 ($p<0,0001$). (84)

A análise sobre a taxa de mortalidade no grupo de estudos todas IFI demonstra que a mesma foi alta (80,8% - $p<0,005$) se compararmos com a literatura. Wilson *et al* (2002) relataram que as taxas de mortalidade relativas às IFI são altamente variáveis de 2,8 a 70%, dependendo em parte das comorbidades subjacentes (3). Já Ananda-Rajah et al (2011) aludem que as taxas brutas de mortalidade continuam a ser elevadas em > 30% em pacientes com LMA e 57% em pacientes submetidos a um TCTH. (30) Leonart *et al* (2017) comentam que a mortalidade pode ultrapassar 50% em algumas populações de pacientes, dependendo do patógeno envolvido e da doença de base. (21)

Ao observarmos artigos relacionados às despesas no tratamento das IFI, podemos verificar que os resultados deste estudo correspondem aos já publicados anteriormente. Wilson *et al* (2002) relatam que o custo total médio por paciente atribuível a uma IFI foi de US\$ 31.200,00.⁽³⁾ Menzin e colaboradores (2009) identificaram que pacientes com IFI custaram US\$ 44.726,00 \pm \$1.255,00 versus \$15.445,00 \pm 404,00 ($p<0,001$) para pacientes que não apresentaram a infecção. (19) Ananda-Rajah *et al* (2011) encontraram uma diferença de custo médio e mediano total atribuível às IFI de AU\$28.309,00 e AU\$79.129,00 por paciente, respectivamente.⁽³⁰⁾ Ashley *et al* (2012) mencionam que o custo médio total para o grupo IFI foi de US\$ 74.672,00 e para o grupo controle foi de US\$ 42.476,00 correspondendo a uma diferença de US\$32.196,00 a mais que para os controles ($p<0,0001$). (84)

E ainda Ceesay e colaboradores (2014) consideraram que o custo geral de cuidados por paciente (usando custos de referência baseados no Reino Unido) foi de £ 88.911,00 (45.339,00 – 121.594,00) para IFI provada / provável e £ 34.075,00 (19.928,00-43.900,00) para sem evidência de IFI ($P < 0,001$). O custo atribuível da IFI foi de £ 54.836,00. A internação hospitalar representou quase 74% dos custos.(85)

Na análise dos custos dos quatro grupos de comparação (aspergilose invasiva, outros fungos filamentosos, fungos leveduriformes e avaliação total das IFI), vemos que, para todos os grupos casos, os custos que mais impactaram foram diárias hospitalares e farmácia. Já para os controles, os custos mais impactantes foram as diárias hospitalares e os exames laboratoriais.

Esses achados mais uma vez vão ao encontro da literatura, que aponta em diversos artigos quais foram os custos mais impactantes no tratamento dos pacientes com IFI. Entre eles podem ser citados:

- Ananda-Rajah *et al* (2011): os antifúngicos foram um componente essencial do custo IFI atribuível, correspondendo a 64% ($p < 0,001$), seguido por tempo de internamento.(30)
- Tong *et al* (2009): em relação ao custo total para pacientes com aspergilose, custos de farmácia (30%), UTI (12,2%) e despesas de laboratório (11,8%) foram os contribuintes mais significativos.(89)
- Slobbe *et al* (2008): os custos que mais impactaram no total foram as estadias hospitalares (€51,760), custos com medicamentos (€7090) e despesas com diagnósticos (€4220) (todos com $p < 0,001$). (45)
- Wilson *et al* (2002): a taxa de diárias foi a que mais contribuiu para o total de custos de hospitalização (47%); os custos de farmácia contribuíram com 17% e os de diagnóstico com 11%. (3)

Dos custos do grupo controle, nas quatro comparações realizadas, em três delas os que mais impactaram foram as diárias hospitalares e os de diagnóstico laboratorial. Em um deles o segundo percentual de custo maior foi o da farmácia. Isso se justifica pelo fato de o teste de GMN ser realizado de rotina no CHC duas vezes por semana para um diagnóstico precoce que geralmente é iniciado em pacientes com suspeita de IFI, o que encarece o

custo do acompanhamento do paciente. Já para a farmácia, os antifúngicos utilizados como profilaxia em alguns pacientes são de alto custo, representando um percentual importante na prevenção das IFI.

Comparando-se os custos totais entre as IFI aspergilose invasiva, outros fungos filamentosos e fungos leveduriformes, pode-se observar que as IFI por outros fungos filamentosos foram os que tiveram um custo total maior (R\$4.680.797,73) quando comparado com os fungos leveduriformes (R\$1.449.108,85) e a aspergilose invasiva (R\$ 1.283.147,50). Na análise da média de tempo de internamento do grupo de outros fungos filamentosos (93 dias) com o grupo de fungos leveduriformes e aspergilose invasiva (53,5 e 58 dias respectivamente) e também os custos de farmácia para o grupo de outros fungos filamentosos, fungos leveduriformes e aspergilose invasiva (R\$ 2.449.067,54, R\$ 127.779,47 e R\$ 190.228,64 respectivamente) pode-se observar que os pacientes acometidos de IFI por outros fungos filamentosos tiveram em média um tempo de internamento e o uso de antifúngicos muito maior que os outros dois grupos. Pode-se concluir que a evolução da IFI por *Fusarium sp.* (principal fungo no grupo de outros fungos filamentosos – 67%) é mais lenta, iniciando muitas vezes por infecções com o envolvimento da pele, que pode representar um local primário de infecção, permitindo a entrada desses fungos patogênicos para os tecidos moles subjacentes e podendo levar a infecção disseminada.

Já a aspergilose invasiva tem uma evolução mais rápida, pois afeta principalmente os pulmões, causando aspergilose pulmonar invasiva, aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia crônica necrotizante e aspergiloma, todas de alta gravidade e alto índice de mortalidade.

Ashley *et al* (2012) compararam as IFI candidíase, aspergilose, criptococose e zigomicose e observaram que o custo atribuível da IFI por aspergilose foi de US\$ 23.261,00 enquanto por candidíase, por US\$ 38.764,00.(84) O custo mediano incremental da aspergilose encontrado nesse estudo foi R\$ 56.733,12 e dos fungos leveduriformes (principal levedura foi o gênero *Candida sp.* – 75%) de R\$ 34.739,34, o que parece diferir com o encontrado na pesquisa.

Também é importante notar que, embora o custo mediano atribuível de todas as IFI fosse de R\$ 73.602,42, com base na diferença entre o custo da IFI

(R\$ 171.151,02) e pacientes sem nenhuma evidência de IFI (R\$97.548,60), a última categoria ainda representa um custo significativo de cuidados. Esse custo atribuível é representado principalmente pelos custos de diárias hospitalares, exames laboratoriais e farmácia, como observado anteriormente, e podem variar de acordo com a doença de base. A análise dos custos de farmácia no grupo controle aponta para a necessidade do uso dos antifúngicos baseados em protocolos institucionais com padrões mínimos para a prescrição desses medicamentos de alto custo.

O desenvolvimento e a implementação de melhorias nas estratégias de prevenção, testes de diagnóstico mais rápidos e precisos, bem como terapias seguras e eficazes podem ajudar a melhorar esses efeitos impactantes no desempenho financeiro hospitalar.

8 CÁLCULO PARA PROFILAXIA DAS IFI

Para ampliar as análises econômicas, os 124 TCTH alogênico foram divididos entre os que não receberam profilaxia contra fungos filamentosos e os que receberam essa profilaxia. Entre os que não receberam a profilaxia (n=67), 17 pacientes desenvolveram uma IFI com um custo médio de R\$ 323.756,89 e 50 pacientes que não tiveram IFI, mas que tiveram um custo de R\$ 113.252,73 em diárias, profilaxias e exames, com um diferencial de R\$ 210.504,16 por paciente.

Essa análise pode ser visualizada na árvore de decisão apresentada na Figura nº2.

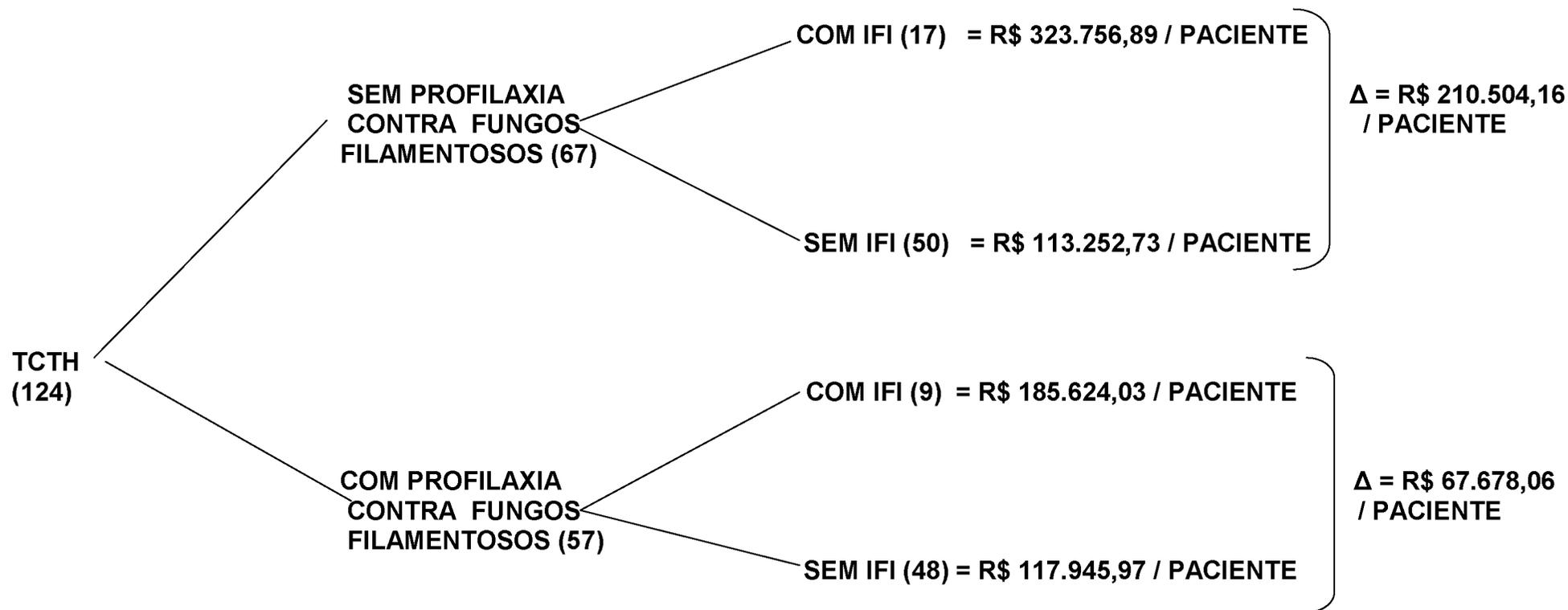
Na Tabela 16, podemos visualizar o custo total de internamento para pacientes do grupo de estudo – sem profilaxia e com IFI por fungos filamentosos versus o grupo controle sem profilaxia e sem IFI.

TABELA 16 - CUSTO TOTAL DE INTERNAMENTO PARA PACIENTES DO GRUPO DE ESTUDO – SEM PROFILAXIA E COM IFI POR FUNGO FILAMENTOSO VERSUS GRUPO CONTROLE SEM PROFILAXIA

VARIÁVEL	GRUPO DE ESTUDO SEM PROFILAXIA E COM IFI = 17	GRUPO CONTROLE SEM PROFILAXIA E SEM IFI = 50
CUSTO TOTAL	5.503.867,14	5.662.636,72
MÉDIA	323.756,89	113.252,73
DESVIO PADRÃO	(± 405.587,85)	(±67.257,41)
CUSTO MÉDIO INCREMENTAL % AUMENTO	210.504,16 185,87%	

FONTE: O autor (2017)

FIGURA 2 – ÁRVORE DE DECISÃO UTILIZADA PARA ANÁLISE



FONTE: O autor (2017)

Considerando-se que uma das medidas para evitar as IFI seja o uso de uma profilaxia ampla, com cobertura contra fungos leveduriformes e filamentosos, segundo os *Guidelines* publicados (44), a droga de escolha seria o posaconazol ou o voriconazol comprimidos. O posaconazol não estava disponível para uso comercial no momento do levantamento dos dados. O custo do voriconazol oral, adquirido em 2016 pelo HC/UFPR, foi de R\$ 272,31 o comprimido, que deve ser administrado duas vezes ao dia, totalizando R\$ 544,62 para a profilaxia diária. Os *Guidelines* publicados (44) orientam que a profilaxia deve ocorrer enquanto durar a neutropenia do paciente. Como referência, foi utilizado para o cálculo a profilaxia encontrada em alguns estudos. Nela, seria utilizada durante 75 dias após os pacientes terem recebido um transplante, diminuindo assim a incidência de IFI. (95,96,97,98) A partir desses dados, teríamos um custo total de R\$ 40.846,50 por profilaxia por paciente.

Com o lançamento da apresentação do Voriconazol genérico no ano de 2016, o CHC/UFPR conseguiu adquiri-lo a um preço de R\$ 13,99 por comprimido em 2017. Utilizando esse valor para 75 dias, o custo da profilaxia passaria a ser então de R\$ 2.098,50.

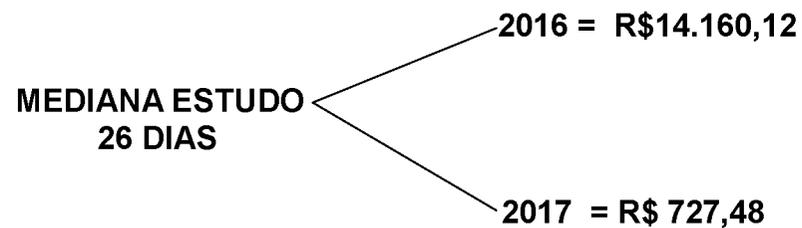
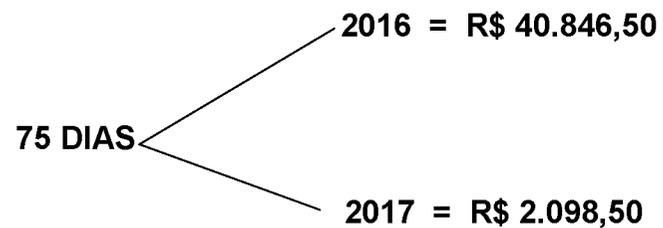
Aplicando como parâmetro o valor da mediana de dias de neutropenia desse estudo, que é de 26 dias, o valor para se realizar uma profilaxia no ano de 2016, custo R\$ 272,31 o comprimido por 26 dias, seria de R\$ 14.160,12. E para o ano de 2017, ao custo de R\$ 13,99 o comprimido, por 26 dias seria de R\$ 727,48 por paciente. Para o número de pacientes analisados nesse estudo (117), isto representaria um total de R\$ 85.115,16, valor este bem inferior ao custo médio incremental de uma IFI (R\$ 210.504,16). Essa análise demonstra a possibilidade de se realizar uma profilaxia contra IFI que englobe tanto fungos leveduriformes, quanto os filamentosos, representando a melhor perspectiva para adquirir a profilaxia ideal. (Figura 3)

FIGURA 3 – CÁLCULO DA PROFILAXIA PARA IFI

PROFILAXIA CONTRA FUNGOS FILAMENTOSOS

Conforme literatura científica

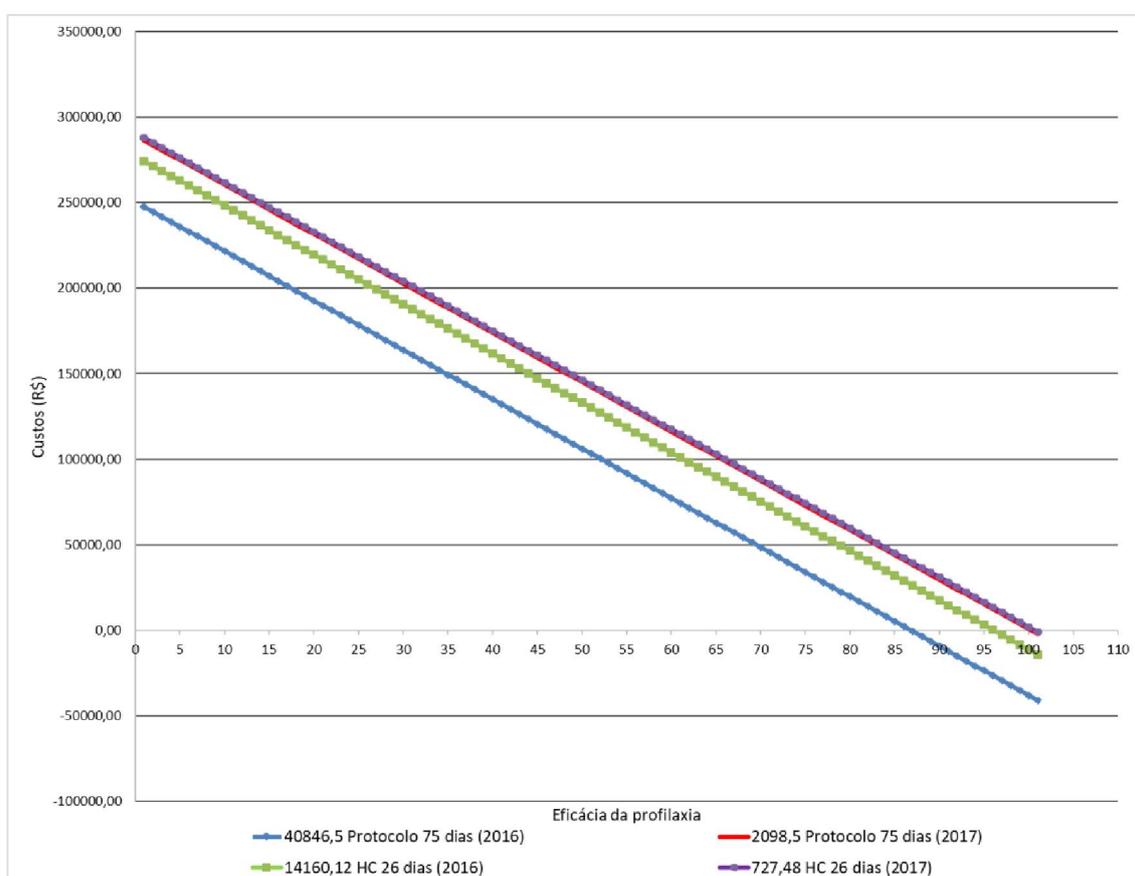
Conforme a mediana de neutropenia do estudo



FONTE: O autor (2017)

No gráfico a seguir (Figura 4), demonstra-se o custo da profilaxia versus a eficácia do antifúngico escolhido. A linha azul refere-se ao custo da profilaxia no valor pago em 2016 para 75 dias; a linha vermelha também é para a profilaxia de 75 dias, mas com o valor pago em 2017. Já a linha verde é para a duração da neutropenia baseada nesse estudo de 26 dias, com o valor pago em 2016 e a linha roxa, também para 26 dias, refere-se ao valor pago em 2017.

FIGURA 4: CUSTO DA PROFILAXIA X EFICÁCIA DO ANTIFÚNGICO



FONTE: O autor (2017)

Analisando o gráfico, observa-se que à medida que a eficácia do antifúngico aumenta, o custo da profilaxia diminui com relação à economia que se faz evitando uma IFI.

9 REAÇÕES ADVERSAS E TOXICIDADE DOS ANTIFÚNGICOS

Os antifúngicos mais utilizados na profilaxia nesse estudo foram, além do fluconazol (100% dos pacientes o receberam), micafungina (33 – 26,61%), micafungina / voriconazol (9 – 7,26%) e anfotericina B (7 – 5,64%). Os antifúngicos utilizados na profilaxia e tratamento das IFI podem causar reações adversas nos pacientes. Em 14 (11,29%) dos TCTH realizados apareceram sinais e resultados de hepatotoxicidade, com o aumento de transaminases, referente ao uso do fluconazol que foi resolvido com sua suspensão e substituição por outro antifúngico. A micafungina foi o antifúngico mais utilizado na profilaxia no período do estudo por ter tido um custo menor nas aquisições do que os demais.

Neste estudo, os antifúngicos que apresentaram toxicidade estão relacionados na Tabela 17. As toxicidades principais foram hepatotoxicidade pelo fluconazol e voriconazol, caracterizada por hepatomegalia e aumento das transaminases, e nefrotoxicidade pela Anfotericina B. Estas reações adversas e toxicidade encontradas frente aos antifúngicos utilizados já estão descritas na literatura e previstas nos *Guidelines* publicados (39,44)

TABELA 17: REAÇÕES ADVERSAS E TOXICIDADE DOS ANTIFÚNGICOS

	Nº de Pacientes	Toxicidade	Substituição / Tratamento
Profilaxia	12	Fluconazol R\$ 1,84 Hepatotoxicidade	4 por Anfotericina B = R\$ 20,32 7 por micafungina = R\$ 115,95
Terapêutico	2	Voriconazol R\$ 272,31 Hepatotoxicidade	1 por Anfotericina B = R\$ 20,32 1 por micafungina = R\$ 115,95
	5	Anfotericina B R\$ 20,32 Nefrotoxicidade	1 por Anfotericina lipossomal = R\$ 1.257,85 1 por Anfotericina lipídica = R\$ 1.683,00
	2	Anfotericina B R\$ 20,32 Nefrotoxicidade	6 Sessões de hemodiálise = R\$ 1.880,34 2 Sessões de diálise = R\$ 1.880,34

FONTE: O autor (2017)

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As infecções fúngicas invasivas são responsáveis por grandes índices de morbidades e mortalidades em pacientes imunocomprometidos acometidos por doenças hematológicas e têm causado um impacto econômico considerado cada vez mais importante nos debates dentro do sistema de saúde.

Estudos feitos nessa área apresentam dados retrospectivos coletados dos registros hospitalares e são focados principalmente no custos dos medicamentos antifúngicos. O diferencial deste estudo foi tratar-se de um projeto prospectivo, com dados a longo prazo e que reflete a prática clínica utilizada na rotina de um Serviço de Transplante de Medula Óssea. Pelo fato de ter sido realizado em um único centro, facilita a avaliação clínica e uma coleta de dados consistente.

Este estudo fornecerá dados para a administração nortear as decisões gerais na alocação de recursos e para o clínico será uma ferramenta auxiliar no critério de escolha do melhor antifúngico, que tiver a melhor relação custo x benefício.

11. LIMITAÇÕES

A seleção de uma população de controles equivalentes apresentou desafios para assegurar a representação igual de todos os estados de doença subjacente. As características dos grupos de estudo e controle estão descritas nas Tabelas 4, 7, 10 e 13, que permitem identificar as poucas diferenças entre os grupos.

Uma segunda limitação foi não ter sido considerado nos custos da farmácia a manipulação dos antifúngicos, o que representaria um custo adicional em materiais para a saúde, tais como uso do equipamento Câmara de fluxo laminar vertical, salário dos farmacêuticos manipuladores, mas também uma economia na forma de sobras das doses dos medicamentos, se estiverem dentro do prazo de estabilidade e manipuladas com técnica asséptica, e poderiam ser aproveitadas para outros pacientes.

Como terceira e última limitação, os dados foram coletados de um único centro médico, portanto os resultados podem não ser generalizáveis para outras instituições.

12. CONCLUSÕES

Pacientes hematológicos submetidos a transplante alogênicos são mais suscetíveis a IFI que os que sofrem transplantes autólogos por conta da imunossupressão induzida para evitar a rejeição.

A taxa de mortalidade dos pacientes que sofreram transplante alogênico e tiveram IFI (80,77%) é maior que a dos que não tiveram IFI (19,23%).

Pacientes submetidos a transplante alogênico e desenvolvem IFI têm os custos hospitalares mais elevados (grupo estudo - pacientes acometidos por IFI) do que os custos dos pacientes do grupo controle (que não foram acometidos com IFI).

Os custos que mais tiveram impacto no valor total do tratamento dos pacientes acometidos com IFI foram os custos das diárias hospitalares (pelo aumento do tempo de internamento) seguidos dos custos da farmácia (farmacoterapia). Cerca de 8,5% dos pacientes (10) que fizeram uso de um antifúngico como medida profilática, apresentaram IFI, o que pode caracterizar uma infecção de escape (*breakthrough infection*).

As reações adversas aos antifúngicos podem também contribuir com custos adicionais, pois cerca de 13% dos pacientes nesse estudo apresentaram reações que levaram à substituição de um antifúngico de menor custo por outro de custo mais elevado.

As reações adversas mais comuns encontradas foram hepatotoxicidade causada pelo fluconazol e voriconazol e nefrotoxicidade pela Anfotericina B.

As IFI por fungos filamentosos (69%) foram em maior porcentagem que por leveduras (31%). Isso pode ser justificado pelo fato de o antifúngico utilizado na profilaxia (fluconazol) ter um espectro de ação mais específico para o gênero *Candida sp.*

A IFI predominante foi a aspergilose (35%).

As IFI são um grande desafio no tratamento de pacientes que se submetem a transplantes alogênicos, pois tornam mais complexa a

farmacoterapia, com um aumento de reações adversas, o que diminui o sucesso do tratamento, além do aumento dos custos e da taxa de mortalidade. Por esse motivo, são fundamentais estudos de custo tanto da doença quanto de profilaxia, a fim de se viabilizar uma estratégia profilática mais efetiva, com antifúngicos de amplo espectro, menos tóxicos e com vantagens econômicas, que podem reduzir as taxas de IFI e melhorar a qualidade de vida relacionada a saúde destes pacientes.

13 REFERÊNCIAS

- 1 BADDLEY JW, *et al.* Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. **Clinical Infectious Diseases**,32:1319-24,2001.
- 2 DRGONA L, *et al.* Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: focus on pre-emptive and empirical treatment of Aspergillus and Candida species. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**,33:7–21,2014.
- 3 WILSON, LS *et al.* The direct cost and incidence of systemic fungal infections. **Value in Health**,5:26-34,2002.
- 4 MENZIN, J *et al.* Excess mortality, length of stay, and costs associated with serious fungal infections among elderly cancer patients: findings from Linked SEER-Medicare Data. **Value in Health**,8(2):140-8,2005.
- 5 NUCCI, M.; ANAISSIE, E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. **Blood**,124:3858-69,2014.
- 6 BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 150p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-
- 7 WILLIAMSON ECM, *et al.* Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. **Brit J Haematol**,104: 560-568,1999.
- 8 SHLOMCHIK, WD. Graft-versus-host disease. **Nature Reviews Immunology**,7:340-352,2007.
- 9 BHATTI Z, *et al.* Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. **Mycopathologia**,162: 1-15,2006.
- 10 VOLTARELLI JC, PASQUINI R, ORTEGA ETT. **Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas**. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
- 11 PAVLU J, *et al.* Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? **Blood**,117: 755-763,2011.
- 12 DULLEY FL, *et al.* Addition of low-dose busulfan to cyclophosphamide in aplastic anemia patients prior to allogeneic bone marrow transplantation to reduce rejection. **Bone Marrow Transplant**,33(1):9-13,2004.
- 13 WINGARD JR. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. **Transpl Infect Dis**, Mar;1(1):3-20,1999.
- 14 O'REILLY, RJ. Allogeneic bone marrow transplantation: Current status and future directions. **Blood**. v. 62, n. 5, p. 941-64, 1983.

- 15 WINGARD, JR. Advances in the management of infectious complications after bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant.** V.6, p.371-83, 1990.
- 16 FERRARA, JLM; DEEG HJ. Graft-versus-host disease. **N. Engl. J. Med.**,324: 667-74,1991.
- 17 FUNG M, *et al.* Meta-analysis and cost comparison of empirical versus pre-emptive antifungal strategies in hematologic malignancy patients with high-risk febrile neutropenia. **Plos One.**,10:1-19,2015.
- 18 SOLANO C, *et al.* Economic evaluation of azoles as primary prophylaxis for the prevention of invasive fungal infections in Spanish patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplant. **Mycoses**,1-10,2016.
- 19 MENZIN J, *et al.* Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. **American Journal of Health-System Pharmacy**,66(19):1711-1717,2009.
- 20 ROBENSHTOK E, GAFTER-GVILI A, GOLDBERG E, *et al.* Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. **J Clin Oncol.**,25:5471-5489,2007.
- 21 LEONART LP, *et al.* A network meta-analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in haematological patients. **J Clin Pharm Ther.**,00:1-9, 2017.
- 22 PATTERSON TF, *et al.* Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. **Medicine (Baltimore)**; 79:250–260,2000.
- 23 RIBEIRO, MPD. Epidemiologia de Infecções Fúngicas Invasivas em Receptores de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas e em Pacientes com Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia - Resultado de um Estudo Multicêntrico Brasileiro – Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2011
- 24 ZHAO YJ, *et al.* Network meta-analysis and pharmoeconomic evaluation of fluconazole, itraconazole, posaconazole and voriconazole in invasive fungal infection prophylaxis. **Antimicrob Agents Chemoter.**,60:376-386,2015.
- 25 CORNELLY OA, *et al.* Evaluating the role of prophylaxis in the management of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancy. **Eur J Haematol.**,87:289-301,2011.
- 26 WINGARD, JR; SANTOS, GW; SARAL, R. Differences between first and subsequent fevers during prolonged neutropenia. **Cancer.** v. 59, p. 844-9, 1987.

- 27 MARR KA; PATTERSON T; DENNING D. Aspergillosis: pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. **Infect Dis Clin North Am**,16:875–94, vi, 2002.
- 28 BARBERAN J, *et al.* Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. **Rev Esp Quimioter.**,24:263-270,2011.
- 29 NUCCI M, *et al.* Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. **Clinical Infectious Diseases**,51(5):561-570,2010.
- 30 ANANDA-RAJAH MR *et al.* Attributable hospital cost and antifungal treatment of invasive fungal diseases in high-risk hematology patients: an economic modeling approach. **Antimicrob. Agents Chemoter.**,55(5):1953-1960,2011.
- 31 REX JH. O desafio das infecções fúngicas no Século XXI. *Albert Einstein College of Medicine*. Acessado em [HTTP://www.ccih.med.br/fungos21-6.html](http://www.ccih.med.br/fungos21-6.html) em 12/10/2016.
- 32 TORFS, K. Economic aspects of treatment for fungal infections in cancer patients. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.**,16:98-107,1997.
- 33 PAPPAS, PG *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis.**, 62 (4): 409-417, 2016.
- 34 ZIAKAS PD, KOUBERTI IS, MYLONAKIS E. Systemic antifungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. **Clin Ther.**,36:292-306,2014.
- 35 PAUW, BD, WALSH, TJ; DONNELLY, JP *et al.* Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. **Clinical Infectious Diseases**, 46(12):, 1813–1821,2008.
- 36 VEHRESCHILD JJ, *et al.* Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. **J Antimicrob Chemother.**,65(7): 1466-1471,2010.
- 37 CORDONNIER, C *et al.* Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, 48:1042-51,2009.
- 38 KIMURA, SI *et al.* Economic evaluation of a preemptive treatment strategy for invasive fungal infection in neutropenic patients with hematological diseases. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**,34:951-61,2015.

39 CALABRÓ, AA; FOLLADOR, W. Costs effectiveness of voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. **RBM.** 2003;60(7):528-535.

40 MARTINEZ R. An update on the use of antifungal agents. **J Bras Pneumol.**,32(5):449-460,2006.

41 FRATTI RA; BELANGER PH; SANATI H. The effect of the new triazole, voriconazole (UK-109,496), on the interactions of *Candida albicans* and *Candida krusei* with endothelial cells. **J Chemother.**,10:7-16,1998.

42 CAILLOT D, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. **J Clin Oncol**, 19:253–9,2001.

43 CAILLOT D, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. **J Clin Oncol.**,15:139-147,1997.

44 PATTERSON, TF et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**,63:e1-e60,2016.

45 SLOBBE, L et al. Outcome and medical costs of patients with invasive aspergillosis and acute myelogenous leukemia-myelodysplastic syndrome treated with intensive chemotherapy: an observational study. **Clinical Infectious Diseases**, 47:1507-12, 2008.

46 HERBRECHT, R et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. **N Engl J Med.**,347(6):408-415, 2002.

47 KRUEGER, KP; Nelson, AC. Economic considerations in the treatment of invasive aspergillosis: a review of voriconazole pharmacoeconomic studies. **Clinico Economics and Outcomes Research.**, 1 35-43,2009.

48 WALD A et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. **J Infect Dis**,175:1459–1466, 1997.

49 ALCALÁ L et al. *Aspergillus* and aspergillosis. Servicio de microbiología clínica. Madrid:Hospital General Universitario Gregorio Marañón.[access 2004 mai]. Available from: URL: http://www.seimc.org/control/revi_Mico/asperguillus.htm.

50 DOLORES MORAGUES M et al. Utilidad de la detección de galactomanano en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora em pacientes hematológicos. **Rer Iberoam Micol.**,20(3):103-110,2003.

- 51 DENNING DW; STEVENS DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases. **Rev Infect Dis**,12:1147- 201, 1990.
- 52 WALSH, TJ *et al.* Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**,46(3):327-60,2008.
- 53 SALES, MPU. Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. **J Brás Pneumol.**,35(12):1238-1244,2009.
- 54 MORRISON C; LEW E. Aspergillosis. **Am J Nurs**.,Aug;101(8):40-8; quiz 48-9,2001.
- 55 BLUM, U *et al.* Invasive pulmonary aspergillosis. MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. **Chest**., 106:1156-1161,1994.
- 56 DIEDERICH, S *et al.* Aspergillus infection of the respiratory tract after lung transplantation: chest radiographic and CT findings. **Eur Radiol**.,8:306-312, 1998.
- 57 NUCCI, M *et al.* Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. **Haematologica**,98(11):1657-60,2013.
- 58 DOLORES MORAGUES M, AMUTIO E, GARCÍA-RUIZ JC. Utilidad de la detección de galactomanano en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora em pacientes hematológicos. **Rev Iberoam Micol.**,20(3):103-110, 2003.
- 59 BARNES PD; MARR KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. **Infect Dis Clin North Am.**,20(3):545-61, vi, 2006.
- 60 WINGARD, JR *et al.* Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. **Cancer**,112:2309-12, 2008.
- 61 NUCCI, M *et al.* Outcome Predictors of 84 Patients with Hematologic Malignancies and Fusarium Infection. **Cancer**, 98(2):315-319, 2003.
- 62 NUCCI, M; ANAISSIE,E. Cutaneous Infection by Fusarium Species in Healthy and Immunocompromised Hosts: Implications for Diagnosis and Management. **Clinical Infectious Diseases**,35:909–920, 2002.
- 63 NUCCI, M; ANAISSIE, E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. **Clin Microbiol Rev.**, 20 (4): 695-704, 2007.
- 64 MARTINO, P *et al.* Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. **Journal of Infection**., 28, Supplement I, 7-15, 1994.

65 MAROM, EM *et al.* Imaging of Pulmonary Fusariosis in Patients with Hematologic Malignancies. **AJR**, 190:1605–1609, 2008.

66 PFALLER, MA; DIEKEMA, DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. **Clinical Microbiology Reviews**, 20: 133–163, 2007.

67 ANDES, DR *et al.* Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. **Clinical Infectious Diseases**, 54(8):1110-1122, 2012.

68 VISCOLI, C *et al.* Candidemia in Cancer Patients: A Prospective, Multicenter Surveillance Study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). **Clinical Infectious Diseases**, 28:1071-1079, 1999.

69 COLOMBO, AL *et al.* Epidemiology of Candidemia in a Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. **Journal of Clinical Microbiology**, 44:2816-2823, 2006.

70 BERGAMASCO, MD *et al.* Epidemiology of candidemia in patients with hematologic malignancies and solid tumors in Brazil. **Mycoses**, 56:256-263, 2013.

71 HONG NGUYEN, M *et al.* Performance of Candida Real-time Polymerase Chain Reaction, b-D-Glucan Assay, and Blood Cultures in the Diagnosis of Invasive Candidiasis. **Clinical Infectious Diseases**, 54(9):1240–8, 2012.

72 CLANCY, CJ; HONG NGUYEN, M. Finding the “Missing 50%” of Invasive Candidiasis: How Nonculture Diagnostics Will Improve Understanding of Disease Spectrum and Transform Patient Care. **Clinical Infectious Diseases**, 56(9):1284–1292, 2013.

73 SECOLI, SR *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, supl. p. 287-296, dez. 2005. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232005000500029&lng=pt&nrm=iso. acessos em 25 nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232005000500029>.

74 RASCATI, KL. **Introdução à Farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2010.

75 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo Decit / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 116 p. – (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).

76 ZANINI, AC *et al.* Farmacoeconomia: conceitos e aspectos operacionais. **Ver Brasil Ciências Farmacêuticas**, 37(3), set-dez, 2001.

77 ARNOLD, RJG. Cost-Effectiveness Analysis – CEA and Cost-Utility Analysis – CUA. **International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**. Acesso em 20 nov. 2017. www.ispor.org.

78 MARASCIULO, ACE *et al.* Gestão da Assistência Farmacêutica: Módulo optativo – Unidade 2 Ética e medicalização – Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde – Modelos de seguimento farmacoterapêutico. Universidade Federal de Santa Catarina, Universidade Aberta do SUS. Florianópolis: UFSC, 2011.

79 JOHNSON, FR. Why not real economics? **PharmacoEconomics**, 30(2):127-31, 2012.

80 SCULPHER, M; CLAXTON K. Real economics needs to reflect real decisions: a response to Johnson. **PharmacoEconomics**, 30(2):133-6,2012.

81 BINGEFORDS, K; PASHOS, CL; SMITH, MD. Health Care Cost, Quality and Outcomes: **ISPOR Book of Terms**. Lawrenceville, NJ, USA: ISPOR,2003. p. 264.

82 OLIVEIRA, ML; SANTOS, LMP; SILVA, EN. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. **Ver. Nutr. Campinas**, 27(5):585-595, 2014.

83 AZEVEDO, ABC; CICONELLI, RM; FERRAZ, MB. Economia da Saúde – Estudos de custos de doenças. **Rev. Bras. Med.**;7(4):103– 105, 2000.

84 ASHLEY ED, *et al.* Cost of Invasive Fungal Infections in the Era of New Diagnostics and Expanded Treatment Options. **Pharmacotherapy**,32 (10): 890-901,2012.

85 CEESAY MM, *et al.* Prospective evaluation of Cost of Diagnosis and Treatment of Invasive Fungal Disease in a Cohort of Adult Hematology Patients in the UK. **J Antimicrob Chemother.**,70 (4),1175-1181,2014.

86 VANNI, T *et al.* Economic evaluation in health: applications in infectious diseases. **Cad. Saúde Pública**, 25(12):2543-2552, 2009.

87 BYFORD, S; TORGERSON, DJ; RAFTERY, J. Costs of disease studies. **BMJ**; 320(7245):1335,2000.

88 SOÁREZ, PC; SOARES, MO; NOVAES, HMD. Decision modeling for economic evaluation of health technologies. **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(10):4209-4222,2014.

89 TONG, KB *et al.* The economic impact of aspergillosis: analysis of hospital expenditures across patient subgroups. **International Journal of Infections Diseases**, 13:24-36, 2009.

90 KRISCHER, *et al.* Risk factors for cytomegalovirus pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation after prophylaxis with intravenous immunoglobulin. **Seminars in Hematology**, 29(3 SUPPL.2), 89-95, 1992.

91 ZAOUTIS, TE *et al.* Epidemiology, outcomes and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States. **Pediatrics**, 117(4):e711-6, 2006.

92 VADEBONCOEUR, C *et al.* Gastrointestinal mucormycosis causing an acute abdomen in the immunocompromised pediatric patient – three cases. **J Pediatr. Surg.**, 29:1248-9, 1994.

93 EUCKER, J *et al.* Mucormycosis. **Mycoses**, 44:253-60, 2001.

94 VIANA, LMS; LACERDA, MVG; MORAES, MAP. Case report of subcutaneous entomophthoromycosis with retroperitoneal invasion. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 38(4):348-50, 2005.

95 GIRMENIA, C; BAROSI, B; PICIOCCHI, A *et al.* Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a Consensus Process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). **Biol Blood Marrow Transplant**, 20:1080-1088, 2014.

96 ULMANN, AJ; LIPTON, JH; VESOLE, DH *et al.* Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. **N. Engl. J. Med.**, 356(4):335-347, 2007.

97 MARKS DI; PAGLIUCA, A; KIBBLER, CC *et al.* Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. **British Journal of Haematology**, 155(3):318-327, 2011.

98 MARR, KA; CRIPPA, F; LEISENRING, W *et al.* Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. **Blood**, 103(4):1527-1533, 2004.

APÊNDICES

TABELA 1 - DADOS DO GRUPO 1A: USO DE PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, SEM INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 34 PACIENTES, 35 TCTH E 35 INTERNAMENTOS)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	24/10
Idade: mediana (intervalo)	10 (1-54)
Doença hematológica associada	
Anemia de Fanconi	7 (20,59%)
Leucemia Linfoide Aguda	7 (20,59%)
Leucemia Mieloide Aguda	5 (14,70%)
Síndrome de Wiskott Aldrich	4 (11,76%)
Anemia Aplástica Severa	3 (8,82%)
Imunodeficiência Combinada Grave (SCID)	2 (5,88%)
Mucopolissacaridose	1 (2,94%)
Síndrome Hiper IGM	1 (2,94%)
Síndrome de Kostmann	1 (2,94%)
Leucemia Linfoide Crônica	1 (2,94%)
Anemia Diseritropoiética Congênita Tipo I	1 (2,94%)
Leucemia Aguda Bifenotípica e Mieloide	1 (2,94%)
	Total = 34 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	14 (40%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	3 (8,57%)
Transplante de sangue de cordão umbilical	1 (2,86%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	9 (25,71%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	1 (2,86%)
Transplante de sangue de cordão umbilical	6 (17,14%)
TCTH haploidêntico	1 (2,86%)
	Total = 35 TCTH

TABELA 1 - DADOS DO GRUPO 1A: USO DE PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, SEM INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 34 PACIENTES, 35 TCTH E 35 INTERNAMENTOS)

(conclusão)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	8
100-500 neutrófilos antes do TCTH	2
< 100 neutrófilos	13
100-500 neutrófilos depois do TCTH	5
>500 neutrófilos depois do TCTH	4
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	6 (17,14%)
DECH confirmada por biópsia	1 (16,67%)
Suspeita clínica de DECH	5 (83,33%)
Profilaxia antifúngica	
Micafungina	21 (60%)
Micafungina / Voriconazol	8 (22,86%) – 4 Prof. Secundária
Anfotericina B	4 (11,43%)
Voriconazol	1(2,86%) – 1 Prof. Secundária
Voriconazol / Anidulafungina / Anfotericina B	1 (2,86%)
Uso de Corticoide	15 (42,86%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	6 (17,14%)
Vírus Epstein-Barr	3 (8,57%)
<i>Rhinovírus A, B, C</i>	2 (5,71%)
<i>Metapneumovírus</i>	1 (2,86%)
<i>Poliomavírus</i>	1 (2,86%)
<i>Rotavírus</i>	1 (2,86%)
<i>Coronavírus</i>	1 (2,86%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	5 (14,28%)
Alta / Óbito	32 / 3 (91,43% / 8,57%)

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH=transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 2 - DADOS DO GRUPO 1B: SEM PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, SEM INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 27 PACIENTES, 27 TRANSPLANTES, 27 INTERNAMENTOS)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	VALOR
Gênero: masculino/feminino	14/13
Idade: mediana (intervalo)	16(7-54)
Doença hematológica associada	
Anemia Aplástica Severa	11 (40,74%)
Leucemia Mieloide Crônica	4 (14,81%)
Anemia de Fanconi	4 (14,81%)
Leucemia Linfoide Aguda	4 (14,81%)
Síndrome Mielodisplásica (SMD)	2 (7,41%)
Leucemia Mieloide Aguda / Síndrome Mielodisplásica	1 (3,70%)
Linfocitose Hemofagocítica Familiar	1(3,70%)
	Total = 27 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	14 (51,85%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	1 (3,70%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	9 (33,33%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	2 (7,41%)
Transplante de sangue de cordão umbilical	1 (3,70%)
	Total = 27 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	8
100-500 neutrófilos antes do TCTH	3
< 100 neutrófilos	11
100-500 neutrófilos depois do TCTH	4
>500 neutrófilos depois do TCTH	4
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	3 (11,11%)
Suspeita clínica de DECH	3 (100%)

TABELA 2 - DADOS DO GRUPO 1B: SEM PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, SEM INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 27 PACIENTES, 27 TRANSPLANTES, 27 INTERNAMENTOS) (conclusão)

CARACTERÍSTICAS	VALOR
Uso de corticoides	10 (37,04%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	3 (11,11%)
Vírus Epstein-Barr	1 (3,70%)
Vírus Sincicial Respiratório (RSV)	1 (3,70%)
Vírus varicela – Zoster	1 (3,70%)
Alta / Óbito	25/2 (92,59% / 7,41%)

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 3 - DADOS DO GRUPO 2A: USO DE PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, SUSPEITA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 6 PACIENTES, 6 TRANSPLANTES, 6 INTERNAÇÕES)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	3/3
Idade: mediana (intervalo)	11,5 (4-55)
Doença hematológica associada	
Leucemia Mieloide Aguda	2 (33,33%)
Leucemia Mieloide Crônica	1 (16,67%)
Anemia Aplástica Severa	1 (16,67%)
Anemia de Fanconi	1 (16,67%)
Síndrome de Wiskott Aldrich	1 (16,67%)
	Total = 6 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	3 (50%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	1 (16,67%)
Transplante de sangue de cordão umbilical	1 (16,67%)
TCTH haploidêmico	1 (16,67 %)
	Total = 6 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	12
100-500 neutrófilos antes do TCTH	2,5
< 100 neutrófilos	16
100-500 neutrófilos depois do TCTH	2,5
>500 neutrófilos depois do TCTH	6
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	1 (16,67%)
DECH confirmada por biópsia	1 (100%)
Terapia antifúngica	
Profilaxia	
Micafungina	4 (66,67%)
Anfotericina B	2 (33,33%)
Tratamento	
Voriconazol	3 (50%)
Voriconazol / Micafungina	3 (50%)
Uso de Corticoides	2 (33,33%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	3 (50%)

TABELA 3 - DADOS DO GRUPO 2A: USO DE PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, SUSPEITA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 6 PACIENTES, 6 TRANSPLANTES, 6 INTERNAÇÕES)

(conclusão)	
CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	3 (50%)
<i>Poliovírus</i>	2 (33,33%)
Vírus Epstein-Barr	1 (16,67%)
Vírus Herpes Simples (HSV)	1 (16,67%)
<i>Parainfluenza 3</i>	1 (16,67%)
<i>Coronavírus</i>	1 (16,67%)
<i>Rhinovírus A,B,C</i>	1 (16,67%)
Alta / Óbito	3/3 (50% / 50%)

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 4 - IFI NO GRUPO 2A: USO DE PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, COM SUSPEITA IFI (TAC DE TÓRAX ALTERADA) N = 6 (3 ÓBITOS E 3 ALTAS)

Paciente	Doença	TCTH	AF Profilát.	Tomografia de tórax	Tipo de IFI	AF Terapêutico	Evolução	Desfecho
CTDG	Leucemia Mieloide Aguda	TCTSP NAP	Anfotericina B	Nódulos com halo em "vidro fosco"	AI Possível	Voriconazol	IRA, Insuf. Resp., VM, disfunção ventricular com congestão pulmonar, choque cardiogênico, <i>Parainfluenza 3</i> em LBA	Óbito por causa multifatorial
FES	Leucemia Mieloide Crônica	TMO NAP	Anfotericina B	Nódulos com halo em "vidro fosco"	AI Possível	Voriconazol / Micafungina	DECH, CMV +, Enterorragia	Óbito por DECH grave de pele/olhos/intestinal e enterorragia de grande volume
LMBS	Leucemia Mieloide Aguda	TSCU NAP	Micafungina	Nódulos subpleural com halo de vidro fosco	AI Possível	Voriconazol / Micafungina	CMV +, Poliomavírus na urina, HSV +. IRA, hemodiálise, Insuf. Respiratória aguda, hemorragia pulmonar	Óbito por ascite, SARA, insuficiência respiratória, CMV, Herpes, hematúria
MSS	Anemia Aplástica Severa	TMO NAP	Micafungina	Nódulo na base do pulmão com sinal do halo	AI Possível	Micafungina / Voriconazol	Ausência de sintomas respiratórios. Sinais de recuperação hematológica e de neutrófilos.	Boa evolução clínica com alta hospitalar
MHPS	Síndrome de Wiskott Aldrich	TMO NAP	Micafungina	Consolidação e nódulos com áreas de vidro fosco	AI Possível	Voriconazol / Micafungina	Coriza com <i>Coronavírus</i> e <i>Rhinovírus</i> , <i>Vírus Epstein-Barr</i> +, CMV +	Boa evolução clínica com alta hospitalar
UVRS	Anemia de Fanconi	TMO haplo-idêntico	Micafungina	Imagem nodular em vidro fosco	AI Possível	Voriconazol	Mucosite, rash em face e pescoço	Boa evolução clínica com alta hospitalar

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: IFI= infecção fúngica invasiva; TAC = tomografia axial computadorizada; TCTSP= transplante de células tronco de sangue periférico, TMO= transplante de medula óssea;TSCU=transplante de sangue de cordão umbilical; AP= aparentado; NAP= não aparentado; AF= antifúngico; IRA= insuficiência renal aguda; VM= ventilação motora; LBA= lavado bronco-alveolar; DECH= doença do enxerto contra o hospedeiro; CMV= *Citomegalovirus*; HSV= Vírus Herpes simples; SARA= Síndrome da angústia respiratória aguda; TCTH= Transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 5 - DADOS DO GRUPO 2B: SEM O USO PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, SUSPEITA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 3 PACIENTES, 3 TRANSPLANTES, 3 INTERNAÇÕES)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: feminino	3
Idade: mediana (intervalo)	21 (10-23)
Doença hematológica associada	
Leucemia Linfoide Aguda	2 (66,67%)
Leucemia Mieloide Aguda / Síndrome mielodisplásica	1 (33,33%)
	Total = 3 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	1 (33,33%)
Transplante de Células de Cordão Umbilical	1 (33,33%)
TCTH haploidêmico	1 (33,33%)
	Total = 3 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	6
100-500 neutrófilos antes do TCTH	2
< 100 neutrófilos	16
100-500 neutrófilos depois do TCTH	3
>500 neutrófilos depois do TCTH	7
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	1 (33,33%)
Suspeita clínica de DECH	1 (100%)
Terapia antifúngica	
Tratamento	
Voriconazol	2 (66,67%)
Voriconazol / Anfotericina B	1 (33,33%)
Uso de Corticoides	1 (33,33%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	1 (33,33%)
Vírus	
<i>Rhinovírus A, B, C</i>	1 (33,33%)
Toxicidade Anfotericina B	1 (33,33%)
Alta / Óbito	2/1 (66,67% / 33,33%)

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 6 - IFI NO GRUPO 2B: SEM PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN NEGATIVA, COM SUSPEITA IFI (TAC DE TÓRAX ALTERADA)
N = 3 (2 ÓBITOS E 1 ALTA)

Paciente	Doença	TCTH	AF Profil	Tomografia de tórax	Tipo de IFI	AF Terapêutico	Evolução	Desfecho
JGA	Leucemia Linfoblástica Aguda	TMO AP	- x -	Nódulos sólidos com halo em vidro fosco	Possível	Voriconazol	Toxicidade hepática	Alta e depois óbito tardio por recaída precoce da doença
JSD	Leucemia Mieloide Aguda secundária à Mielodisplasia	TSCU NAP	- x -	Nódulo ovalado não calcificado circundado por discreto halo de "vidro fosco"	Possível	Voriconazol	Síndrome de obstrução sinusoidal hepática + DECH + Insuficiência Cardíaca Congestiva + Ascite	Alta mas em acompanhamento por recidiva de Leucemia Mielóide Aguda secundária à mielodisplasia pós-Transplante
SCL	Leucemia Linfoide Aguda	TMO NAP e Haplo- idêntico	- x -	Nódulo com halo de "vidro fosco"	Possível	Voriconazol / Anfotericina B	Falha primária de pega + <i>Rhinovírus</i> A,B,C + piora da função renal pela Anfotericina B + Ventilação mecânica + Hipertensão intracraniana	Óbito por hipertensão intracraniana com LCR e TAC encefálica sem evidência de infecção fúngica. Hipótese de Trombose de seios venosos cerebrais

FONTE: o autor (2017)

LEGENDA: IFI= infecção fúngica invasiva; TAC = tomografia axial computadorizada; TMO= transplante de medula óssea;TSCU=transplante de sangue de cordão umbilical; AP= aparentado; NAP= não aparentado; AF= antifúngico;DECH= doença do enxerto contra o hospedeiro; LCR= Líquido céfalo-raquidiano; TCTH= Transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 7 - DADOS DO GRUPO 3A: PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN POSITIVA, SEM SUSPEITA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 6 PACIENTES, 5 TRANSPLANTES, 6 INTERNAÇÕES)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	5/1
Idade: mediana (intervalo)	8 (1-48)
Doença hematológica associada	
Leucemia Linfoide Aguda	1 (16,67%)
Leucemia Mieloide Crônica	1 (16,67%)
Anemia de Fanconi	1 (16,67%)
Mucopolissacaridose Tipo 2	1 (16,67%)
Doença Granulomatosa Crônica	1 (16,67%)
Leucemia Mieloide Aguda secundária à SMD	1 (16,67%)
	Total = 6 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	1 (20%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	2 (40%)
Transplante de Células de Cordão Umbilical	1 (20%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	1 (20%)
	Total = 5 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	11
100-500 neutrófilos antes do TCTH	0
< 100 neutrófilos	16
100-500 neutrófilos depois do TCTH	3
>500 neutrófilos depois do TCTH	7,5
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	3 (50%)
Suspeita clínica de DECH	3 (100%)
Terapia antifúngica	
Tratamento	
Voriconazol / Micafungina	3 (50%)
Micafungina	1 (16,67%)
Voriconazol	1 (16,67%)
Voriconazol / Micafungina / Anfotericina B lipídica	1(16,67%)
Uso de Corticoides	4 (66,67%)

TABELA 7 - DADOS DO GRUPO 3A: PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN POSITIVA, SEM SUSPEITA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 6 PACIENTES, 5 TRANSPLANTES, 6 INTERNAÇÕES)

(conclusão)

Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	3 (50%)
Herpes Vírus Humano (HHV6)	1 (16,67%)
<i>Rhinovírus A, B, C</i>	1 (16,67%)
<i>Adenovírus</i>	1 (16,67%)
Vírus Sincicial Respiratório (RSV)	1 (16,67%)
Vírus Herpes Simples (HSV)	1 (16,67%)
Uso de tratamento pré-emptivo	4 (66,67%)
Alta / Óbito	4/2 (66,67% / 33,33%)

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 8 - GRUPO 3A: PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN POSITIVAS, SEM SUSPEITA DE IFI (TAC TÓRAX NORMAL)
N = 6 (2 ÓBITOS E 4 ALTAS)

Paciente	Doença	TCTH	AF Profil	Galactomanana	TERAPIA PRÉ - EMPTIVA	AF Terapêutico	Evolução	Desfecho
BML	Leucemia Linfóide Aguda	TMO NAP	Voriconazol	6 GMN + consecutivas > 0,5	Sim	Voriconazol / Micafungina	Vírus SRV tipo A detectado em coriza, DECH, CMV +	Boa evolução clínica com alta hospitalar
CETS	Anemia de Fanconi	TMO AP	Micafungina	5 GMN + consecutivas > 0,5	Sim	Micafungina	Evoluiu muito bem, sem intercorrências	Boa evolução clínica com alta hospitalar
FZN	Mucopolissacaridose	TSCU NAP	Micafungina	3 GMN + consecutivas > 0,5	Sim	Voriconazol / Micafungina	<i>Adenovírus +, Rhinovírus A,B,C +, HSV +, CMV+, hipertensão pulmonar, entubação nasotraqueal</i>	Óbito por múltiplas infecções virais, destacando-se adenovirose
LCHJ	Síndrome Mielodisplásica com Leucemia mieloide aguda	TMO NAP	Voriconazol	2 GMN + consecutivas > 0,5	Profilaxia secundária e pré-emptiva	Voriconazol	DECH + aumento de creatinina + toxicidade cardíaca por antraciclina	Boa evolução clínica com alta hospitalar
MCP	Leucemia Mieloide Crônica	TCTSP NAP	Voriconazol	2 GMN + consecutivas > 0,5	Profilaxia secundária	Voriconazol	Toxicidade hepática, Ventilação motora, Insuficiência respiratória aguda, IRA	Óbito por disfunção de múltiplos órgãos
PMG	Doença Granulomatosa Crônica	TSCU NAP	Micafungina	5 GMN + consecutivas > 0,5	Profilaxia primária por doença rara	Voriconazol Anfot. B lipid. / Anfot. B / Micafungina	CMV +, HHV6 +, DECH+	Medula óssea em recuperação. Alta hospitalar

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: IFI= infecção fúngica invasiva; TAC = tomografia axial computadorizada; TCTSP= transplante de células tronco de sangue periférico, TMO= transplante de medula óssea; TSCU=transplante de sangue de cordão umbilical; AP= aparentado; NAP= não aparentado; AF= antifúngico; DECH= doença do enxerto contra o hospedeiro; CMV= *Citomegalovírus*; HSV= Vírus Herpes simples; SRV= Vírus Sincicial Respiratório; HHV6= Vírus do Herpes Humano; TCTH= Transplante de células tronco-hematopoiéticas; IRA= Insuficiência renal aguda.

TABELA 9 - DADOS DO GRUPO 3B: SEM PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN POSITIVA, SEM SUSPEITA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA (N= 4 PACIENTES, 4 TRANSPLANTES, 4 INTERNAÇÕES)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino	4
Idade: mediana (intervalo)	20,5 (10-54)
Doença hematológica associada	
Anemia aplástica severa	2 (50%)
Leucemia Linfoide Aguda	1 (25%)
Leucemia Mieloide Aguda	1 (25%)
	Total = 4 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	2 (50%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	2 (50%)
	Total = 4 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	8,5
100-500 neutrófilos antes do TCTH	0
< 100 neutrófilos	17,5
100-500 neutrófilos depois do TCTH	4,5
>500 neutrófilos depois do TCTH	1,5
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	1 (25%)
DECH confirmada por biópsia	1 (100%)
Uso de Corticoides	2 (50%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	1 (25%)
Alta / Óbito	3/1 (75% / 25%)

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas.

TABELA 10 - GRUPO 3B: SEM PROFILAXIA ANTI-FUNGO FILAMENTOSO, GMN POSITIVAS, SEM SUSPEITA IFI (TAC TÓRAX NORMAL)
N = 4 (1 ÓBITO E 3 ALTAS)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	Galactomanana	EVOLUÇÃO	DESFECHO
CJML	Leucemia Mieloide Aguda	TMO AP	2 GMN + consecutivas > 0,5	DECH + HAS + IRA + hemodiálise + Congestão pulmonar + Epidermólise Bolhosa + CMV +	Óbito por edema agudo de pulmão, aliguanúria, hemodiálise, piora das lesões de pele e função hepática, plasmaferese, choque refratário e óbito
GARN	Anemia Aplástica Severa	TMO AP	2 GMN + consecutivas > 0,5	Apenas neutropenia	Boa evolução clínica com alta hospitalar
IPGA	Leucemia Linfoide Aguda	TMO NAP	5 GMN + consecutivas > 0,5	Apenas neutropenia	Boa evolução clínica com alta hospitalar
RFA	Anemia Aplástica Severa	TMO NAP	3 GMN + consecutivas > 0,5	Neutropenia febril e aumento das transaminases	Boa evolução clínica com alta hospitalar

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: IFI= infecção fúngica invasiva; TAC = tomografia axial computadorizada; TMO= transplante de medula óssea; AP= aparentado; NAP= não aparentado; IRA= insuficiência renal aguda; DECH= doença do enxerto contra o hospedeiro; CMV= *Citomegalovirus*; HAS= Hipertensão arterial sistêmica; GMN= galactomanana; TCTH= Transplante de células tronco-hematopoiética

TABELA 11 - DADOS DO GRUPO 4AI: GMN POSITIVA, EVIDÊNCIAS DE ASPERGILOSE INVASIVA = ASPERGILOSE PROVÁVEL.

(N= 9 PACIENTES, 10 TRANSPLANTES, 9 INTERNAÇÕES)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	4/5
Idade: mediana (intervalo)	15 (7-54)
Doença hematológica associada	
Leucemia Linfoide Aguda	3 (33,33%)
Anemia de Fanconi	2 (22,22%)
Anemia Aplástica Severa	1 (11,11%)
Disceratose Congênita	1 (11,11%)
Síndrome Mielodisplásica	1 (11,11%)
Síndrome Mielodisplásica / Leucemia Mieloide Aguda	1 (11,11%)
	Total = 9 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	2 (22,22%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	4 (44,44%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	1 (11,11%)
Transplante de Células de Cordão Umbilical	2 (22,22%)
Transplante Haploidêntico	1 (11,11%)
	Total = 10 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	7
100-500 neutrófilos antes do TCTH	0
< 100 neutrófilos	14
100-500 neutrófilos depois do TCTH	2
>500 neutrófilos depois do TCTH	6

TABELA 11 - DADOS DO GRUPO 4AI: GMN POSITIVA, EVIDÊNCIAS DE ASPERGILOSE INVASIVA = ASPERGILOSE PROVÁVEL.

(N= 9 PACIENTES, 10 TRANSPLANTES, 9 INTERNAÇÕES)

	(conclusão)
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	3 (33,33%)
DECH confirmada por biópsia	1 (33,33%)
Suspeita clínica de DECH	2 (66,67%)
Terapia antifúngica	
Profilaxia	
Micafungina	1 (11,11%)
Tratamento	
Voriconazol	2 (22,22%)
Micafungina	2 (22,22%)
Voriconazol / Micafungina	1 (11,11%)
Micafungina / Anidulafungina	1 (11,11%)
Voriconazol / Anfotericina B / Micafungina	1 (11,11%)
Voriconazol / Anfot.B / Anfot.B lipídica	1 (11,11%)
Uso de Corticoides	8 (88,89%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	5 (55,55%)
<i>Adenovírus</i>	2 (22,22%)
Vírus do Herpes Humano (HHV6)	2 (22,22%)
Vírus Epstein-Barr	1 (11,11%)
<i>Rhinovírus A, B, C</i>	1 (11,11%)
Vírus Sincicial Respiratório (RSV)	1 (11,11%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	2 (22,22%)
Alta / Óbito	2/7 (22,22% / 77,78%)

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 12 - IFI DO GRUPO 4A1: GMN POSITIVAS, COM EVIDÊNCIAS DE ASPERGILOSE INVASIVA (TAC SUGESTIVO DE IFI)
N = 9 (7 ÓBITOS E 2 ALTAS)

(continua)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
FSB	Leucemia Linfoide Aguda	TSCU NAP	Nódulos de contornos irregulares com halo em vidro fosco	Voriconazol	CMV +, EBV +, recuperação medular lenta	Alta, com recuperação medular lenta com estímulo de G-CSF
JVNB	Anemia de Fanconi	TMO NAP	Nódulo com atenuação em vidro fosco, com 0,9 cm	Micafungina/ Voriconazol / Anfoter. B	DECH, CMV +, EBV +, <i>Adenovirus</i> em intestino	Óbito por hemorragia pulmonar e enterorragia, plaquetopenia grave. Provável contribuição da AI
KAAM	Anemia Aplástica Severa	TMO NAP	Opacidades nodulares com halo em vidro fosco medindo até 1cm	Voriconazol / Micafungina	VNI, VM, IRA, oligúria, hipotensão, sem sinais de recuperação medular	Óbito por aspergilose pulmonar provável + insuficiência renal aguda + ausência de recuperação medular
RAS	Leucemia linfoide aguda	TSCU NAP e Haplo- idêntico	Massa no ápice pulmonar esquerdo com halo de vidro fosco medindo 5,1 x 6,4 cm	Voriconazol / Anfoter. B / Anfoter. B lipídica	Tecido pulmonar com hialohifomicose angioinvasiva, com necrose. Edema agudo de pulmão, VM, HHV6+, coriza com <i>Rhinovirus</i> A, B, C	Óbito por hialohifomicose em tecido pulmonar e insuficiência respiratória aguda, necessidade de drogas vasoativas
VEP	Anemia de Fanconi	TMO NAP	nódulos com atenuação em vidro-fosco	Micafungina	Elevação de enzimas hepáticas antes do condicionamento, sonolência e vômitos	Febre, gemência, parada cardíaco-respiratória e óbito
YIN	Síndrome Mielodisplásica	TMO AP	Áreas de consolidação pulmonar com broncogramas aéreos e halo em vidro fosco	Micafungina/ Anidulafungina	Aspirado brônquico com hifas hialinas septadas, insuficiência respiratória, VM, plaquetopenia, Doença veno-oclusiva hepática, trombose da veia porta, ascite	Óbito por insuficiência respiratória (Aspergilose provável), falência de múltiplos órgãos e choque refratário a droga vasoativa.

TABELA 12 - IFI DO GRUPO 4A1: GMN POSITIVAS, COM EVIDÊNCIAS DE ASPERGILOSE INVASIVA (TAC SUGESTIVO DE IFI)
N = 9 (7 ÓBITOS E 2 ALTAS)

(conclusão)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
HSS	Disceratose Congênita	TMO NAP	Aumento de volume de partes moles na região antero-medial da órbita esquerda, com erosão da parede superior e medial desta órbita	- x -	Vírus Sincicial Respiratório +, CMV +, DECH	Alta em boas condições
MB	Leucemia Linfoide Aguda	TMO AP	Nódulos de até 9mm em lobos superiores, médios e língula. Atelectasias pós infecciosas	Micafungina	DECH, CMV +, <i>Clostridium difficile</i> em fezes, HHV-6 +, Poliartrite, ITU – <i>Enterococcus faecalis</i> , Ascite, Congestão pulmonar, Metapneumovírus	Óbito multifatorial e a aspergilose parece ter contribuído
GBCS	Síndrome Mielodisplásica / Leucemia Mielóide Aguda	TCTSP NAP	Dois nódulos com atenuação de partes moles apresentando halo em vidro fosco	Voriconazol	DECH, <i>Adenovírus</i> +, CMV +, colite crônica, função renal alterada, VM	Óbito por insuficiência renal, <i>Adenovírus</i> +, colite crônica, cistite hemorrágica e hemorragia digestiva

FONTE: O autor (2017)

LEGENDA: IFI= infecção fúngica invasiva; TAC = tomografia axial computadorizada; TCTSP= transplante de células tronco de sangue periférico, TMO= transplante de medula óssea; TSCU=transplante de sangue de cordão umbilical; AP= aparentado; NAP= não aparentado; IRA= insuficiência renal aguda; VM= ventilação motora; DECH= doença do enxerto contra o hospedeiro; CMV= *Citomegalovírus*; TCTH= Transplante de células tronco-hematopoiéticas; GMN= Galactomanana; EBV= Vírus Epstein-Barr; HHV6= Herpes Vírus Humano 6; AI= Aspergilose invasiva; ITU= Infecção do trato urinário; VNI= ventilação não invasiva; GCSF= fator estimulador de colônias de granulócitos.

TABELA 13 - DADOS DO GRUPO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS.
(N= 9 PACIENTES, 9 TRANSPLANTES, 9 INTERNAÇÕES)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	4/5
Idade: mediana (intervalo)	20 (2-46)
Doença hematológica associada	
Leucemia Linfoide Aguda	2 (22,22%)
Anemia Aplástica Severa	2 (22,22%)
Leucemia Mieloide Aguda	1 (11,11%)
Leucemia Mieloide Crônica	1 (11,11%)
Anemia Aplástica Idiopática	1 (11,11%)
Síndrome Mielodisplásica	1 (11,11%)
Síndrome de Kostmann	1 (11,11%)
	Total = 9 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	2 (22,22%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	2 (22,22%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	1 (11,11%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	1 (11,11%)
Transplante de Células de Cordão Umbilical	2 (22,22%)
TCTH Haploidêntico	1 (11,11%)
	Total = 9 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	4
100-500 neutrófilos antes do TCTH	2
< 100 neutrófilos	23
100-500 neutrófilos depois do TCTH	4
>500 neutrófilos depois do TCTH	20
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	4 (44,44%)
DECH confirmada por biópsia	2 (50%)
Suspeita clínica de DECH	2 (50%)

TABELA 13 - DADOS DO GRUPO 4OFF: IFI POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS.
(N= 9 PACIENTES, 9 TRANSPLANTES, 9 INTERNAÇÕES)

(conclusão)

Terapia antifúngica	
Profilaxia	
Voriconazol	2 (22,22%)
Micafungina	1 (11,11%)
Voriconazol + Micafungina	2 (22,22%)
Tratamento	
Voriconazol / Anfotericina B / Anfotericina B lipídica	2 (22,22%)
Voriconazol/ Anfot.B / Anfot.B lipídica / Anfot.B lipossomal	2 (22,22%)
Voriconazol	1 (11,11%)
Micafungina	1 (11,11%)
Voriconazol / Micafungina	1 (11,11%)
Voriconazol / Anfotericina B	1 (11,11%)
Voricon./ Micafungina/ Anfot.B lipídica/ Anfot.B lipossomal	1 (11,11%)
Uso de Corticoides	7 (77,78%)
Fungos encontrados	
<i>Fusarium sp.</i>	6 (66,67%)
Agentes de <i>Mucormicose</i>	2 (22,22%)
<i>Acremonium sp.</i>	1 (11,11%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	5 (55,55%)
Vírus do Herpes Humano (HHV6)	2 (22,22%)
Vírus do Herpes Simples (HSV)	1 (11,11%)
<i>Adenovírus</i>	1 (11,11%)
<i>Poliomavírus</i>	1 (11,11%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	1 (11,11%)
Toxicidade por Anfotericina	4 (44,44%)
Alta / Óbito	1/8 (11,11% / 88,89%)

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA:IFI=Infecção Fúngica Invasiva;TCTH=transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 14 - IFI DO GRUPO 4OFF: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N = 9 (8 ÓBITOS E 1 ALTA)

(continua)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	Fungo envolvido	GMN	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
ABR	Leucemia Mieloide Aguda	TCTSP AP	Áreas de atenuação em “vidro-fosco” difusas com focos de consolidação associadas, espessamento dos septos interlobulares	<i>Acremonium</i> em biópsia da coxa esquerda e hemocultura. Comprometimento provável óculo-sinusal e de pele	8 positivas	Voriconazol / Anfot. B	Insuficiência Renal Aguda, insuficiência respiratória, ventilação motora, piora da função renal pela Anfotericina B, hemodiálise	Óbito diretamente relacionado à doença fúngica invasiva e também ao não-controle da doença de base
AWA	Leucemia Linfóide Aguda	TMO AP	Discretas opacidades em “vidro fosco”	<i>Fusarium sp.</i> em biópsia de pele e sangue de cateter e <i>Candida guilliermondii</i> em sangue de cateter	Negativas	Voriconazol	Alterações de pele, toxicidade hepática, VM, sem pega medular	Causa da morte: <i>Fusarium</i> + <i>Candida</i> contribuíram; talvez até causa principal do óbito. Falha de pega medular
BPS	Leucemia Mieloide Crônica	TCTSP NAP	Nódulo com halo em “vidro fosco” e sinais sugestivos de hipertensão arterial pulmonar	<i>Fusarium sp.</i> em biópsia de pele e sangue	1 GMN isolada, mas houve uma curva de aumento da GMN	Voriconazol / Anfot. B/ Anfot.B lipídica	Paroníquia pé esquerdo, CMV +, lesões pele eritemato-papulares em membros inferiores com presença de hifas septadas, perda da acuidade visual, suporte dialítico, insuficiência respiratória aguda	Insuficiência renal aguda (necessitando diálise – Anfo B desoxicolato e Anfo B Lipídica devem ter contribuído) e insuficiência respiratória aguda

TABELA 14-IFI DO GRUPO 4OFF: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N= 9 (8 ÓBITOS E 1 ALTA)

(CONTINUAÇÃO)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	Fungo envolvido	GMN	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
CSP	Anemia Aplástica Idiopática	TMO AP	Consolidação pulmonar com halo em vidro fosco, broncogramas aéreos e outros nódulos menores com halo em vidro fosco. Massa de consolidação arredondada com halo em vidro fosco	Presença de hifas largas cenocíticas sugestivas de mucormicose em biópsia de pele/músculo. Hifas asseptadas, largas e numerosas em biópsia de fígado	Negativas	Voriconazol / Anfot. B lipídica / Micafungina / Anf.B lipossomal	Cultura do lavado brônquico-alveolar e hemocultura + para <i>E. faecium</i> , intubação, traqueostomia, derrame pleural CMV +, Mucormicose disseminada pulmão, fígado, Sistema nervoso central e músculo deltoide, crise convulsiva, ventilação motora, jejunostomia. Nova lesão pulmonar sugestiva de mucormicose, com uma massa pulmonar de mucormicose invasiva extensa inoperável, confirmada por biópsia.	Tentado tratamento clínico sem sucesso. Paciente evoluiu com choque refratário e óbito
CLSS	Síndrome Mielodisplásica	TCTSP AP	Nódulos com escavação com 15 mm. Nódulo não calcificado na língula. A possibilidade de infecção fúngica pode ser considerada	Fusariose em lesão de pele –confirmada pelo laudo anátomo-patológico: hifas septadas com ramificações em ângulo agudo	4 positivas	Voriconazol/ Micafungina	DECH de pele, intestino e trato gastrointestinal refratária a corticoides, fusariose, elevação das transaminases CMV +	Óbito por DECH aguda refratária a corticoides; insuficiência hepática; piora do padrão respiratório, fusariose pulmonar

TABELA 14- IFI DO GRUPO 4OFF: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N=9 (8 ÓBITOS E 1 ALTA)

(CONTINUAÇÃO)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	Fungo envolvido	GMN	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHE
JVS	Leucemia Linfoide Aguda	TSCU NAP	Discreto espessamento pleural bilateral, com alguns nódulos subpleurais de aspecto inespecífico	<i>Fusarium sp.</i> em biópsia de pele, raspado de pálate, lábio e língua	Negativas	Voriconazol / Anfot. B / Anfot. B lipídica / Anfot. B lipossomal	Lesões de pele sugestivas de fusariose, HSV em lesões orais com sangramento da cavidade oral e odinofagia, DECH de pele, HHV6 + e HSV +, SARA, VM	Óbito 4 meses depois do TMO. A fusariose foi a causa ou, pelo menos, forte contribuinte para o óbito.
JLF	Anemia Aplástica Severa	Haplo- idêntico	Múltiplos nódulos não calcificados, esparsos pelos pulmões, medindo até 15 mm, que devem estar relacionados a processo infeccioso	<i>Fusarium sp.</i> em biópsia de pele e presença de hifas hialinas septadas em escarro	Negativas	Anfot. B / Voriconazol / Anfot. B lipídica	Infecção fúngica interdigital e lesões de pele + múltiplos nódulos em ambos os pulmões + "Bola" fúngica na lesão interdigital + DECH + cistite hemorrágica. Fusariose em pele e pulmões. <i>Adenovirus</i> e <i>Poliomavirus</i> na urina. CMV+, Insuficiência renal aguda pela Anfotericina B, diálise.	Óbito 2,5 meses depois do TMO, apesar da pega da Medula Óssea. Fusariose foi provavelmente a causa direta do óbito.
SBP	Anemia Aplástica Severa	TMO NAP	Opacidades alongadas, formando imagem de esboço nodular medindo até 1,5 x 1,3 cm	<i>Fusarium sp.</i> em líquidos sinoviais de cotovelo esquerdo e do joelho direito	Negativas	Voriconazol / Anfot. B / Anfot. B lipossomal / Anfot. B Lipídica	Poliartrite séptica por <i>Fusarium sp.</i> + DECH de pele + CMV+	Alta com poliartrite séptica de joelho e cotovelo por <i>Fusarium sp.</i>

TABELA 14- IFI DO GRUPO 4OFF: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR OUTROS FUNGOS FILAMENTOSOS N=9 (8 ÓBITOS E 1 ALTA)

(conclusão)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	Fungo envolvido	GMN	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
DVV	Síndrome de Kostmann	TSCU NAP	Não fez	Mucormicose intrabdominal com comprometimento renal e de artéria renal	Negativas	Mica-fungina	Distensão abdominal, massa abdominal, linfonodomegalia, trombose venosa da íliaca direita, massa pétreia em hipogástrio, IRA, disfunção hepática, hemorragia digestiva.	Óbito por mucormicose intra-abdominal com comprometimento renal e de artéria renal

FONTES: O autor (2017)

LEGENDA: IFI = infecção fúngica invasiva; TAC = tomografia axial computadorizada; TCTSP = transplante de células tronco de sangue periférico; TMO = transplante de medula óssea; TSCU = transplante de sangue de cordão umbilical; AP = aparentado; NAP = não aparentado; AF = antifúngico; IRA = insuficiência renal aguda; VM = ventilação motora; DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro; CMV = *Citomegalovirus*; HSV = Vírus Herpes simples; HHV6 = Herpes Vírus Humano 6; SARA = Síndrome da angústia respiratória aguda; TCTH = Transplante de células tronco-hematopoiéticas; GMN = galactomanana.

TABELA 15 - DADOS DO GRUPO 5: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR LEVEDURAS.
(N= 8 PACIENTES, 7 TRANSPLANTES, 7 INTERNAÇÕES)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	5/3
Idade: mediana (intervalo)	7,5 (1-52)
Doença hematológica associada	
Leucemia Linfoide Aguda	4 (50%)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1 (12,5%)
Anemia Aplástica Severa	1 (12,5%)
Mielofibrose	1 (12,5%)
Anemia de Fanconi / Síndrome Mielodisplásica / Leucemia	1 (12,5%)
Mieloide Aguda	
	Total = 8 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	3 (42,86%)
Transplante de Células de Cordão Umbilical	3 (42,86%)
TCTH Haploidêmico	1 (14,28%)
	Total = 7 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	5,5
100-500 neutrófilos antes do TCTH	1
< 100 neutrófilos	18,5
100-500 neutrófilos depois do TCTH	3,5
>500 neutrófilos depois do TCTH	4
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	2 (28,57%)
DECH confirmada por biópsia	2 (100%)

TABELA 15 - DADOS DO GRUPO 5: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR LEVEDURAS.
(N= 8 PACIENTES, 7 TRANSPLANTES, 7 INTERNAÇÕES)

(conclusão)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Terapia antifúngica	
Profilaxia	
Micafungina	6 (85,71%)
Micafungina / Voriconazol	1 (14,29%)
Tratamento	
Micafungina / Anfotericina B	2 (28,57%)
Voriconazol	1 (14,29%)
Voriconazol / Micafungina	1 (14,29%)
Voriconazol / Anfotericina B	1 (14,29%)
Voriconazol / Fluconazol / Anfotericina B	1 (14,29%)
Voriconazol / Micafungina / Anfot. B / Anfot. Lipídica	1 (14,29%)
Uso de Corticoides	6 (85,71%)
Leveduras encontradas	
<i>Trichosporum asahii</i>	2 (25%)
<i>Candida guilliermodii</i>	2 (25%)
<i>Candida albicans</i>	1 (12,5%)
<i>Candida krusei</i>	1 (12,5%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (12,5%)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (12,5%)
Sítios envolvidos	
Sangue	6 (75%)
Líquido Céfalo-Raquidiano	1 (12,5%)
Reto, Cólon, Duodeno	1 (12,5%)
Galactomananas positivas	2 (28,57%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	2 (28,57%)
Vírus do Herpes Humano (HHV6)	2 (28,57%)
<i>Rhinovírus A, B, C</i>	1 (14,28%)
Vírus do Herpes Simples (HSV)	1 (14,28%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	2 (28,57%)
Retirada de Cateter Venosos Central	3 (42,86%)
Infecção na vigência do uso de Antifúngico	2 (28,57%)
Alta / Óbito	2/6 (28,57% / 71,43%)

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas

TABELA 16 - IFI DO GRUPO 5: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR FUNGOS LEVEDURIFORMES N = 8 (6 ÓBITOS E 2 ALTAS)

(continua)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	Fungo envolvido	GMN	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
AWA	Leucemia Linfoblástica Aguda	TMO AP	Discretas opacidades em "vidro fosco"	<i>Candida guilliermondii</i> em sangue de cateter <i>Fusarium sp.</i> em biópsia de pele, sangue de cateter	Negativas	Voriconazol	Alterações de pele, toxicidade hepática, ventilação mecânica, sem pega medular	Causa da morte: <i>Candida</i> e <i>Fusarium</i> contribuíram, talvez até causa principal do óbito. Falha de pega medular
FESL	Leucemia Linfóide Aguda	TSCU NAP	Áreas de consolidação e atenuação em "vidro fosco", com broncogramas aéreos	<i>Candida tropicalis</i> no liquor e sangue	5 positivas	Micafungina/ Anfot. B/ Fluconazol / Voriconazol	Meningite fúngica, insuficiência cardíaca, derrame pericárdico grande, broncopneumonia com derrame pleural, meningoencefalite fúngica, dor de difícil controle, septicemia fúngica	Meningite por <i>Candida tropicalis</i> persistente em paciente que teve falha primária de pega
FSB	Leucemia Linfóide Aguda	TSCU NAP	Normal	<i>Candida parapsilosis</i> em sangue, <i>Candida sp.</i> no íleo	5 positivas	Micafungina/ Anfot. B	Ventilação mecânica, HHV6 + no sangue e liquor, encefalite por HHV6, enterorragia volumosa, DECH, SARA	Óbito provavelmente por DECH e candidemia por <i>Candida parapsilosis</i>
JCF	Síndrome Wiskott – Aldrich	TMO NAP	Pequenos nódulos mal definidos relacionados a processo infeccioso de provável origem viral	<i>Trichosporum asahii</i> em sangue	Negativas	Micafungina / Voriconazol / Anfot. B	<i>Rhinovirus A,B,C</i> em aspirado nasofaringe, MRSA em urocultura, CMV +	Pega neutrofílica e plaquetária. Alta clinicamente bem

TABELA 16 - IFI DO GRUPO 5: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR FUNGOS LEVEDURIFORMES N = 8 (6 ÓBITOS E 2 ALTAS)

(continua)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	Fungo envolvido	GMN	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
LFSC	Leucemia linfóide aguda	TSCU NAP	Nódulos centrolobulares, com aspecto de "árvore em brotamento". Múltiplas consolidações nas bases pulmonares	<i>Candida guilliermondii</i> em reto, cólon e duodeno	Negativas	Micafungina / Voriconazol / Anfot. B / Anfot. B lipídica	Distensão de alças com espessamento da parede intestinal, HHV6 + em biópsia de cólon e broncoscopia, ventilação mecânica com altos parâmetros, icterícia, alteração hepática, múltiplas consolidações pulmonares	Causa provável do óbito: infecção por HHV6 comprovada em pulmão e intestino e falha de enxertia
MAJS	Anemia Aplática Severa	TMO NAP	Áreas de aprisionamento aéreo nos pulmões, denotando comprometimento de pequenas vias aéreas	<i>Trichosporum asahii</i> em sangue	Negativas	Micafungina / Voriconazol	Hemocultura com Estafilococo Coagulase negativo, quadro de dispnéia e queda da saturação de oxigênio não associada a alteração de ausculta pulmonar ou radiológica, febre, sonolência e perda de força em membros inferiores. Pega não sustentada	Óbito por infecção por <i>Trichosporum asahii</i> e pega não sustentada
MNV	Mielofibrose	TMO NAP	Não fez	<i>Candida krusei</i> em sangue	Negativas	Micafungina / Voriconazol	Esplenomegalia, dilatação da veia porta, aumento de bilirrubinas, hepatomegalia dolorosa, plaquetopenia grave, insuficiência respiratória aguda, intubação orotraqueal com sangramento abundante pela cânula, aparecimento de lesões de pele, insuficiência renal aguda, distúrbios metabólicos graves	Sangramento pulmonar grave (plaquetopenia severa = 4.000), principal causa do óbito

TABELA 16 - IFI DO GRUPO 5: INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA POR FUNGOS LEVEDURIFORMES N = 8 (6 ÓBITOS E 2 ALTAS)

(conclusão)

PACIENTE	DOENÇA	TCTH	TAC	Fungo envolvido	GMN	TRATAMENTO	EVOLUÇÃO	DESFECHO
NMS	Anemia de Fanconi / Síndrome Mielodisplásica / Leucemia Mieloide Aguda	Haplo- idêntico	Nódulos pulmonares, alguns com discreto halo de atenuação em vidro fosco ao seu redor	<i>Candida albicans</i> no sangue	Negativas	Voriconazol / Micafungina / Anfot. B	Lesão perianal: fissura e plicoma, nódulos esplênicos compatíveis com abscessos, cefaleia de forte intensidade associada a HAS, crise convulsiva tipo ausência que evoluiu com crise complexa, encefalopatia posterior reversível, ventilação motora, DECH, desnutrição severa, CMV +, <i>Enterococcus faecalis</i> em sangue, HSV +	Alta, apesar das complicações, teve boa evolução

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: IFI = infecção fúngica invasiva; TCTH = Transplante de células tronco-hematopoiéticas; TMO = transplante de medula óssea; TSCU = transplante de sangue de cordão umbilical; AP = aparentado; NAP = não aparentado; DECH = doença do enxerto contra o hospedeiro; CMV = *Citomegalovírus*; HSV = Vírus Herpes simples; SARA = Síndrome da angústia respiratória aguda; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; HHV6 = Herpes Vírus Humano 6; MRSA = *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina.

TABELA 17 - DADOS DO GRUPO 6NF: GMN NEGATIVAS, SEM INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA, TERAPIA EMPÍRICA POR NEUTROPENIA FEBRIL (N= 17 PACIENTES, 19 TRANSPLANTES, 17 INTERNAÇÕES)

(continua)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Gênero: masculino/feminino	13/4
Idade: mediana (intervalo)	12 (1-67)
Doença hematológica associada	
Anemia Aplástica Severa	3 (17,65%)
Leucemia Linfóide Aguda	3 (17,65%)
Síndrome Mielodisplásica / Leucemia Mieloide Aguda	2 (11,76%)
Mielofibrose aguda	1 (5,88%)
Anemia de Fanconi	1 (5,88%)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	1 (5,88%)
Anemia Aplástica Severa / Síndrome Mielodisplásica	1 (5,88%)
Leucemia Monocítica Crônica	1 (5,88%)
Leucemia Aguda Biclinal	1 (5,88%)
Leucemia Mieloide Aguda	1 (5,88%)
Adrenoleucodistrofia	1 (5,88%)
Linfoma do Manto	1 (5,88%)
	Total = 17 pacientes
Tipo de TCTH	
TCTH aparentado	
Transplante de Medula Óssea	5 (26,31%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	3 (15,79%)
TCTH não aparentado	
Transplante de Medula Óssea	5 (26,31%)
Transplante de Células-tronco de sangue periférico	1 (5,26%)
Transplante de Células de Cordão Umbilical	2 (10,53%)
TCTH Haploidêmico	3 (15,79%)
	Total = 19 transplantes
Mediana (dias) da duração da neutropenia	
>500 neutrófilos antes do TCTH	10
100-500 neutrófilos antes do TCTH	2
< 100 neutrófilos	17
100-500 neutrófilos depois do TCTH	4
>500 neutrófilos depois do TCTH	5

TABELA 17 - DADOS DO GRUPO 6NF: GMN NEGATIVAS, SEM INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA, TERAPIA EMPÍRICA POR NEUTROPENIA FEBRIL (N= 17 PACIENTES, 19 TRANSPLANTES, 17 INTERNAÇÕES)

(conclusão)

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO
Doença enxerto contra o hospedeiro (DECH)	3 (15,79%)
DECH confirmada por biópsia	3 (100%)
Terapia antifúngica	
Terapia empírica	
Micafungina	7 (36,84%)
Voriconazol	6 (31,58%)
Anfotericina B / Voriconazol	1 (5,26%)
Anfotericina B / Micafungina	1 (5,26%)
Voriconazol / Micafungina	1 (5,26%)
Voriconazol / Anfotericina B / Anfotericina B lipossomal / Micafungina	1 (5,26%)
Uso de Corticoides	9 (52,94%)
Vírus	
<i>Citomegalovírus</i>	3 (15,79%)
<i>Metapneumovírus</i>	3 (15,79%)
Vírus Epstein-Barr	2 (10,53%)
Vírus do Herpes Humano (HHV6)	2 (10,53%)
<i>Adenovírus</i>	2 (10,53%)
<i>Rhinovírus A, B, C</i>	1 (5,26%)
<i>Poliomavírus</i>	1 (5,26%)
Uso de Fator estimulador de colônias granulocitárias	3 (15,79%)
Toxicidade por Anfotericina B	1 (5,26%)
Toxicidade por Voriconazol	1 (5,26%)
Alta / Óbito	17altas (100%)

FONTE: O autor (2017).

LEGENDA: TCTH= transplante de células tronco-hematopoiéticas