

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

FERNANDA FETTER SCHERER

INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA EM PACIENTES ATÉ 18 ANOS TRATADOS PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA OU SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Porto Alegre

2021

FERNANDA FETTER SCHERER

INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA EM PACIENTES ATÉ 18 ANOS TRATADOS PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA OU SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: **Liane Esteves Daudt**

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Scherer, Fernanda Fetter
Incidência de infecção fúngica invasiva em
pacientes até 18 anos tratados para leucemia mielóide
aguda ou submetidos a transplante de células tronco
hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto
Alegre / Fernanda Fetter Scherer. -- 2021.
87 f.
Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Infecções Fúngicas Invasivas. 2. Transplante de
Medula Óssea. 3. Criança. I. Daudt, Liane Esteves,
orient. II. Título.

FERNANDA FETTER SCHERER

INCIDÊNCIA DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA EM PACIENTES ATÉ 18 ANOS TRATADOS PARA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA OU SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Professora Liane Esteves Daudt

Porto Alegre, 04 de janeiro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Professor Diego Rodrigues Falci
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor Dr Lauro José Gregianin
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professora Mariana Bohns Michalowski
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, através do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pela oportunidade de participar de seu programa de Mestrado, em especial à Professora Dra. Liane Esteves Daudt, minha orientadora.

Agradeço aos Professores Dr Diego Falci, Dr Lauro Gregianin e Dra. Mariana Michalowski, integrantes da banca examinadora, pelo tempo dispensado na avaliação deste trabalho e por suas contribuições.

Agradeço ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, instituição na qual tenho orgulho de trabalhar, e onde foram tratados os pacientes incluídos nesta pesquisa.

Agradeço ao Serviço de Hematologia e Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas e sua Unidade de Hematologia e TMO Pediátrica, nas pessoas da Dra. Alessandra Paz e da Prof Dra. Liane Esteves Daudt, por fazer parte de sua equipe. Agradeço também às professoras Dra. Lucia Silla e Claudia Astigarraga, e aos colegas médicos contratados, com quem tenho a satisfação de trabalhar, e que são os geradores dos dados analisados, a cada dia, de cada paciente cuidadosamente tratado.

Agradeço ao Serviço de Oncologia Pediátrica, nas pessoas do Prof Dr. Lauro Gregianin e da Prof. Mariana Michalowski, por permitirem incluir seus pacientes no estudo. Agradeço também à sua dedicada equipe de médicos contratados.

Agradeço a todas as equipes das demais especialidades médicas, equipes multiprofissionais e de apoio, por formarem a estrutura necessária para cuidar de pacientes com patologias tão complexas.

Agradeço imensamente à minha mãe Marilena, meu pai *Ciro (in memoriam)*, meus irmãos Sabrina e Guilherme, meu marido Valério, e meus queridos filhos Bernardo e Marcela. Vocês são meu estímulo diário e minha alegria.

RESUMO

Introdução: Infecção fúngica invasiva (IFI) é importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunodeprimidos com câncer ou receptores de transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH). **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi identificar a incidência de IFI nos pacientes pediátricos submetidos a TCTH alogênico e a tratamentos para LMA no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional retrospectivo, realizado através de revisão de prontuários eletrônicos. **Resultados:** Foi identificada incidência de infecções fúngicas invasivas prováveis e provadas de 16% e 42,1% nos pacientes submetidos a TCTH ou tratados para Leucemia Mielóide Aguda, respectivamente, com importante impacto na sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH. **Conclusões:** Conhecer a incidência de IFI nestes pacientes permite fazer ajustes nas estratégias diagnósticas, profiláticas e terapêuticas, objetivando redução da toxicidade, tempo de internação, sequelas a longo prazo e mortalidade. As diferenças nas taxas de incidência de IFI, ambas elevadas, com diferentes impactos relacionados a toxicidade dos tratamentos e na sobrevida, são indicativos de que é necessário pensar alternativas distintas de melhorias no ambiente físico de internação e disponibilização de agentes terapêuticos menos tóxicos para estes dois grupos de pacientes.

Palavras-chave: Infecções fúngicas invasivas. Transplante de Medula Óssea. Crianças.

ABSTRACT

Introduction: Invasive fungal infection (IFI) is an important cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients with cancer or recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Objective:** The aim of this study was to identify the incidence of IFI in pediatric patients undergoing allogeneic HSCT and treatments for AML at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Methods:** This is a retrospective observational study, carried out by reviewing electronic medical records. **Results:** An incidence of probable and proven invasive fungal infections of 16% and 42.1% was identified in patients undergoing HSCT or treated for Acute Myeloid Leukemia, respectively, with an important impact on the survival of patients undergoing HSCT. **Conclusions:** Knowing the incidence of IFI in these patients allows for adjustments in diagnostic, prophylactic and therapeutic strategies, aiming at reducing toxicity, length of stay, long-term sequelae and mortality. Differences in IFI incidence rates, both high, with different impacts related to treatment toxicity and survival, indicate that it is necessary to think about different alternatives for improvements in the physical environment of hospitalization and availability of less toxic therapeutic agents for these two patient groups.

Keywords: Invasive fungal infections. Bone marrow transplant. Children.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curva de sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH com e sem IFI (diagnóstico clínico). _____	64
Figura 2 – Curva de sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH _____	65
Figura 3 - Sobrevida global dos pacientes tratados para LMA _____	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Recomendações para tratamento de primeira linha para aspergilose invasiva _____	24
Tabela 2 - Recomendações para tratamento de primeira linha para candidemia em pacientes hematológicos _____	25
Tabela 3 - Recomendações para primeira linha de tratamento de candidemia em pacientes hematológicos após identificação da espécie _____	26
Tabela 4 - Recomendações para tratamento de primeira linha de mucormicose _____	27
Tabela 5 - Critérios para IFI provada _____	30
Tabela 6 - Fatores do hospedeiro _____	32
Tabela 7 - Características clínicas _____	32
Tabela 8 - Evidência micológica _____	33
Tabela 9 - Incidência de IFI em pacientes submetidos a TCTH _____	41
Tabela 10 - Incidência de IFI em pacientes com LMA _____	44
Tabela 11 - Características de 133 pacientes submetidos a 144 transplantes _____	50
Tabela 12 - Características dos pacientes com diagnóstico clínico de IFI antes do D+100 _____	52
Tabela 13 - Características das IFI prováveis e provadas até D+100 do TCTH _____	54
Tabela 14 - Características dos pacientes com diagnóstico clínico de IFI após o D+100 _____	59
Tabela 15 - Características das IFI prováveis e provadas após o D +100 _____	60
Tabela 16 - Análise multivariada dos fatores de risco para IFI nos pacientes submetidos a TCTH _____	62
Tabela 17 - Características dos pacientes tratados para LMA _____	67
Tabela 18 - Características dos pacientes com LMA com diagnóstico clínico de IFI _____	68
Tabela 19 - Características das IFI prováveis e provadas dos pacientes com LMA _____	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIEOP – Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica

AAS – Anemia Aplásica Severa

BFM – Berlin-Frankfurt-Münster

DECH – Doença do Enxerto contra Hospedeiro

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer

FAB – French-American-British

IFI – Infecção Fúngica Invasiva

LBA – Lavado broncoalveolar

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LMA – Leucemia Mielóide Aguda

MSG – Mycoses Study Group

PCR – Protein Chain Reaction

RNM – Ressonância Nuclear Magnética

RX – Radiografia

SF – Seios da face

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia Computadorizada

TCTH – Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1. FATORES DE RISCO	14
2.1.1. Aspergilose invasiva	14
2.1.2. Candidíase invasiva	15
2.2. DIAGNÓSTICO	15
2.2.1. Aspergilose invasiva	18
2.2.2. Candidíase invasiva	19
2.3. PREVENÇÃO E PROFILAXIA	20
2.4. TRATAMENTO	22
2.4.1. Aspergilose	23
2.4.2. Candidíase	24
2.4.3. Mucormicose	26
2.4.4. Protocolos assistenciais para tratamento de Neutropenia Febril e de Infecção Fúngica Invasiva em pacientes Neutropênicos do HCPA	28
2.4.5. Toxicidade da Anfotericina Deoxicolato	28
2.5. DEFINIÇÃO DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA.....	29
2.6. AVALIAÇÃO DE INCIDÊNCIA	34
2.6.1. Descrições de incidência de IFI em pacientes pediátricos tratados para LMA ou submetidos a TCTH	35
3. JUSTIFICATIVA	45
4. OBJETIVOS.....	46
4.1. OBJETIVO GERAL	46
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	46
5. METODOLOGIA	47
5.1. DELINEAMENTO	47
5.2. AMOSTRA	47

5.3. VARIÁVEIS	47
5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
5.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	48
6. RESULTADOS	49
6.1. PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH	49
6.2. PACIENTES TRATADOS PARA LMA	65
7. DISCUSSÃO	73
9. CONCLUSÃO	76
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
REFERÊNCIAS	79
ANEXO 1	84
ANEXO 2	85
ANEXO 3	92

1. INTRODUÇÃO

Infecção fúngica invasiva (IFI) é importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunodeprimidos com câncer ou receptores de transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Isto se deve ao fato de estes pacientes serem extremamente imunocomprometidos devido à doença de base, ao regime quimioterápico ou de condicionamento aos quais foram submetidos e aos agentes imunossupressores utilizados (HOVI *et al.*, 2000; DVORAK *et al.*, 2005; CASTAGNOLA *et al.*, 2006; GROLL *et al.*, 2014; HOL *et al.*, 2014; SIMMS-WALDRIP *et al.*, 2015).

A avaliação da incidência de IFI em pacientes pediátricos com câncer ou submetidos a TCTH é restrita devido ao uso profilático e empírico de agentes antifúngicos, pelas diferenças no uso de ferramentas diagnósticas, definições de IFI utilizadas, denominadores populacionais e patógenos fúngicos incluídos nos estudos (GROLL *et al.*, 2014).

O manejo clínico destes pacientes é problemático por diversos motivos. É difícil confirmar o diagnóstico da infecção fúngica precocemente no curso da doença, já que sinais e sintomas de IFI são pouco característicos; alguns organismos têm resistência intrínseca ou adquirida a determinados agentes antifúngicos; há grande risco de toxicidade, em especial renal, relacionada aos medicamentos utilizados, particularmente nos receptores de TCTH recebendo terapia concomitante para doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e; finalmente, todos os esforços profiláticos e terapêuticos podem ser frustrados pela absoluta inabilidade do paciente em produzir resposta imunológica adequada (CASTAGNOLA *et al.*, 2008; HOL *et al.*, 2014).

Estudos anteriores encontraram como preditores de IFI: idade ao TCTH maior de 10 anos, diagnósticos de Anemia Aplásica Severa (AAS), Leucemia Mielóide Aguda (LMA) ou recidiva da doença de base. Além desses, estar em período pós-TCTH, ter DECH, estar em vigência de reativações virais ou em uso de altas doses de corticosteróides são relacionados à ocorrência de IFI. Entretanto, estudos com foco em pacientes pediátricos são escassos, utilizam coortes pequenas e são possivelmente desatualizados em relação a estratégias de profilaxia e diagnóstico.

Dentre os pacientes pediátricos oncológicos ou submetidos a TCTH, os que apresentam maior incidência de infecção fúngica invasiva são os tratados para LMA e os submetidos a TCTH alogênico (FISHER *et al.*, 2018).

Conhecer a incidência de IFI na nossa instituição, em pacientes pediátricos tratados para Leucemia Mielóide aguda ou submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas, permite fazer ajustes nas estratégias diagnósticas, profiláticas e terapêuticas, objetivando redução da toxicidade, tempo de internação, sequelas a longo prazo e mortalidade.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Existem cerca de 611.000 espécies de fungos distribuídos no solo, plantas e detritos orgânicos, sendo destas 600 patogênicas para o homem. Há 3 classes importantes de fungos para a saúde: leveduras, fungos filamentosos e fungos dimórficos. *Candida spp* (levedura) e *Aspergillus spp* (fungo filamentoso) são responsáveis por 80% de todas as infecções em pacientes submetidos a TCTH ou tratados para neoplasias hematológicas (BADIEE; HASHEMIZADEH, 2014).

As infecções fúngicas invasivas estão entre as principais causas de morbidade infecciosa pós transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas em adultos e crianças, especialmente desde 1990. O aumento da incidência de IFI, a emergência de novos fungos, o refinamento das modalidades diagnósticas e a introdução de novas drogas antifúngicas leva à necessidade permanente de estudar estas infecções (SCHELENZ *et al.*, 2015). Rápido reconhecimento e diagnóstico tornou-se o principal foco para melhora no tratamento e no desfecho da Infecção Fúngica Invasiva. Seu tratamento impõe altos custos ao sistema de saúde. Os custos pessoais são elevados para os pacientes acometidos, por se tratarem de doenças graves em hospedeiros debilitados, cujos tratamentos são tóxicos e prolongados, afetando a qualidade de vida (GROLL *et al.*, 2014; SCHELENZ *et al.*, 2015; SANTOLAYA *et al.*, 2018).

2.1. FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para desenvolvimento de infecção fúngica invasiva em pacientes pediátricos com câncer ou submetidos a TCTH são similares em pacientes adultos, e incluem neutropenia severa prolongada (≤ 500 neutrófilos/ μl por ≥ 10 dias), uso de corticóide em doses superiores a 0,3mg/kg/dia (prednisona ou equivalente), danos às mucosas, e, restrito para candidemia, presença de cateter venoso central.

2.1.1. Aspergilose invasiva

Aspergillus fumigatus é um fungo onipresente no meio ambiente e produz esporos abundantes (conídios) que se disseminam pelas correntes de ar. Pessoas saudáveis inalam centenas de conídios diariamente sem desenvolver doença, e estes são eliminados mecanicamente por ação mucociliar das vias aéreas, ou são rapidamente fagocitados e mortos por células epiteliais e macrófagos alveolares. Os

conídios que escapam a essa primeira linha de defesa e sofrem germinação, induzem células epiteliais, macrófagos alveolares e células dendríticas a iniciar resposta pró-inflamatória através da liberação de citocinas e quimioquinas. Esta resposta leva ao recrutamento de neutrófilos, que apresentam atividade potente contra as hifas. Linfócitos Th1 e Th17 também mediam proteção contra esta infecção. Alterações nesse sistema de defesa permite o crescimento das hifas, que rapidamente invadem os tecidos pulmonares e podem se disseminar para outros órgãos.

Aspergilose invasiva acomete pacientes severamente imunocomprometidos incluindo pacientes com imunodeficiências primárias, os submetidos a TCTH e transplantes de órgãos sólidos, aqueles com neoplasias hematológicas e neutropenia prolongada, e os usuários de corticosteróides ou outras terapias imunossupressoras.

Nos pacientes submetidos a TCTH, aspergilose invasiva pode ocorrer precocemente durante a fase de neutropenia pré-enxertia, e é mais comum nos que recebem condicionamentos mieloablativos. Tardiamente, no período pós enxertia, sua ocorrência é associada a ocorrência de doença do enxerto contra hospedeiro (AL-BADER; SHEPPARD, 2016).

2.1.2. Candidíase invasiva

Candida spp é o segundo agente etiológico mais frequente de infecção fúngica invasiva. A epidemiologia das infecções por *Candida spp* modificou com o advento da profilaxia com fluconazol. Dano ao sistema imune inato, especialmente quebra de integridade de barreiras mucosas e cutâneas por mucosite e inserção de cateteres venosos centrais, neutropenia severa e prolongada, uso prolongado de corticosteróides, infecção bacteriana concomitante ou uso prolongado de antibioticoterapia de amplo espectro, e uso de nutrição parenteral são fatores de risco para ocorrência destas infecções (CESARO *et al.*, 2018).

2.2. DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas das infecções fúngicas são inespecíficas, e os achados radiológicos e microbiológicos são pouco confiáveis e frequentemente tardios, o que resulta em altas morbidade e mortalidade. É necessário alto índice de suspeição para que se faça diagnóstico precoce, permitindo melhor manejo

terapêutico (MARCHETTI *et al.*, 2012; BADIEE; HASHEMIZADEH, 2014; SCHELENZ *et al.*, 2015).

Como as culturas de fungos têm baixa sensibilidade para identificação de patógenos, métodos não baseados em culturas estão sendo cada vez mais utilizados. Entre os biomarcadores, antígenos fúngicos e testes moleculares têm sido estudados para auxiliar no diagnóstico precoce (MARCHETTI *et al.*, 2012; SCHELENZ *et al.*, 2015; SANTOLAYA *et al.*, 2018).

Reprodutibilidade, confiabilidade, padronização dos procedimentos inter-laboratoriais, fácil aplicação, rápida disponibilidade dos resultados e custo-efetividade são as principais características necessárias para uso de um teste diagnóstico de rotina na prática clínica (SCHELENZ *et al.*, 2015).

Microscopia direta, para muitos tipos de amostras, traz importante benefício se comparado à cultura isoladamente. Os resultados da microscopia são rapidamente disponíveis e ela pode distinguir fungos filamentosos septados (*Aspergillus spp*) de não septados da ordem *Mucorales*, o que afeta a escolha terapêutica (BADIEE; HASHEMIZADEH, 2014; SCHELENZ *et al.*, 2015). A microscopia direta é especialmente importante para diagnóstico dos fungos não septados já que crescem pouco em meios de cultura, pelo menos parcialmente como resultado de danos durante refrigeração ou homogeneização de tecidos. A visualização direta dos fungos em fluidos ou tecidos estéreis também auxilia quando há suspeita de contaminação da cultura (SCHELENZ *et al.*, 2015).

Hemoculturas devem ser coletadas em todos os casos de suspeita de infecção fúngica sistêmica, com coleta de volumes adequados de sangue e utilização de sistemas e meios recomendados (ULLMANN *et al.*, 2012; SCHELENZ *et al.*, 2015).

A galactomanana é um componente da parede celular do *Aspergillus*, e pode ser detectada em soro, plasma, lavado broncoalveolar ou líquido (MARCHETTI *et al.*, 2012; GROLL *et al.*, 2014; SCHELENZ *et al.*, 2015). É uma importante ferramenta diagnóstica e é mais sensível que a cultura para diagnóstico de aspergilose invasiva. No soro, utilizando valor de corte de 0,5, a sensibilidade é de 78% e a especificidade de 81% em pacientes neutropênicos que não recebem profilaxia antifungos filamentosos. Deve ser considerado o monitoramento prospectivo seriado de galactomanana em pacientes de alto risco para desenvolvimento de IFI, para diagnóstico precoce de aspergilose invasiva (MARCHETTI *et al.*, 2012; GROLL *et al.*,

2014; SCHELENZ *et al.*, 2015; PATTERSON; DONNELLY, 2019). Para amostras de lavado broncoalveolar, o ponto de corte recomendado é 1,0 (GROLL *et al.*, 2014; SCHELENZ *et al.*, 2015). Podem ocorrer reação cruzada e resultados falsos positivos devido a interações medicamentosas e dietéticas (SCHELENZ *et al.*, 2015).

1,3-β-D-Glucana é um carboidrato que compõe a de parede celular de vários fungos, produzido *in vivo* durante infecção por *Aspergillus spp*, *Candida spp* e *Pneumocystis jirovecii*, mas não por *Cryptococcus spp* ou por espécies de *Mucorales*. É utilizado como diagnóstico preemptivo de IFI e tem bom valor preditivo negativo. Resultados positivos requerem investigação adicional (MARCHETTI *et al.*, 2012; ULLMANN *et al.*, 2012; BADIEE; GROLL *et al.*, 2014; HASHEMIZADEH, 2014; PAPPAS *et al.*, 2015; SCHELENZ *et al.*, 2015; PATTERSON; DONNELLY, 2019).

Testes moleculares ou amplificação de ácidos nucleicos têm potencial para melhorar o diagnóstico de IFI, mas não estão implementados na maioria dos laboratórios (MARCHETTI *et al.*, 2012; GROLL *et al.*, 2014; SCHELENZ *et al.*, 2015; PATTERSON; DONNELLY, 2019;).

Os exames de imagem têm papel fundamental no diagnóstico e manejo dos pacientes. IFI deve ser considerada em qualquer paciente em uso de antibióticos de amplo espectro, com febre persistente, sintomas ou infiltrados pulmonares durante imunossupressão severa. Os achados em radiografia (RX) de tórax podem ser normais ou inespecíficos em pacientes neutropênicos com aspergilose pulmonar. Tomografia computadorizada (TC) tem maior sensibilidade e especificidade que o RX, sendo o exame de escolha para diagnóstico e, com frequência, leva a mudanças na conduta terapêutica (SCHELENZ *et al.*, 2015). Pacientes neutropênicos febris devem ser submetidos a TC de tórax até 48h após início de sintomas respiratórios, ou em caso de febre persistente por mais de 5 dias em vigência de antibioticoterapia de amplo espectro. Os achados mais frequentes em TC de tórax de pacientes pediátricos com aspergilose pulmonar são inespecíficos, incluem consolidações segmentares ou multilobares, infiltrados periféricos, múltiplos nódulos pequenos ou massas nodulares periféricas extensas (THOMAS *et al.*, 2003; ANKRAH *et al.*, 2016). Para avaliação de doença em seios da face e SNC, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (RNM) têm papel crucial, sendo a última superior para detectar detalhes de partes moles e extensão da infecção intracraniana e intraorbitária. Infecção do SNC é melhor investigada por RNM (GROLL *et al.*, 2014; SCHELENZ *et al.*, 2015).

2.2.1. Aspergilose invasiva

Para definir Aspergilose Invasiva provada é necessário diagnóstico microbiológico ou histopatológico, entretanto, a obtenção destas amostras pode ser difícil para muitos pacientes por falta de condições clínicas para realização de procedimentos invasivos. As amostras de tecido pulmonar podem ser obtidas através de aspiração transtorácica por agulha, biopsia por videotoracoscopia e lavado broncoalveolar. Estas devem ser encaminhadas em quantidade suficiente para exame citológico e histopatológico e cultura. No laboratório de patologia devem ser realizadas colorações para identificação de fungos, como as de Grocott-Gomori e ácida de Schiff. Entretanto, os achados histopatológicos não são capazes de diagnosticar definitivamente o patógeno, e a confirmação por cultura e por outras técnicas é necessária para distinguir *Aspergillus spp* de outros fungos filamentosos como *Fusarium spp* e *Scedosporium spp*. Culturas para crescimento de *Aspergillus spp* são pouco sensíveis e demoram muito tempo para crescimento, e uma cultura negativa não exclui o diagnóstico (PATTERSON *et al.*, 2016).

Galactomanana sérica e em lavado broncoalveolar é considerado marcador acurado para diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes adultos e pediátricos submetidos a TCTH. A estratégia diagnóstica baseada em galactomanana pode reduzir o uso empírico de antifúngicos. O uso de profilaxia ou terapia antifungos filamentosos reduz a circulação da galactomanana, não sendo adequada para screening destes pacientes, mas pode ser usada em amostras de broncoscopia ou lavado broncoalveolar (PATTERSON *et al.*, 2016).

Outro marcador sérico que pode auxiliar no diagnóstico, mas não é específico para aspergilose invasiva é a 1,3- β -D-Glucana. O teste pode ser positivo também em outras infecções fúngicas, incluindo candidíase, fusariose e pneumocistose (PATTERSON *et al.*, 2016).

Os testes de identificação por PCR são promissores, mas não podem ser recomendados como rotina devido à falta de validação para kits comerciais. Nos locais onde são utilizados, os resultados deve ser analisados com cuidado e as decisões clínicas estudadas caso a caso (PATTERSON *et al.*, 2016).

Exames de imagem são necessários para identificar o sítio da infecção, tipo e números de lesões, além da extensão local. Também auxiliam para guiar procedimentos diagnósticos. É recomendado realização de tomografia de tórax nos

pacientes com suspeita clínica de aspergilose pulmonar invasiva, independente do resultado de radiografias. Não é necessário uso rotineiro de contraste, à exceção de lesões tipo nódulo ou massa próximas a grandes vasos sanguíneos. Em pacientes neutropênicos, as lesões pulmonares usualmente aumentam em tamanho durante a primeira semana do tratamento e quando ocorre recuperação da neutropenia. Estas lesões podem aumentar até 4 vezes na primeira semana do tratamento e depois permanecem estáveis na semana seguinte. Tomografia de tórax não deve ser repetida antes de 2 semanas do início do tratamento, a não ser que ocorra deterioração clínica. São apresentações típicas nódulos, consolidações e infartos em forma de cunha. Pode ocorrer sinal do halo, especialmente em neutropênicos, definido por nódulo maior que 1cm rodeado por opacidade em vidro fosco, refletindo hemorragia. Efusões pleurais são ocasionalmente observadas (PATTERSON *et al.*, 2016).

Ressonância nuclear magnética não tem valor adicional se comparada à tomografia para diagnóstico precoce de aspergilose pulmonar invasiva, mas é a modalidade preferida para identificar e caracterizar lesões ósseas, lesões em seios paranasais e em sistema nervoso central (PATTERSON *et al.*, 2016).

A fibrobroncoscopia com lavado broncoalveolar é o pilar da identificação microbiológica em infiltrados pulmonares alveolares ou intersticiais difusos, infiltrados em pacientes imunossupressos, pneumonias nosocomiais ou pneumonia com falha de tratamento. Como os sintomas e sinais radiológicos não são específicos para aspergilose pulmonar invasiva, o lavado broncoalveolar aumenta a possibilidade diagnóstica por identificação direta ou indireta do fungo. A análise inclui aspecto do fluido, celularidade e contagem diferencial e testes microbiológicos. Não há consenso sobre o melhor momento para realização do exame, e é de pouco auxílio em lesões nodulares periféricas (PATTERSON *et al.*, 2016).

2.2.2. Candidíase invasiva

Hemoculturas ou outras amostras coletadas sob condições estéreis são considerados padrão ouro para diagnóstico de candidíase invasiva. A sensibilidade global destas hemoculturas é de aproximadamente 50%. O limite de detecção para culturas é ≤ 1 unidade formadora de colônia /ml, igual ou abaixo do detectado por PCR. Sendo assim, as hemoculturas serão positivas durante a vasta maioria das infecções de corrente sanguínea por *Candida spp.* Por outro lado, estas poderão ser

negativas em candidemias com baixa quantidade de fungos; candidemia intermitente; candidíase invasiva que persiste após negatificação das hemoculturas ou candidíase invasiva resultante de inoculação direta da *Candida spp* na ausência de candidemia. As hemoculturas são limitadas pelo longo tempo de incubação necessário (mediana de positividade de 2 a 3 dias, variando de 1 a ≥ 7 dias) e por positivarem tardiamente no curso da doença. Culturas de tecidos e outros fluidos apresentam sensibilidade inferior a 50% e tempos de crescimento lentos, além de requerer procedimentos invasivos que podem ser contraindicados devido às condições clínicas do paciente (PAPPAS *et al.*, 2015).

Candidúria pode ser manifestação de contaminação do períneo ou trato genito-urinário, colonização de sonda vesical, ou sinal de candidemia ou infecção disseminada. Para avaliar o significado clínico de candidúria em pacientes sondados, é recomendável repetir a urocultura após remoção do dispositivo. Candidúria persistente pode ser decorrente de infecção urinária alta e exames de imagem renal são necessários (SCHELENZ *et al.*, 2015).

Resultados positivos para 1,3- β -D-Glucana não são específicos para candidíase, mas podem sugerir infecção por *Candida spp* dias a semanas antes da primeira hemocultura positiva, reduzindo o tempo para início do tratamento. A maior preocupação acerca do uso da 1,3- β -D-Glucana é o potencial para baixa especificidade e falsa positividade, o que é problemático em populações onde testes não baseados em cultura são de grande auxílio diagnóstico. A especificidade do teste aumenta com uso de amostras seriadas em substituição a resultados isolados (PAPPAS *et al.*, 2015).

PCR para *Candida spp* compartilha dos benefícios potenciais da detecção da 1,3- β -D-Glucana. Comparado às culturas, a identificação por PCR tem reduzido o tempo para diagnóstico e início do tratamento. Entretanto, uma limitação maior deste teste é a falta de uniformização das metodologias e de validação da performance do teste entre os centros (PAPPAS *et al.*, 2015).

2.3. PREVENÇÃO E PROFILAXIA

Apesar das melhorias no diagnóstico e tratamento, a mortalidade associada a IFI permanece alta, por isso, a prevenção representa uma estratégia importante nos

pacientes de alto risco (MAERTENS *et al.*, 2018). Usualmente, incidência de IFI acima de 10% é considerada elevada (GROLL *et al.*, 2014).

Pacientes hospitalizados para transplante alogênico devem permanecer em ambiente protegido para reduzir exposição a fungos filamentosos. Ambiente protegido inclui filtração de alta eficiência de ar e / ou fluxo de ar laminar, pressão positiva nos quartos e o mínimo de 12 trocas de ar por hora (BADIEE; HASHEMIZADEH, 2014; MAERTENS *et al.*, 2018).

Fluconazol (grau de recomendação A-I) (ANEXO 1) é o antifúngico recomendado para centros com baixa incidência de infecções por fungos filamentosos (<5%), quando combinado com abordagem diagnóstica para estes fungos com biomarcador e/ou tomografia de tórax, ou abordagem terapêutica empírica contra fungos filamentosos (TISSOT *et al.*, 2017; CARLESSE *et al.*, 2019; LEHRNBECHER *et al.*, 2020). Em estudo com maioria de pacientes de baixo risco, Wingard *et al.* não encontraram diferença na sobrevida livre de IFI, sobrevida global, incidência de IFI, uso empírico de antifúngicos e toxicidade entre pacientes que receberam fluconazol ou voriconazol profilático. Fluconazol não tem atividade contra fungos filamentosos, sendo útil para profilaxia contra infecção por *Candida spp.* Marks *et al.* mostraram superioridade do voriconazol em comparação ao itraconazol (solução oral) no que se refere à tolerabilidade (MAERTENS *et al.*, 2018). As opções de antifúngicos profiláticos incluem itraconazol ou voriconazol (B-I) (com monitoramento de nível terapêutico), micafungina (C-I) e anfotericina lipossomal (C-III) (GROLL *et al.*, 2014). Na ausência de doença do enxerto contra hospedeiro, a profilaxia antifúngica deve ser mantida até descontinuação da imunossupressão e recuperação imunológica.

Na presença de doença do enxerto contra hospedeiro tratada com aumento da imunossupressão, incluindo, mas não limitada a uso de corticosteróides em dosagem terapêutica ($\geq 0,3$ mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) ou uso de anticorpos anti-inflamatórios, é recomendada profilaxia contra fungos filamentosos e leveduras (A-II). As opções disponíveis são posaconazol para pacientes com idade acima de 13 anos (B-I) e voriconazol com monitorização de nível terapêutico para pacientes acima de 2 anos (B-I) (GROLL *et al.*, 2014).

Em pacientes com leucemia *de novo* ou recorrente deve ser considerada profilaxia antifúngica primária (B-II). Opções incluem itraconazol (com monitoramento de nível terapêutico) (B-I), posaconazol (com monitoramento de nível terapêutico)

para pacientes com idade acima de 13 anos (B-I), anfotericina lipossomal (B-II) e fluconazol (C-I) (GROLL *et al.*, 2014).

2.4. TRATAMENTO

Como as manifestações clínicas são inespecíficas nos estágios iniciais da infecção, o diagnóstico de IFI é especialmente difícil. Febre pode ser o único sinal clínico, logo, para prevenir início tardio do tratamento, o uso empírico de antifúngicos em pacientes neutropênicos de alto risco com febre persistente ou recorrente após 4 a 7 dias de uso de antibióticos de amplo espectro tem sido a abordagem padrão por muitas décadas (CORDONNIER *et al.*, 2009; FREIFELD *et al.*, 2011; GROLL *et al.*, 2014; TISSOT *et al.*, 2017). Aproximadamente 22 a 34% dos pacientes neutropênicos com câncer receberão terapia antifúngica empírica por esse critério, e apenas 4% terão IFI demonstrada. A escolha do antifúngico empírico depende dos prováveis patógenos, toxicidade e custo. Se não está sendo utilizada profilaxia antifúngica, *Candida spp* é o agente mais provável. Para os que recebem profilaxia com fluconazol, *Candida spp* resistente a fluconazol ou fungos filamentosos são mais prováveis (TISSOT *et al.*, 2017). Anfotericina B deoxicolato foi o agente de escolha por mais de 3 décadas, mas o surgimento de novas drogas menos tóxicas tem modificado esta indicação. Os dados são insuficientes para recomendar um antifúngico empírico específico para pacientes que já utilizam profilaxia contra fungos filamentosos, mas é recomendado que seja substituído por de outra classe, e de administração endovenosa (FREIFELD *et al.*, 2011; TISSOT *et al.*, 2017). Esta sugestão se baseia em evidências de infecções que escapam da profilaxia, relacionadas a baixos níveis de voriconazol ou posaconazol quando administrados por via oral.

Outra possibilidade é fazer triagem diagnóstica completa seguida de rápida abordagem terapêutica baseada nos resultados de tomografias computadorizadas (TC) de tórax e seios da face e testes séricos como 1,3- β -D-Glucana e galactomanana, adotando estratégia mais seletiva de tratamento preemptivo nos pacientes com febre persistente e neutropenia (GROLL *et al.*, 2014; TISSOT *et al.*, 2017; CARLESSE *et al.*, 2019). Os pacientes que permanecem febris após 4 a 7 dias de antibioticoterapia de amplo espectro, mas estão clinicamente estáveis, não apresentam alterações sugestivas de infecção em tomografias de tórax e seios da

face, têm resultados sorológicos negativos e sem identificação de fungos em culturas poderiam ter o antifúngico terapêutico suspenso (FREIFELD *et al.*, 2011; TISSOT *et al.*, 2017). A abordagem preemptiva requer suporte de outras especialidades médicas, radiologia e laboratórios como repetidas hemoculturas, galactomananas seriadas, TC de tórax e seios da face, ecografia abdominal e, de acordo com a apresentação clínica, fundoscopia, ecocardiografia, ressonância nuclear magnética, lavado broncoalveolar, biópsias de pele ou outros tecidos (TISSOT *et al.*, 2017; CARLESSE *et al.*, 2019).

Santolaya fez estudo prospectivo randomizado multicêntrico com crianças e adolescentes com até 18 anos de idade hospitalizados por neutropenia febril em cinco hospitais em Santiago, Chile, de 2013 até 2016. Pacientes submetidos a TCTH ou em uso de voriconazol ou posaconazol profiláticos foram excluídos. Os tratamentos de neutropenia febril foi baseado no protocolo local e, os pacientes que persistiram febris após 4 dias, foram randomizados por um coordenador cegado para receber terapia antifúngica empírica ou para seguir protocolo de terapia preemptiva. Estes pacientes iniciavam terapia antifúngica a qualquer momento do seguimento apenas se febre persistente e neutropenia $\leq 500 / \mu\text{l}$ fossem acompanhadas de alterações sugestivas de IFI: (i) pneumonia ou sinusite em tomografias; (ii) lesões cutâneas sugestivas de IFI; (iii) clínica ou imagem sugestivas de enterocolite; (iv) sintomas neurológicos; (v) imagens hepáticas ou esplênicas características; (vi) galactomanana sérica positiva; ou (vii) achado micológico positivo. A mortalidade aos 30 dias de seguimento foi de 8% no grupo de tratamento empírico e 5% no grupo de tratamento preemptivo, sem diferença entre os grupos ($P = 0,47$). A mediana de tempo de tratamento foi de 11 dias no grupo empírico versus 6 dias no grupo preemptivo ($P < 0,001$). Não houve diferença estatística entre tempo de hospitalização, diagnóstico de IFI e necessidade de suporte de terapia intensiva nos dois grupos. Após a randomização, 42% das crianças do grupo preemptivo receberam terapia antifúngica; portanto, 58% destes pacientes deixaram de receber terapia antifúngica sem prejuízo do desfecho (SANTOLAYA *et al.*, 2018).

2.4.1. Aspergilose

Voriconazol é o agente de escolha para tratamento de aspergilose invasiva (TABELA 1) (GROLL *et al.*, 2014; TISSOT *et al.*, 2017). Isavuconazol se mostrou tão efetivo quanto voriconazol, mas tem perfil de toxicidade melhor. Conforme

recomendado na sexta European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 6), anfotericina B deoxicolato não deve ter papel no tratamento de aspergilose invasiva, já que há agentes mais efetivos e menos tóxicos disponíveis (GROLL *et al.*, 2014; TISSOT *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Recomendações para tratamento de primeira linha para aspergilose invasiva

ANTIFÚNGICO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	OBSERVAÇÕES
Voriconazol	A I	Iniciar tratamento por via oral recomendação C III.
Isavuconazol	A I	Tão efetivo quanto voriconazol, melhor tolerado.
Anfotericina B lipossomal	B I	Dose diária 3mg/kg.
Anfotericina B complexo lipídico	B II	Dose diária 5mg/kg.
Caspofungina	C II	
Itraconazol	C III	
Associação Voriconazol e Anidulafungina	C I	
Outras combinações	C III	
Recomendação contrária ao uso de anfotericina B deoxicolato.	A I	Menos efetiva e mais tóxica.

Adaptado de ECIL 6 Guidelines: fungal infections in leukemia and HSCT (TISSOT *et al.*, 2017).

2.4.2. Candidíase

Os antifúngicos da classe Equinocandinas devem ser considerados primeira escolha para infecções invasivas por *Candida* antes da identificação da espécie. A força da recomendação é igual para anidulafungina, caspofungina e micafungina (TABELA 2). Anfotericina lipossomal tem eficácia similar à micafungina, porém com mais toxicidade. Após identificação da espécie, o tratamento deve ser guiado pelo teste de sensibilidade (TABELA 3). Em geral, as equinocandinas permanecem como agente de escolha, exceto para *C. parapsilosis*, para a qual fluconazol é mais apropriado; entretanto, o uso de equinocandina pode ser considerado em pacientes com resposta clínica e microbiológica. Quando a espécie de *Candida* é suscetível a

fluconazol, pode ser feito descalonamento após 5 dias de terapia endovenosa em pacientes estáveis. Em pacientes com infecção por *C. krusei*, modificação para voriconazol é uma opção (PAPPAS *et al.*, 2015; TISSOT *et al.*, 2017; CARLESSE *et al.*, 2019) .

Apesar do papel da remoção dos cateteres ter sido controverso, estudos recentes têm demonstrado redução da mortalidade com terapia adequada e retirada precoce do dispositivo endovenoso. Em casos de impossibilidade de remoção, o tratamento deve incluir uma equinocandina ou uma anfotericina de formulação lipídica devido a sua melhor atividade nos biofilmes por *Candida spp* (PAPPAS *et al.*, 2015; TISSOT *et al.*, 2017).

Tabela 2 - Recomendações para tratamento de primeira linha para candidemia em pacientes hematológicos

ANTIFÚNGICO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Micafungina	A II
Anidulafungina	A II
Caspofungina	A II
Anfotericina B lipossomal	A II
Anfotericina B complexo lipídico	B II
Anfotericina B deoxicolato	C II
Fluconazol	C III
Voriconazol	B II
Retirada de cateter central	B II

Adaptado de ECIL 6 Guidelines: fungal infections in leukemia and HSCT (TISSOT *et al.*, 2017).

Tabela 3 - Recomendações para primeira linha de tratamento de candidemia em pacientes hematológicos após identificação da espécie

ESPÉCIE DE CANDIDA	ANTIFÚNGICO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
<i>C. albicans</i>	Equinocandinas	A II
	Fluconazol	C III
	Anfotericina B lipossomal	B II
	Anfotericina B complexo lipídico	B II
	Anfotericina B deoxicolato	C II
<i>C. glabrata</i>	Equinocandinas	A II
	Anfotericina B lipossomal	B II
	Anfotericina B complexo lipídico	B II
	Anfotericina B deoxicolato	C II
<i>C. krusei</i>	Equinocandinas	A III
	Anfotericina B lipossomal	B II
	Anfotericina B complexo lipídico	B II
	Anfotericina B deoxicolato	C II
	Voriconazol	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazol	A III
	Equinocandinas	B III

Adaptado de ECIL 6 Guidelines: fungal infections in leukemia and HSCT (TISSOT *et al.*, 2017).

2.4.3. Mucormicose

É importante a diferenciação diagnóstica entre agentes de mucormicose e outras infecções por fungos filamentosos, já que traz implicações terapêuticas significativas. Anfotericina B, posaconazol e isavuconazol são os agentes mais potentes *in vitro* (TABELA 4)(GROLL *et al.*, 2014; TISSOT *et al.*, 2017).

Tabela 4 - Recomendações para tratamento de primeira linha de mucormicose

MANEJO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	OBSERVAÇÕES
MANEJO INCLUI TERAPIA ANTIFÚNGICA, CIRURGIA E CONTROLE DE CONDIÇÕES SUBJACENTES.	A II	Necessário abordagem multidisciplinar.
TERAPIA ANTIFÚNGICA		
Anfotericina B deoxicolato	C II	
Anfotericina B lipossomal	B II	Dose 5mg/kg. Deve ser preferida em infecções de SNC e / ou insuficiência renal.
Anfotericina B complexo lipídico	B II	
Posaconazol	C III	Sem dados para suportar uso como primeira linha. Alternativa quando formulações de anfotericina B são absolutamente contraindicadas.
Terapia combinada	C III	
CONTROLE DE CONDIÇÕES SUBJACENTES	A II	Controle de diabetes, fator de crescimento de granulócitos, redução de corticosteróides e imunossupressores.
CIRURGIA		
Infecção rinocerebral	A II	
Infecção de partes moles	A II	
Lesão pulmonar localizada	B III	
Infecção disseminada	C III	Cirurgia deve ser considerada caso a caso, com abordagem multidisciplinar.
OXIGENIOTERAPIA HIPERBÁRICA	C III	
RECOMENDAÇÃO CONTRA USO COMBINADO COM DEFERASIROX	A II	

Adaptado de ECIL 6 Guidelines: fungal infections in leukemia and HSCT (TISSOT *et al.*, 2017).

2.4.4. Protocolos assistenciais para tratamento de Neutropenia Febril e de Infecção Fúngica Invasiva em pacientes Neutropênicos do HCPA

O protocolo assistencial de neutropenia febril do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (ANEXO 2) recomenda tratamento antifúngico empírico para pacientes neutropênicos severos (≤ 100 neutrófilos/ μl) com febre persistente ou recorrente após 5 a 7 dias de antibioticoterapia empírica se o paciente apresentar critérios de instabilidade ou, após de 7 dias na ausência destes. O antifúngico de escolha é o fluconazol para pacientes que não recebem profilaxia primária, e anfotericina deoxicolato para os que estavam em uso de fluconazol profilático.

O protocolo assistencial de infecções fúngicas invasivas em pacientes neutropênicos (ANEXO 3) orienta fazer dosagens seriadas de galactomanana sérica 2x por semana para pacientes com LMA, submetidos a TCTH ou com LLA em terapia de resgate de altas doses, com neutropenia severa prolongada (> 7 dias). Em caso de nível sérico $> 0,5$, inicia-se investigação diagnóstica buscando identificar infecção fúngica. Para casos de infecções definidas ou prováveis por aspergilose ou fusariose, o tratamento de escolha é voriconazol; para os demais fungos filamentosos em pacientes sem alterações da função renal (Depuração da Creatinina Endógena menor que 80ml/min em crianças), o antifúngico recomendado é anfotericina deoxicolato. Os critérios para modificação da droga são perda da função renal (aumento $> 100\%$ da creatinina sérica em comparação ao valor basal do paciente) ou hipocalcemia persistente a despeito da reposição venosa de potássio em doses adequadas.

2.4.5. Toxicidade da Anfotericina Deoxicolato

Desde sua aprovação inicial para uso em 1958, anfotericina B deoxicolato tem sido considerada o tratamento padrão para infecção fúngica invasiva; entretanto, formulações lipídicas foram desenvolvidas com objetivo de diminuir a nefrotoxicidade, com eficácia igual ou melhor. Anfotericina é fungicida de amplo espectro e tem baixo potencial para induzir resistência (KUYUCU, 2011).

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são distúrbios hidroeletrólíticos, em especial hipocalcemia e hipomagnesemia, e reações infusionais que podem ocorrer durante ou até 3 horas após término da infusão e incluem cefaléia, febre e tremores, náuseas, vômitos e desconforto abdominal (KUYUCU, 2011).

Em metanálise publicada em 2015, foram avaliadas reações adversas à anfotericina deoxicolato versus lipossomal. Foram incluídos 10 estudos (2172 pacientes), 8 deles com pacientes menores de 18 anos. Anfotericina lipossomal foi significativamente mais segura que a convencional, deoxicolato, em termos de aumento de creatinina sérica (aumento maior ou igual a 2x o valor de base do paciente) (RR 0,49, IC 95% 0,40 – 0,48). Houve significativa redução em todas as reações relacionadas à infusão no grupo lipossomal comparado ao convencional: febre (4 estudos, 1092 participantes): RR 0,39, IC 95% 0,28 – 0,55; tremores: (5 estudos, 1081 participantes): RR 0,27, IC 95% 0,15 – 0,48; náuseas (6 estudos, 1187 participantes): RR 0,50, IC 95% 0,35 – 0,72; vômitos (3 estudos, 1019 participantes): RR 0,51, IC 95% 0,27 – 0,95 (BOTERO AGUIRRE; RESTREPO HAMID, 2015).

2.5. DEFINIÇÃO DE INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA

Dados da literatura sobre infecções fúngicas invasivas até o ano 2000 eram discordantes, possivelmente por falta de linguagem comum para definir os termos. Em 2002 foi publicado pela European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC / MSG), o primeiro consenso para definir infecções fúngicas invasivas em pacientes imunocomprometidos para serem utilizadas em ensaios clínicos, estudos epidemiológicos e estudos de economia em saúde. As definições atribuíram três níveis de probabilidade ao diagnóstico de infecção fúngica invasiva em pacientes imunocomprometidos oncológicos e submetidos ao TCTH, possível, provável e provada. Estas definições foram atualizadas em 2008 e 2019 (ASCIOGLU *et al.*, 2002; PAUW *et al.*, 2008; DONNELLY *et al.*, 2019). É necessária adequada avaliação diagnóstica para excluir etiologias alternativas para as infecções fúngicas. Estas definições têm propósito de unificação de termos para pesquisa, e não se adequam à prática clínica diária.

Para enquadrar o paciente na classificação, são considerados fatores do hospedeiro, características clínicas e evidências micológicas. Fatores do hospedeiro não são sinônimos de fatores de risco, são características que predis põem o indivíduo a desenvolver IFI. Para infecção provada, é necessário demonstrar elementos fúngicos em amostras teciduais, independente da presença de fatores do hospedeiro ou características clínicas (TABELA 5)(DONNELLY *et al.*, 2019).

Tabela 5 - Critérios para IFI provada

Fungo	Análise microscópica de material estéril	Cultura de material estéril	Sangue	Sorologia	Ácidos nucleicos teciduais
Filamentoso	Histopatológico, citopatológico ou microscopia direta de amostra obtida por aspiração por agulha ou biópsia com identificação de hifas ou fungos melanizados, acompanhados de evidências de dano tecidual.	Recuperação de hifa hialina ou pigmentada obtida por procedimento estéril de sítio habitualmente estéril com alteração clínica ou radiológica consistente com processo infeccioso, excluindo LBA, fragmentos de seios paranasais ou mastóides, e urina.	Crescimento de fungo filamentosos no contexto de processo infeccioso compatível.	Não aplicável.	Amplificação de DNA por PCR combinado com sequenciamento de DNA quando hifas são visualizadas em tecidos fixados em parafina.
Leveduras	Histopatológico, citopatológico ou microscopia direta de amostra obtida por aspiração por agulha ou biópsia de sítio habitualmente estéril (outro que não membranas mucosas) com identificação de células leveduriformes.	Recuperação de leveduras por cultura de amostra obtida por procedimento estéril de sítio habitualmente estéril com alteração clínica ou radiológica consistente com processo infeccioso.	Crescimento de leveduras.	Antígeno criptocócico em LCR ou sangue confirma criptococose.	Amplificação de DNA por PCR combinado com sequenciamento de DNA quando leveduras são visualizadas em tecidos fixados em parafina.
Pneumocystis	Detecção do Pneumocystis em tecido, LBA ou escarro	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.	Não aplicável.

	por coloração convencional ou imunofluorescente.					
Micoses endêmicas	Histopatologia ou microscopia direta de amostras obtidas de sítio acometido mostrando formas distintas do fungo.	Recuperação do fungo por cultura de amostras do sítio acometido.	Crescimento do fungo em hemocultura.	do	Não aplicável.	Não aplicável.

Fonte: Adaptada de Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from EORTC / MSGERC (DONNELLY et al., 2019).
 DNA, ácido desoxirribonucleico; PCR, *protein chain reaction*; LCR, líquido cefalorraquidiano; LBA, lavado broncoalveolar.

Tabela 6 - Fatores do hospedeiro

História recente de neutropenia (<500 neutrófilos/mm ³] por >10 dias) com relação temporal com o início da doença fúngica.
Neoplasia hematológica.
Receptor de TCTH alogênico.
Receptor de transplante de órgão sólido.
Uso prolongado de corticóides (excluindo-se pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica) em dose terapêutica (≥ 0,3 mg/kg/dia de prednisona ou equivalente) ≥3 semanas nos últimos 60 dias.
Tratamento com outro imunossupressor de célula T como inibidores de calcineurina, bloqueador de TNF-α, anticorpos monoclonais antilinfócitos ou análogos de nucleosídeo durante os últimos 90 dias.
Imunodeficiência hereditária grave (como doença granulomatosa crônica, deficiência de STAT3 ou imunodeficiência combinada grave).
Doença do enxerto contra hospedeiro graus III ou IV envolvendo intestino, pulmões ou fígado refratária à primeira linha de tratamento com corticóide.

Fonte: Adaptada de Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from EORTC / MSGERC (DONNELLY *et al.*, 2019).

TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas; TNF—α, fator de necrose tumoral α; STAT3 *signal transducers and activators of transcription* tipo 3.

Tabela 7 - Características clínicas

ASPERGILOSE PULMONAR – presença de um dos quatro padrões na TC: Lesões densas bem circunscritas, com ou sem sinal do halo. Sinal do ar crescente. Cavitação. Consolidação em forma de cunha e consolidação segmentar ou lobar.
OUTRAS DOENÇAS PULMONARES POR FUNGOS FILAMENTOSOS Semelhante às alterações por aspergilose pulmonar, mas incluindo sinal do halo reverso.
TRAQUEOBRONquite Ulceração, nódulo, pseudomembrana, placa ou escara traqueobrônquica visualizadas por análise broncoscópica.
DOENÇA SINO-NASAL Dor aguda localizada (incluindo dor com irradiação para olho). Úlcera nasal com escara enegrecida. Extensão do seio paranasal através das barreiras ósseas, incluindo para a órbita.
INFECÇÃO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL – 1 dos 2 sinais a seguir: Lesão focal em exame de imagem. Realce meníngeo em RNM ou TC de crânio.

Fonte: Adaptada de Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from EORTC / MSGERC (DONNELLY *et al.*, 2019).

TC, tomografia computadorizada; RNM, ressonância nuclear magnética.

Infecção fúngica provável requer a presença de ao menos um fator do hospedeiro, uma característica clínica e uma evidência micológica, e é proposta para pacientes imunodeprimidos (TABELAS 6, 7, 8). Casos com presença de fator do hospedeiro e característica clínica, mas com ausência de evidência micológica são classificados como IFI possível (DONNELLY *et al.*, 2019).

Tabela 8 - Evidência micológica

Qualquer fungo filamentosos, por exemplo, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* ou *Mucorales* recuperados por cultura de escarro, lavado broncoalveolar, escovado ou aspirado brônquico.

Detecção microscópica de elementos fúngicos no escarro, LBA, escovado ou aspirado brônquico indicando fungo filamentosos.

TRAQUEOBRONQUITE

Aspergillus recuperado por cultura de lavado ou escovado broncoalveolar.

Detecção microscópica de elementos fúngicos em lavado ou escovado broncoalveolar indicando fungo filamentosos.

DOENÇA SINO-NASAL

Recuperação de fungo filamentosos por cultura de amostra de aspirado sinusal.

Detecção microscópica de elementos fúngicos em amostra de aspirado sinusal indicando fungo filamentosos.

ASPERGILOSE

ANTÍGENO GALACTOMANANA – detectado em plasma, LBA ou LCE, qualquer um dos seguintes:

Único em soro ou plasma $\geq 1,0$.

LBA $\geq 1,0$.

Único em soro ou plasma $\geq 0,7$ e LBA $\geq 0,8$.

LCE $\geq 1,0$.

PCR PARA *Aspergillus* – qualquer um dos seguintes:

Dois ou mais testes PCR consecutivos em plasma, soro ou sangue total.

LBA dois ou mais testes PCR positivo duplicados.

Ao menos um teste PCR positivo plasma, soro ou sangue total e um PCR positivo em LBA.

***Aspergillus spp* RECUPERADO POR CULTURA DE ESCARRO, LBA, ESCOVADO OU ASPIRADO BRÔNQUICO.**

Fonte: Adaptada de Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from EORTC / MSGERC (DONNELLY *et al.*, 2019).

LBA, lavado broncoalveolar; LCE, líquido cerebrospinal; PCR, protein chain reaction.

2.6. AVALIAÇÃO DE INCIDÊNCIA

Considerando estudos de coorte publicados na última década, incidência de IFI maior ou igual a 10% é relatada em populações de pacientes com LMA, leucemia recidivada e após TCTH alogênico (GROLL *et al.*, 2014).

No TCTH alogênico, a incidência de IFI é bimodal, com dois picos: o primeiro durante a fase pré-enxertia e o segundo 3 a 4 meses após o procedimento. No período pré-enxertia, a taxa de IFI reportada é inferior a 5%. Granulocitopenia, mucosite e presença de cateter venoso central são os principais fatores de risco.

Embora mudanças nas práticas dos transplantes estejam levando a variações nos padrões das infecções com emergência de outros patógenos fúngicos resistentes, as espécies de *Candida* e *Aspergillus* têm sido classicamente as etiologias mais comuns das infecções fúngicas nos receptores de TCTH. *Candida spp*, principalmente adquirida através do trato gastrointestinal ou pela pele devido à passagem de cateteres centrais são as maiores causas de IFI. Já a aspergilose vem se tornando a causa de infecção fúngica mais comum, com pico em 2 a 3 semanas após TCTH.

Aproximadamente um terço dos pacientes com IFI prévia podem reativar a infecção no período pós transplante e, neste caso, a mortalidade é muito alta. Colonização primária e infecção por *Aspergillus spp* são eventos raros no período precoce pós transplante. De fato, como o fungo é inalado pelo trato respiratório, o uso de filtração de ar HEPA (High Efficiency Particulate Arrestance) nas unidades de TCTH reduz o risco de aquisição deste patógeno. Entretanto, este tem sido encontrado em reservatórios de água de hospitais, explicando casos de aspergilose invasiva mesmo em quartos com sistemas de filtração de ar efetivos. A incidência de aspergilose nos pacientes transplantados continua aumentando, conferindo significativas morbidade e mortalidade. Infecções invasivas por hifas não-*Aspergillus* têm se tornado mais frequentes (HOVI *et al.*, 2000; SIMMS-WALDRIP *et al.*, 2015).

Já no período tardio pós-enxertia as micoses representam importante causa de morbidade e mortalidade nos TCTH alogênicos, com incidência que varia de 10 a 15% 3 a 4 meses após o procedimento; entretanto, alguns casos ocorrem mesmo muitos meses ou anos mais tarde, na presença de imunossupressão persistente (HALE *et al.*, 2010).

2.6.1. Descrições de incidência de IFI em pacientes pediátricos tratados para LMA ou submetidos a TCTH

A incidência de IFI é bastante variável entre os centros, e depende dos critérios de definição de IFI utilizados, de características clínicas da população tratada, da profilaxia empregada e de condições locais. As incidências reportadas na literatura estão colocadas de forma descritiva abaixo, e colocadas em tabela, de forma mais sucinta, a seguir (TABELAS 9 e 10).

Em 2000, Hovi publicou análise retrospectiva de pacientes submetidos a TCTH entre 1986 e 1996 no Hospital para Crianças e Adolescentes da Universidade de Helsinki, Finlândia. Foram documentadas 8 infecções por *Aspergillus spp* e 10 por *Candida spp* em 73 transplantes alogênicos. Todos os pacientes com IFI diagnosticada após o dia +100 tinham DECH crônico extenso (HOVI *et al.*, 2000).

Em 2006 foi publicado o primeiro estudo prospectivo multicêntrico que utilizou as definições da EORTC – IFIG / NIAID – MSG. O objetivo foi coletar informações sobre epidemiologia, características clínicas e desfecho de infecções fúngicas em pacientes pediátricos com câncer acompanhados por período de 2 anos em centros da Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). Foram incluídos pacientes em tratamento para doença oncológica ou submetidos a TCTH entre janeiro de 2002 e dezembro de 2003 nos 62 centros AIEOP. Foram identificadas 96 infecções fúngicas, 42 provadas (44%) (14 *Candida* não albicans; 12 aspergiloses), 17 prováveis (18%) e 37 possíveis (38%). A mediana de contagem absoluta de neutrófilos ao diagnóstico da IFI foi 100 / μ l (IQR 0 – 896) e neutropenia estava presente em 77% dos episódios. A duração da neutropenia precedendo o episódio foi 13 dias (IQR 7,5 – 38,5) em pacientes com infecção de tecidos profundos e apenas 4,5 dias (IQR 1,1 – 13,0) nos com fungemia ($p = 0,02$). Contagem absoluta de linfócitos estava disponível em 81 episódios (84%) com valor mediano de 200 / μ l (IQR 40 – 600). Considerando apenas os 22 episódios ocorridos em ausência de neutropenia, linfopenia foi demonstrada em 15 dos 20 episódios em que contagem de linfócitos estava disponível (75%). Relacionado ao TCTH: intervalo mediano entre TCTH e IFI 34 dias (IQR 8,5 – 124) com 12 (54%) dos episódios ocorrerem antes do dia + 30 e 6 (27%) ocorrerem após dia +100 (CASTAGNOLA, *et al.*, 2006).

O Cancer Children's Group (CCG) avaliou infecções bacterianas, virais e fúngicas em pacientes de até 21 anos de idade tratados para LMA com o protocolo

CCG 2961 em instituições dos Estados Unidos e Canadá (SUNG *et al.*, 2007). Durante todo o tratamento, 59,8% dos pacientes tiveram infecções fúngicas documentadas microbiologicamente, e *Candida spp* e *Aspergillus spp* foram os agentes mais comumente relacionados a óbito por infecção.

Em 2015, Simms-Waaldrip publicou resultado do estudo de uma coorte retrospectiva de pacientes pediátricos (0 – 21 anos, mediana 15 anos) submetidos a TCTH alogênico ou autólogo com diagnóstico de IFI de 1991 a 2006 no Mattel Children's Hospital da Escola de Medicina da UCLA. Ao total, foram realizados 324 TCTH em 318 pacientes durante o período de observação. Um total de 69 IFI foram identificadas em 47 pacientes, com incidência global de 14,5%. A maior parte das IFI ocorreu em pacientes submetidos a TCTH alogênico. *Candida spp* causou 51% das infecções, seguida pelos *Aspergillus spp* em 26%. A distribuição dos microrganismos no tempo demonstrou uma forte tendência ao aumento das infecções por *Aspergillus spp* e hifas raras, embora não tenha sido estatisticamente significativo. A incidência global de infecções por *Candida spp* reduziu linearmente durante o período do estudo, com importante redução das infecções por *Candida albicans*. Este fenômeno coincide com a implementação da profilaxia com fluconazol para os pacientes pediátricos transplantados nesta instituição. Esta redução foi compensada por leve aumento nas infecções causadas pelas cepas resistentes ao fluconazol, *C. glabrata* e *C. krusei*. Dos 318 pacientes transplantados, 142 morreram (43,8%), com IFI sendo responsável por 7,7% dos óbitos. Dos 47 pacientes transplantados com diagnóstico de IFI, 37 morreram (80%), sendo esta infecção a causa direta do óbito em 25 casos (67,6%) (SIMMS-WALDRIP *et al.*, 2015).

Hol analisou fatores de risco para IFI em uma grande coorte retrospectiva de 209 pacientes pediátricos que receberam TCTH alogênico entre janeiro de 2004 e julho de 2012 no Wilhelmina Children's Hospital em Utrecht. A profilaxia antifúngica padrão consistia em fluconazol do início do condicionamento até a resolução da neutropenia (>500 neutrófilos / 3 dias). De 2008 em diante, pacientes de alto risco foram selecionados e receberam voriconazol do início do condicionamento até recuperação de contagem de CD3 > 300/ μ l. Os fatores de risco ao início do TCTH foram história prévia de IFI, neutropenia prolongada pré-transplante, diagnósticos de Leucemia Mielóide Aguda, Síndrome Mielodisplásica, Anemia Aplásica Severa, Imunodeficiência Combinada Grave, Imunodeficiência Comum Variável,

Linfocitose Hemofagocítica e Doença Granulomatosa Crônica. Retrospectivamente, o risco de mortalidade relacionado ao tratamento (TRM) foi calculado para cada paciente com base no escore de risco do European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Os fatores de risco pós-TCTH eram DECH agudo grau II a IV, DECH crônico extenso, receber prednisolona com dose mínima de 1mg/kg/dia por mais de uma semana. Em alguns casos, o tipo de profilaxia foi modificado devido à toxicidade. Agentes alternativos incluíram anfotericina B lipossomal, caspofungina e posaconazol. De 2004 a 2006, análise da galactomanana sérica era realizada em caso de suspeita clínica de infecção fúngica. De 2006 em diante, todos os pacientes foram monitorados duas vezes por semana durante 4 meses pós TCTH. Além disso, a partir de 2008 uma amostra de lavado broncoalveolar pré-TCTH foi obtida de todos os pacientes. A incidência cumulativa de IFI provada (n = 11, 5,3%) e provável (n = 14, 6,7%) foi 12% (n=25). Dos 25 pacientes com IFI, 2 tinham diagnóstico pré-TCTH e apresentaram progressão da doença. De todos os casos provados e prováveis, 15 foram causados por *Aspergillus spp* (60%), 3 por *Candida spp* (12%), 2 por *Zigomicetos spp* (8%) e 2 por outros fungos (8%; *Fusarium spp* = 1, *Exophiala spp* = 1). Oitenta e oito pacientes (42,1%) foram classificados como de alto risco para IFI no início do TCTH, destes, 22 (10,5%) tinham história prévia de IFI. De todos os pacientes classificados como de alto risco ao início do TCTH, 15 (17%) desenvolveram IFI. Quarenta e seis pacientes (22%) se tornaram de alto risco no pós-TCTH; neste grupo, outros 6 pacientes (13%) desenvolveram IFI. Nos pacientes classificados de baixo risco ao início do TCTH e que permaneceram como baixo risco (n=75, 35,9%), apenas 4 (5,3%) tiveram IFI. Na análise uni variada, os possíveis fatores preditores para ocorrência de IFI foram identificados: idade ≥ 10 anos, TRM > 20% pré-transplante pelo escore de risco do EBMT e IFI prévia ao TCTH. Na análise multivariada, o único preditor para ocorrência de IFI foi uma TRM pré transplante pelo escore de risco EBMT superior a 20%. Na análise multivariada, o uso de altas doses de corticóides pós-transplante tem associação significativa com ocorrência de IFI. De todos os pacientes com IFI, 52% (n = 13) morreram de causas relacionadas ao tratamento, contra 14,7% (n=27) dos que não desenvolveram IFI. A sobrevida global dos pacientes com IFI foi menor; 40% (n = 10), contra, 69% dos outros pacientes (n = 127). De todos os pacientes com IFI que morreram (n=15), 5

foram a óbito por causa direta da IFI, 7 por causas associadas à IFI e 3 de causas não relacionadas (recidiva da doença de base ou DECH) (HOL *et al.*, 2014).

Cesaro revisou as infecções fúngicas prováveis e provadas em 1143 pacientes menores de 18 anos de idade tratados para neoplasias hematológicas ou submetidos a TCTH autólogo ou alogênico em 7 centros italianos de 2006 a 2012. A incidência de IFI provável ou provada nos pacientes com LMA *de novo* foi de 10%, para os com LMA recidivada foi 17,9%, e para os submetidos a TCTH alogênico foi de 13,9% (CESARO *et al.*, 2017).

Entre 2005 e 2015, foram avaliados pacientes até 21 anos de idade submetidos a TCTH no Hospital Pediátrico da Universidade de Münster. Foram identificados 221 procedimentos em 200 pacientes. Ocorreram 15 IFI prováveis ou provadas de acordo com critérios EORTC (PAUW *et al.*, 2008) até o dia +365, incidência de 6,8%. Foi administrada profilaxia antifúngica em 208 transplantes, 55,8% receberam fluconazol, os demais receberam profilaxia antifungo filamentoso. O diagnóstico de IFI provável ou provada foi associado a significativa redução da sobrevida em comparação aos pacientes que não tiveram infecção fúngica invasiva (31,3% vs 70,1%; P = 0,001) (LINKE *et al.*, 2020).

Foi avaliada a incidência de IFI em população pediátrica com diagnóstico de LMA e LLA, admitidas no Hospital da Universidade de Ciências da Saúde de Ankara, Turquia, de janeiro de 2006 até dezembro de 2014 (GÜLHAN *et al.*, 2019). Foram incluídos 154 pacientes, destes, 29 tinham diagnóstico de LMA. Ocorreram 23 IFI possíveis, prováveis ou provadas conforme critérios EORTC (PAUW *et al.*, 2008).

Ainda na Turquia, foi realizada análise retrospectiva de prontuários médicos de 408 pacientes até 18 anos de idade submetidos a TCTH em 13 centros no ano de 2014. A profilaxia administrada era fluconazol 10 a 12mg/kg/dia pelo menos até o dia +70, e pacientes considerados de alto risco para IFI (DECH agudo II – IV e tratamento com prednisolona \geq 1mg/kg/dia por mais de 1 semana) receberam voriconazol, anfotericina B lipossomal ou caspofungina profiláticos. Utilizaram critérios EORTC para definir IFI (PAUW *et al.*, 2008). Ao todo 253 (62%) pacientes foram transplantados por doenças não neoplásicas e 250 (61,3%) utilizaram doadores aparentados compatíveis. Foram identificadas 10 IFI prováveis e 16 provadas até o dia +180 pós transplante; 20 (76,9%) dos episódios ocorreram antes do dia +100. Aspergilose invasiva foi o diagnóstico mais frequente (14 casos, 53,8%), seguida de

candidíase (9 casos, 34,6%), mucormicose (2 casos, 7,7%) e fusariose (1 caso, 3,9%). A incidência cumulativa de IFI provável ou provada nesta população foi de 6,5% (IC 95% 4,5 – 9,5). A mortalidade por IFI foi de 27% até o dia +180, sendo 40% por infecções por fungos filamentosos e 20% por leveduras (HAZAR *et al.*, 2019).

Entre 1998 e 2016, foram realizados 251 TCTH em pacientes menores de 18 anos no hospital pediátrico Sor Maria Ludovica, na Argentina, destes, 143 foram alogênicos. Antes de 2006 a profilaxia antifúngica administrada era fluconazol, após, foi substituída por voriconazol. Foram identificadas 18 IFI prováveis ou provadas conforme critérios EORTC (PAUW *et al.*, 2008) em pacientes submetidos a TCTH alogênico, incidência de 12,6%, sendo 15 candidemias (provadas) e 3 aspergiloses pulmonares prováveis. Neste grupo, não houve associação entre tempo de enxertia ou presença de DECH agudo ou crônico e ocorrência de IFI provável ou provada. A sobrevida em 3 anos (TCTH autólogo e alogênico) foi de 42% nos pacientes com diagnóstico de IFI provável ou provada, e 60% nos que não tiveram infecção fúngica invasiva (P=0,045) (GOMEZ *et al.*, 2018).

Em uma análise multicêntrica prospectiva de 304 pacientes menores de 18 anos de idade tratados para neoplasias hematológicas ou submetidos a TCTH entre 2014 e 2016, de acordo com protocolos Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) em hospitais universitários pediátricos em Frankfurt e Münster na Alemanha e no hospital pediátrico St. Anna em Viena, Áustria, foram identificados 23 tratamentos para LMA *de novo*, 26 para LMA recidivada e 138 transplantes alogênicos. Em toda a coorte foram identificadas 10 IFI provadas e 9 prováveis classificadas conforme critérios EORTC (PAUW *et al.*, 2008). Nos pacientes tratados para LMA foram 2 candidemias (provadas) e 2 aspergiloses pulmonares (prováveis). Já nos pacientes submetidos a TCTH, foram 4 IFI provadas (2 candidemias, 1 aspergilose pulmonar e 1 fusariose) e 4 IFI prováveis (4 aspergiloses pulmonares), IFI nestes dois grupos de pacientes corresponderam a 63,2% das infecções fúngicas de toda a coorte (LEHRNBECHER *et al.*, 2019).

De janeiro de 2010 até dezembro de 2017 foram avaliados 292 pacientes menores de 15 anos submetidos a TCTH alogênico no Hospital de Clínicas de Curitiba. Quanto à doença de base, apenas 25,7% dos pacientes tinham doenças neoplásicas, 52,7% tinham síndromes de falência medular e 18,2% imunodeficiências primárias. Foram identificados 36 episódios de infecções fúngicas invasivas em 35

pacientes, 27 (75%) delas causadas por fungos filamentosos e 9 por leveduras. Foram 2 aspergiloses pulmonares provadas, 12 prováveis e 8 possíveis, e 2 casos de aspergilose cerebral, uma provável e outra provada. Três pacientes tiveram fusariose disseminada. As infecções causadas por leveduras foram 5 candidemias, um caso de fungemia por *Trichosporon asahii* e outro por *Rhodotorula minuta*. Uso de fonte de células tronco de sangue de cordão umbilical e ocorrência de DECH foram associados a IFI com significância estatística (PINTO *et al.*, 2020).

Tabela 9 - Incidência de IFI em pacientes submetidos a TCTH

AUTOR	PERÍODO AVALIADO	POPULAÇÃO	IFI PROVÁVEL E PROVADA TCTH	PROFILAXIA E TRATAMENTO	CRITÉRIO EORTC
Hovi, 2000	1986 - 1996	TCTH autólogo e alogênico 73 TCTH alogênicos Finlândia Até 17 anos.	12 / 73 16,4%	70% receberam profilaxia (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, anfotericina B). Tratamento com anfotericina deoxicolato em 27 e anfotericina lipossomal em 32.	Não
SimmsWaldrip, 2015	1991 - 2006	TCTH autólogo e alogênico. 324 TCTH / 318 pacientes. Hospital pediátrico UCLA, Los Angeles. Até 21 anos.	47 / 324 14,5% (alogênico e autólogo)	Fluconazol profilático. Sem informação sobre tratamento.	Não
Gomez, 2018	1998 - 2016	Autólogo 108, alogênico 143. Argentina. Menores de 20 anos.	18 / 143 13%SG alogênico Com IFI = 42% Sem IFI = 60% (P=0,049)	Profilaxia: antes de 2006 fluconazol, após, voriconazol. Tratamento 1ª linha anfotericina B lipossomal.	2008
Castagnola, 2006	2002 - 2003	Neoplasias hematológicas e TCTH autólogo e alogênico. 62 centros AIEOP. Sem descrição de idade, pacientes pediátricos.	28%	Sem informação sobre antifúngicos profiláticos ou terapêuticos utilizados.	2002
Hol, 2014	2004 - 2012	209 TCTH alogênicos Utrecht, Holanda. Até 22,7 anos.	12%	Fluconazol. Após 2008, pacientes considerados de alto risco para IFI recebiam voriconazol profilático. Alto risco = IFI prévia, neutropenia prolongada pré TCTH, diagnósticos de base LMA / SMD / AAS / IDCG / IDCIV / HLH / DGC, DECH agudo II – IV, DECH	2008

AUTOR	PERÍODO AVALIADO	POPULAÇÃO	IFI PROVÁVEL E PROVADA TCTH	PROFILAXIA E TRATAMENTO	CRITÉRIO EORTC
				crônico extenso, uso de prednisona \geq 1mg/kg/dia por > 7 dias.	
Linke, 2020	2005 - 2015	TCTH alogênico 221 tx / 200 pac Münster, Alemanha. Até 21 anos.	6,8% SG IFI 31,3%. SG sem IFI 71,1%.	Fluconazol em 55,7%, demais receberam profilaxia antifungo filamentoso. Tratamento 1ª linha anfotericina B lipossomal.	2008
Cesaro, 2017	2006 - 2012	Neoplasias hematológicas e TCTH. 542 TCTH alogênicos. 11 centros AIEOP. Até 18 anos.	13,9%	Fluconazol 55,8%. Tratamento anfotericina B lipossomal, caspofungina, micafungina, voriconazol, itraconazol e fluconazol.	2008
Pinto, 2020	2010 - 2017	292 TCTH alogênicos Menores de 15 anos. Curitiba, Brasil.	26 / 292 8,9%	Fluconazol, voriconazol como profilaxia secundária. Sem informação sobre tratamento.	2008
Hazar, 2019	2014	408 TCTH alogênicos 13 centros Turquia Até 18 anos.	26 / 408 6,4% (20 até d+100)	Profilaxia padrão fluconazol. Voriconazol, anfotericina B lipossomal ou caspofungina para pacientes de alto risco = DECH agudo II – IV, prednisona \geq 1mg/kg/dia por > 7 dias. Tratamento 1ª linha anfotericina B lipossomal.	2008
Lehrnbecher, 2019	2014 - 2016	Leucemias e TCTH alogênico. 304 pacientes 138 TCTH alogênicos Frankfurt, Münster e Vienna. Menores de 18 anos.	8 / 138 5,8%	Profilaxia com voriconazol, anfotericina B lipossomal, micafungina ou posaconazol. Sem informação sobre tratamento.	2008
Este estudo (dados não publicados)	2005 - 2018	TCTH alogênico 133 pac / 144 transplantes HCPA Até 18 anos.	16%	Profilaxia com fluconazol, profilaxia secundária com voriconazol. Tratamento primeira linha anfotericina B deoxicolato.	2019

IFI, infecção fúngica invasiva; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas; SG 3^a, sobrevida global em 3 anos; LMA, leucemia mielóide aguda, SMD, síndrome mielodisplásica; AAS, anemia aplásica severa; IDCG, imunodeficiência combinada grave; IDCV, imunodeficiência comum variável; HLH, Linfocitose Hemofagocítica; DGC, doença granulomatosa crônica; DECH, doença do enxerto contra hospedeiro; tx, transplante; pac, paciente; AIEOP, Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediátrica.

Tabela 10 - Incidência de IFI em pacientes com LMA

AUTOR	PERÍODO AVALIADO	POPULAÇÃO	IFI PROVÁVEL OU PROVADA	PROFILAXIA E TRATAMENTO	CRITÉRIO EORTC
Sung, 2007	1996 - 1999	LMA 492 pacientes incluídos no protocolo CCG 2961. Até 21 anos.	59,8%	Sem informação sobre profilaxia. Tratamento com anfotericina B deoxicolato 1ª linha.	Não
Cesaro, 2017	2006 – 2012	1143 pacientes com neoplasias hematológicas ou TCTH. 150 LMA <i>de novo</i> 39 LMA recidivada 11 centros AIEOP Até 18 anos.	<i>De novo</i> 10% Recidivada 17,9%	Sem informação clara sobre profilaxia. Antifúngicos terapêuticos incluíam anfotericina B lipossomal, fluconazol, caspofungina e voriconazol.	2008
Gulhan, 2019	2006 – 2014	LLA e LMA 29 LMA Ankara – Turquia. Até 18 anos.	79,3%	Sem profilaxia. Tratamento com anfotericina B lipossomal e caspofungina.	2008
Lehrnbecher, 2019	2014 – 2016	Neoplasias hematológicas e TCTH Hospital Universitário Pediátrico de Frankfurt, Münster e Hospital Pediátrico St Anna Viena. 23 LMA <i>de novo</i> 26 LMA recidivada	8,2%	Sem informação sobre profilaxia ou tratamento.	2008
Este estudo (dados não publicados)	2010 - 2018	19 LMA <i>de novo</i> 2 LMA recidivada (dos pacientes que receberam 1º tratamento no HCPA). Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil Até 18 anos.	42,1%	Fluconazol nos períodos de neutropenia.	2019

IFI, infecção fúngica invasiva; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas; LMA, leucemia mielóide aguda; AIEOP, Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediátrica; LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda.

3. JUSTIFICATIVA

Existem poucos estudos na literatura sobre infecção fúngica invasiva em pacientes pediátricos submetidos a tratamento para LMA ou a TCTH, e os dados disponíveis mostram que a incidência nestes dois grupos é elevada em comparação aos pacientes com outras neoplasias ou submetidos a transplantes autólogos. Adicionalmente, os custos do tratamento são elevados e a mortalidade é alta.

É importante identificar as tendências e características das infecções fúngicas na população de pacientes pediátricos tratados para Leucemia Mielóide Aguda ou submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre para entender a magnitude do problema e avaliar as estratégias preventivas e terapêuticas atuais.

4. OBJETIVOS

4.1.OBJETIVO GERAL

Descrever a incidência de infecção fúngica invasiva e seu impacto clínico em pacientes com até 18 anos de idade que receberam tratamento para Leucemia Mielóide Aguda ou que foram submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

4.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as infecções fúngicas mais frequentes nestes pacientes.

Verificar a aplicação dos protocolos assistenciais de Neutropenia Febril e Infecção Fúngica Invasiva em pacientes neutropênicos do HCPA.

Verificar os tratamentos utilizados, toxicidade atribuída aos mesmos e identificar a frequência de alteração do antifúngico utilizado.

Avaliar o impacto na sobrevida global e mortalidade na população estudada.

5. METODOLOGIA

5.1. DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional de coorte, retrospectivo.

5.2. AMOSTRA

Foram revisados dados de prontuário eletrônico de pacientes que receberam tratamento para LMA ou que foram submetidos a TCTH até 18 anos de idade no HCPA, de janeiro de 2005 a dezembro de 2018 (amostra de conveniência). A estimativa de tamanho de amostra inicial era de 200 sujeitos baseado na lista de pacientes transplantados e que receberam tratamento para LMA neste período.

5.3. VARIÁVEIS

Para os pacientes submetidos a TCTH as variáveis analisadas foram idade ao diagnóstico, sexo, diagnóstico de base que culminou na indicação do TCTH, condicionamento administrado, uso de profilaxia antifúngica, exames microbiológicos e marcadores séricos e radiológicos comprobatórios ou sugestivos de IFI, tratamento administrado, necessidade de transferência para Unidade de Tratamento Intensivo e sobrevida.

As variáveis analisadas para os pacientes que receberam tratamento para LMA foram idade ao diagnóstico, sexo, protocolo utilizado no tratamento, uso de profilaxia antifúngica, exames microbiológicos e marcadores séricos e radiológicos comprobatórios ou sugestivos de IFI, tratamento administrado, necessidade de transferência para Unidade de Tratamento Intensivo e sobrevida.

As infecções fúngicas foram categorizadas conforme critérios da EORTC / MSG (DONNELLY *et al.*, 2019), os casos que não se enquadraram nesta classificação foram considerados como tendo recebido tratamento empírico. Foram avaliados também adequação do tratamento antifúngico ao Protocolo Assistencial de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa IBM SPSS v. 20.0 para análise estatística.

As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais e foram associadas pelo teste de Qui-quadrado.

A simetria das variáveis quantitativas foi verificada pelo teste de Kolmogorov Smirnov. As com distribuição simétrica foram descritas pela média e desvio-padrão e as com distribuição assimétrica pela mediana e intervalo interquartil.

As incidências de infecção fúngica foram apresentadas com o seu respectivo intervalo de 95% de confiança.

O cálculo do risco relativo e ajuste para potenciais fatores de confusão foram realizados através da Regressão de Poisson com variância robusta. Foi considerado um nível de significância de 5% para as comparações estabelecidas.

Para avaliar a sobrevida dos pacientes foi utilizada a curva de Kaplan Meier.

5.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre CAAE 95000418300005327.

A equipe de pesquisa assinou o termo de compromisso para utilização dos dados dos prontuários como garantia da confidencialidade das informações obtidas.

Ausência de conflitos de interesse.

6. RESULTADOS

6.1. PACIENTES SUBMETIDOS A TCTH

Foram realizados 185 transplantes em 172 pacientes de janeiro de 2005 até dezembro de 2018. Puderam ser analisados dados de 133 pacientes em 144 transplantes.

Setenta e nove pacientes eram do sexo masculino (59,4%) e a mediana de idade no primeiro TCTH foi de 9 anos (IIQ 5-14) (5m - 18 anos) (TABELA 11).

Leucemia Linfoblástica Aguda foi a doença de base em 43 (32,3%) pacientes, seguida por Leucemia Mielóide Aguda em 22 (16,5%), Imunodeficiência Primária em 22 (16,5%) e Anemia Aplásica em 19 (14,3%), entre outros.

Os doadores de células tronco hematopoiéticas foram não aparentados em 82 (56,9%) procedimentos e a fonte de células foi medula óssea em 118 (81,9%). O regime de condicionamento foi mieloablativo em 106 transplantes (73,6%).

Em 12 (8,3%) TCTH houve falha primária de enxertia, outros 9 pacientes foram a óbito antes do dia +28. A mediana de enxertia foi de 19 (IIQ 16 – 23) dias nos 122 procedimentos avaliáveis.

Em todos os transplantes foi utilizado antifúngico profilático, 129 (89,6%) receberam fluconazol, em 13 este foi substituído por micafungina por alterações nas provas hepáticas, conforme decisão assistencial.

Foram identificados 82 diagnósticos clínicos de IFI em 67 pacientes. Até o centésimo dia pós transplante foram 67 tratamentos, sendo 38 (56,7%) por progressão de antibioticoterapia em pacientes com neutropenia febril (TABELA 12).

Dados do leucograma estavam disponíveis ao início da terapia antifúngica em 54 tratamentos, em 37(68,5%) havia menos de 500 neutrófilos / μ l e em 49 (90,7%) havia menos de 1000 linfócitos / μ l.

Em 39 dos 67 diagnósticos até o dia +100 foram seguidas as orientações dos Protocolos Assistenciais para Tratamento de Neutropenia Febril e de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em 12 não havia informações suficientes em prontuário para avaliar a conformidade.

Tabela 11 - Características de 133 pacientes submetidos a 144 transplantes

	n=133 pacientes	%
SEXO		
Masculino	79	59,4%
Feminino	54	40,6%
IDADE NO 1º TCTH	Mediana 9 anos	
< 1 ano	2	1,5%
1 – 9 anos	66	49,6%
10 – 18 anos	65	48,9%
DOENÇA DE BASE		
LLA	43	32,3%
LMA	22	16,5%
Imunodeficiência primária	22	16,5%
AAS	19	14,3%
SMD	9	6,8%
Genética / metabólica	8	6,0%
Hemoglobinopatia	4	3,0%
LMC	3	2,3%
L. Hodgkin	2	1,5%
LMMJ	1	0,8%
ÓBITOS	59	44,4%
	n=144 transplantes	
NÚMERO DE TRANSPLANTES		
1	133	92,4%
2	11	7,6%
TIPO DE DOADOR		
NAP	82	56,9%
AP compatível	40	27,8%
Haploidêntico	22	15,3%
INTENSIDADE CONDICIONAMENTO		
MAC Bussulfano	64	44,4%
MAC TBI	42	29,2%
RIC	37	25,7%
Sem condicionamento	1	0,7%
FONTE DE CÉLULAS		
Medula óssea	118	81,9%
CTSCU	15	10,4%
CTSP	11	7,6%
PEGA NEUTROFÍLICA*	Mediana 19 dias	
Enxertia	122	84,7%
Falha primária	12	8,3%
Óbitos antes D+28	9	6,3%
Sem informação	1	0,7%
ANTIFÚNGICO PROFILÁTICO		
Fluconazol	129	89,6%
Micafungina	1	0,7%
Voriconazol	11	7,6%
Posaconazol	2	1,4%
Itraconazol	1	0,7%

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; AAS, anemia aplásica severa; SMD, síndrome mielodisplásica; LMC, leucemia mieloide crônica; L. Hodgkin, Linfoma de Hodgkin; LMMJ, leucemia mielomonocítica juvenil; NAP, não aparentado; AP, aparentado compatível; MAC bussulfano, regime mieloablativo baseado em bussulfano; MAC TBI, regime mieloablativo baseado em irradiação corporal total; RIC, regime de condicionamento de intensidade reduzida; CTSCU, células tronco de sangue de cordão umbilical; CTSP, células tronco de sangue periférico.

Anfotericina deoxicolato foi usada em primeira linha em 38 (56,7%) tratamentos; em 26 foi substituída por outro antifúngico. Apenas 12 tratamentos utilizaram exclusivamente anfotericina deoxicolato como agente antifúngico. A mediana de tempo dos tratamentos administrados antes do dia + 100 foi de 21 dias.

Quanto aos critérios da EORTC / MSG (DONNELLY *et al.*, 2019), 3 (4,5%) foram classificadas como infecções fúngicas possíveis, 4 (6,0%) prováveis e 13 (19,7%) provadas, uma destas foi recidiva de rinossinusite. As infecções fúngicas prováveis foram aspergilose pulmonar em 4 pacientes. As infecções fúngicas provadas foram 5 candidemias, 1 fungemia por *Saccharomyces cerevisiae*, 5 rinossinusites por fungo filamentoso, 1 osteomielite por fungo filamentoso e 1 fusariose (TABELA 13).

A incidência de doença fúngica invasiva provável ou provada antes do dia +100 foi de 11,8% (IC 95%: 7,0 – 18,2).

Tabela 12 - Características dos pacientes com diagnóstico clínico de IFI antes do D+100

	n = 67 tratamentos	%
MOTIVO CLÍNICO		
Neutropenia febril	38	56,7%
Aspergilose pulmonar	15	22,3%
Candidemia	5	7,5%
Rinossinusite fúngica	5	7,5%
Aspergilose partes moles	1	1,5%
Fusariose	1	1,5%
Fungemia não Candida	1	1,5%
Candidíase hepatoesplênica	1	1,5%
CLASSIFICAÇÃO EORTC/MSG (DONNELLY <i>et al.</i> , 2019)		
Possível	3	4,5%
Provável	4	6,0%
Provada	13	19,4%
Tratamento empírico*	47	70,1%
NEUTRÓFILOS (/µl)		
< 200	32	59,3%
200 – 500	5	9,2%
>500 – 1000	6	11,1%
>1000 – 1500	4	7,4%
> 1500	7	13,0%
Sem informação	13	-
LINFÓCITOS (/µl) Mediana 100/µl		
< 1000	49	90,7%
> 1000	5	9,3%
Sem informação	13	-
RECEBEU ANFOTERICINA DEOXICOLATO		
Sim	38	56,7%
Não	29	43,3%
SEGUIU PROTOCOLO ASSISTENCIAL**		
Sim	39	58,2%
Não	16	23,9%
Sem informação	12	17,9%
SUBSTITUIÇÃO DE ANFOTERICINA DEOXICOLATO n = 38		
Completo tratamento	12	31,6
Mudança antifúngico	26	68,4
MOTIVO SUBSTITUIÇÃO ANFOTERICINA DEOXICOLATO n = 26		
Tratamento direcionado ao agente etiológico	8	30,8%
Alteração da função renal***	6	23,1%
Hipocalcemia	5	19,2%
Reação infusional grave	4	15,4%
Associação de drogas nefrotóxicas	2	7,7%
Sem informação	1	3,8%

*Pacientes sem critérios para IFI conforme **DONNELLY et al. (2019)** foram considerados como tendo recebido tratamento empírico.

** Avaliação da adequação do tratamento conforme protocolo assistencial para tratamento de neutropenia febril e infecção fúngica invasiva em pacientes neutropênicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*** Alteração dos valores de creatinina basais do paciente, modificação de terapia conforme julgamento clínico.

Tabela 13 - Características das IFI prováveis e provadas até D+100 do TCTH

SEXO IDADE	Dx	Profilax	Doador	Cond	IFI	EORTC	TRATAMENTO	NEUT R (/µl)	LINF (/µl)
Masc, 7a	LMA	FLUCO	NAP	BU CY ATG	Candidemia. <i>Candida parapsilosis</i> HMC	Provada	Anfotericina B deoxicolato. (19 dias).	SEM INFORMAÇÃO	
Fem, 16a	LMA	FLUCO	NAP	BU CY ATG	Candidemia. <i>Candida krusei</i> HMC	Provada	Anfotericina B deoxicolato (7 dias), caspofungina (16 dias).	SEM INFORMAÇÃO	
Masc, 1a	DGC	FLUCO	NAP	BU CY ATG	Aspergilose pulmonar Galactomanana sangue 3,6. TC tx nódulos justapleurais.	Provável	Voriconazol (41dias), caspofungina associada a voriconazol (10 dias), anfotericina B complexo lipídico (14 dias).	Leucócitos totais 10/µl.	
Masc, 16a	LMA	VORICO	NAP	FLU MEL ALEM	Rinossinusite fúngica Lesão palato duro. Esporos e hifas alargadas em septos, sugestivo de zigomicose.	Provada	Anfotericina B complexo lipídico 29 dias. Fluconazol profilático após. Recidiva 2 meses após término do tratamento, tratado com anfotericina B complexo lipídico (94 dias) associado a micafungina (70 dias).	550	60
Masc, 11a	SMD	FLUCO	NAP	BU CY ATG	Candidemia. <i>Candida krusei</i> HMC	Provada	Anfotericina B complexo lipídico (2 dias), micafungina (12 dias).	Leucócitos totais 10/µl.	
Masc, 6a	JMML / LMA	FLUCO	NAP	BU CY ATG	Aspergilose pulmonar. Galactomanana sangue 0,96 e opacidades nodulares LSD.	Provável	Anfotericina B deoxicolato (4 dias), voriconazol (42 dias).	280	400
Fem, 1a	SMD	FLUCO	NAP	BU CY ATG	Rinossinusite fúngica.	Provada	Anfotericina B complexo lipídico (14 dias), voriconazol	Leucócitos totais 50/µl.	

SEXO IDADE	Dx	Profilax	Doador	Cond	IFI	EORTC	TRATAMENTO	NEUT R (/µl)	LINF (/µl)
					TC obstrução seios maxilares por material com densidade de partes moles. RNM sugestiva de processo infeccioso periorbitário. AP hifas hiposseptadas angioinvasivas. Cultura <i>Aspergillus flavus</i> .		em associação a micafungina (42 dias).		
Fem, 14a	LLA	FLUCO	NAP	CY TBI12 ATG	Endocardite fúngica. <i>Candida krusei</i> HMC.	Provada	Anfotericina B complexo lipídico em associação a micafungina (24 dias).		Leucócitos totais 120/µl.
Masc, 18a	LLA	FLUCO / MICA	NAP	CY TBI12 ATG	Rinossinusite fúngica. Galactomanana sangue 6,17. TC SF espessamento mucoso seio esfenoidal. RNM SF áreas de mucosa sem realce pelo meio de contraste. AP corneto médio incontáveis hifas retas com septações e esporos.	Provada	Anfotericina B deoxicolato (3 dias), voriconazol (12 +9 dias), micafungina (4+4 dias), anfotericina B complexo lipídico (15 + 4 dias).		Leucócitos totais 490/µl.
Masc, 11a	LLA	POSA	NAP	FLU CY ATG	Aspergilose pulmonar.	Provável	Voriconazol (56 dias).		Leucócitos totais 10/µl.

SEXO IDADE	Dx	Profilax	Doador	Cond	IFI	EORTC	TRATAMENTO	NEUT R (/µl)	LINF (/µl)
					Galactomanana sangue 1,86. TC tórax consolidação lobo médio.				
Fem, 14a	AAS	FLUCO	AP COMP	FLU CY ATG	Rinossinusite fúngica. Galactomanana sangue 1,09. AP corneto médio: inflamação crônica e necrose apresentando incontáveis elementos leveduriformes em forma de hifas septadas espessas com ramificações em 45° e esporos.	Provada	Micafungina (6 dias), voriconazol (42 dias).	Leucócitos totais 10/µl.	
Fem, 11a	LLA	VORICO	NAP	CY TBI12 ATG	Fungemia. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> HMC.	Provada	Micafungina (8 dias), anfotericina B complexo lipídico (7 dias).	Leucócitos totais 10/µl	
Masc, 11a	LLA	VORICO	HAPLO	THIO BU CY	Fusariose. Cultura de material de biópsia de lesão pé esquerdo. <i>Fusarium sp</i>	Provada	Anfotericina B complexo lipídico (49 dias).	Leucócitos totais 90/µl	
Fem, 2a	IDCG	FLUCO	NAP	BU FLU ATG	Candidemia. <i>Candida albicans</i> HMC.	Provada	Micafungina (21 dias).	3030/ µL	640/µL
Masc, 14a	AAS	FLUCO	NAP	CY FLU TBI2	Osteomielite por fúngica 1° pododáctilo esquerdo.	Provada	Voriconazol (42 dias).	Leucócitos totais 370/µl	

SEXO IDADE	Dx	Profilax	Doador	Cond	IFI	EORTC	TRATAMENTO	NEUT R (/µl)	LINF (/µl)
					AP presença de estruturas fúngicas constituídas por hifas septadas e ramificadas, com angioinvasão.				
Masc, 14a	SWA	FLUCO	NAP	BU CY ATG	Aspergilose pulmonar. Galactomanana sangue 3,29. TC tx opacidades nodulares esparsas.	Provável	Voriconazol (18 dias).	Leucócitos totais 10/µl	

Dx, diagnóstico de base; profilax, antifúngico profilático; cond, condicionamento para TCTH; EORTC, classificação da EORTC para Infecção Fúngica Invasiva (DONNELLY *et al.*, 2019); neutr, neutrófilos; linf, linfócitos; masc, masculino; fem, feminino; DGC, doença granulomatosa crônica, LMA, Leucemia Mielóide Aguda; SMD, Síndrome Mielodisplásica; JMML / LMA, Leucemia Mielomonocítica Juvenil com transformação para LMA; LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda; AAS, Anemia Aplásica Severa; IDCG, Imunodeficiência Combinada Grave; SWA, Síndrome de Wiskott Aldrich; Fluco, fluconazol; vorico, voriconazol; mica, micafungina; posa, posaconazol; NAP, doador não aparentado; AP comp, doador aparentado compatível; haplo, doador aparentado Haploidêntico; Bu, bussulfano; Cy, ciclofosfamida; ATG, imunoglobulina antitimocítica de coelho; Flu, fludarabina; Mel, melfalano; Alem, alemtuzumabe; TBI12, irradiação corporal total 12Gy; Thio, tiotepa; TBI2, irradiação corporal total 2Gy; IFI, Infecção Fúngica Invasiva; HMC, hemocultura; TC, tomografia computadorizada; RNM, ressonância nuclear magnética; AP, anatomopatológico; SF, seios da face; tx, tórax.

Após o dia + 100 do TCTH foram identificados 15 diagnósticos clínicos de IFI, destes, 8 aspergiloses pulmonares, 1 para rinossinusite fúngica, 2 candidíases hepatoesplênicas, 3 pacientes com quadros clínicos graves em que não foi possível excluir IFI e 1 aspergiloma em SNC (TABELA 14).

Em 10 dos 15 tratamentos administrados após o dia +100 foram seguidas as orientações dos Protocolos Assistenciais para Tratamento de Neutropenia Febril e de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Anfotericina deoxicolato foi usada em primeira linha em 5 (33,3%) tratamentos; em 4 foi substituída por outro antifúngico. Apenas 1 tratamentos utilizou exclusivamente anfotericina deoxicolato como agente antifúngico. A mediana de tempo dos tratamentos administrados após o dia + 100 foi de 49 dias.

Cinco (35,7%) pacientes tinham menos de 500/ μ l neutrófilos e 12 (85,7%) tinham menos de 1000/ μ l linfócitos ao início do tratamento.

Conforme os critérios EORTC / MSG (DONNELLY *et al.*, 2019), 4 eram IFI prováveis, sendo 3 aspergiloses pulmonares e 1 rinossinusite fúngica, e 1 aspergilose pulmonar provada (TABELA 15).

A incidência de IFI provável ou provada após do dia + 100 foi 4,2% (IC95%: 1,4 – 9,6).

Durante 82 tratamentos houve 28 internações em Unidade de Terapia Intensiva, incidência de 34,2% (IC 95%: 24,0 – 45,5). Para os 69 pacientes sem diagnóstico de IFI, ocorreram 16 admissões em UTI, incidência de 23,2% (IC 95%: 13,9 – 34,9). Não houve diferença estatística.

Tabela 14 - Características dos pacientes com diagnóstico clínico de IFI após o D+100

	n = 15 tratamentos	%
MOTIVO CLÍNICO		
Neutropenia febril / sepse	3	20%
Aspergilose pulmonar	8	53,3%
Rinossinusite fúngica	1	6,7%
Candidíase hepatoesplênica	2	13,3%
Aspergiloma SNC	1	6,7%
CLASSIFICAÇÃO EORTC/MSG		
Possível	2	13,3%
Provável	4	26,7%
Provada	1	6,7%
Tratamento empírico*	8	53,3%
NEUTRÓFILOS (/µl)		
< 200	3	21,4%
200 – 500	2	14,3%
>500 – 1000	2	14,3%
>1000 – 1500	2	14,3%
> 1500	5	35,7%
Sem informação	1	-
LINFÓCITOS (/µl)		
	Mediana 325/µl	
< 1000	12	85,7%
> 1000	2	14,3%
Sem informação	1	-
SEGUIU PROTOCOLO ASSISTENCIAL**		
	10	66,7%
Sim	5	33,3%
Não		
RECEBEU ANFOTERICINA DEOXICOLATO		
	5	33,3%
Sim	10	66,7%
Não		
SUBSTITUIÇÃO DE ANFOTERICINA DEOXICOLATO		
	n = 5	
Completo tratamento	1	20%
Mudança antifúngico	4	80%
MOTIVO SUBSTITUIÇÃO ANFOTERICINA DEOXICOLATO		
	n = 4	
Falha de resposta clínica	1	25%
Alteração da função renal***	3	75%

*Pacientes sem critérios para IFI conforme **DONNELLY et al. (2019)** foram considerados como tendo recebido tratamento empírico.

** Avaliação da adequação do tratamento conforme protocolo assistencial para tratamento de neutropenia febril e infecção fúngica invasiva em pacientes neutropênicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*** Alteração dos valores de creatinina basais do paciente, modificação de terapia conforme julgamento clínico.

Tabela 15 - Características das IFI prováveis e provadas após o D +100

SEXO IDADE	Dx	Profilax	DECH AGUDO	DECH CRÔ- NICO	IFI	EORTC	TRATAMENTO	NEUTR (/µl)	LINF (/µl)
Fem, 17a	DEF LAD1	FLUCO	E III	SIM	D+ 139 Aspergilose pulmonar. Cultura de fragmento de biópsia brônquica e de lavado broncoalveolar <i>Aspergillus fumigatus</i> . AP de fragmento brônquico hifas hialinas septadas e hifas dicotomizadas em 45°. TC tx opacidade nodular 1,0 x 0,6cm LSD e várias lesões nodulares em vidro fosco. Quimerismo 18%.	Provada	Voriconazol (40 dias), voriconazol associado a micafungina (4 dias), anfotericina B complexo lipídico (5 dias).	10470	440
Masc, 18 ^a	LMA	POSA	E II	SIM	D+ 224 Rinossinusite fúngica Crescimento de <i>Aspergillus flavus</i> em cultura de secreção nasal. Galactomanana em sangue 1,1. Infecção pulmonar provável por <i>Cunninghamella sp</i> em cultura de LBA.	Provável	Voriconazol (34 dias), modificado por anfotericina B complexo lipídico (38 dias) por identificação de <i>Cunninghamella sp</i> em lavado broncoalveolar, seguido por uso prolongado de posaconazol.	1580	450

					TC tx opacidade nodular 1,5 x 1,4cm e opacidades consolidativas. Galactomanana LBA 5,03.					
Masc, 16	LLA	FLUCO	E I	SIM	D+ 474 Aspergilose pulmonar Galactomanana LBA 1,0. TC tx opacidades nodulares com sinal halo e consolidação extensa.	Provável	Anfotericina B complexo lipídico (28 dias).	B	1700	330
Masc, 7a	SWA	FLUCO	NÃO	NÃO	D+ 120 Aspergilose pulmonar Galactomanana LBA 2,50. TC tx lesões nodulares em ambos os pulmões.	Provável	Anfotericina B deoxicolato (5 dias), anfotericina B complexo lipídico (8 dias), voriconazol (47 dias).	B	Leucócitos totais 110	
Masc, 2a	LMA	VORICO	E III	NÃO	D+ 483 Aspergilose pulmonar Galactomanana 3,13 TC tx opacidades subpleurais.	Provável	Anfotericina B complexo lipídico (42 dias).	B	Leucócitos totais 30	

Dx, diagnóstico de base; profilax, antifúngico profilático; IFI, Infecção Fúngica Invasiva; EORTC, classificação da EORTC para Infecção Fúngica Invasiva (DONNELLY *et al.*, 2019); neutr, neutrófilos; linf, linfócitos; masc, masculino; fem, feminino; DEF LAD1, Deficiência de Adesão Leucocitária tipo 1; LMA, Leucemia Mielóide Aguda; LLA, Leucemia Linfoblástica Aguda; SWA, Síndrome de Wiskott Aldrich; Fluco, fluconazol; vorico, voriconazol; posa, posaconazol; SF, seios da face; AP, anatomopatológico; TC, tomografia computadorizada; tx, tórax; LSD, lobo superior direito; LBA, lavado broncoalveolar.

As variáveis que na análise bivariada se associaram com ocorrência de IFI provável ou provada com valor de significância abaixo de 0,10 foram incluídas num modelo de Regressão de Poisson com variância Robusta. Ter idade superior a 10 anos e ter recebido células tronco hematopoiéticas de doador não aparentado foram fatores associados à maior ocorrência de IFI provável e provada com RR 3,2 (1,4 – 7,1) e 4,0 (1,5 – 10,9), respectivamente. As demais variáveis não alcançaram significado estatístico (TABELA 16).

Tabela 16 - Análise multivariada dos fatores de risco para IFI nos pacientes submetidos a TCTH

	n	IFI PROVÁVEL OU PROVADA n (%)	P*	RR ajustado	P**
Diagnóstico					
LLA	46	6 (13,0)	0,172		
LMA	24	6 (25,0)			
AAS / SMD	30	4 (13,3)			
IDP	24	5 (20,8)			
Outras***	20	-			
Idade TMO					
>10	64	3 (21,9)	0,048	3,2 (1,4-7,1)	0,005
≤10	80	2(8,8)		Ref.	
Doador					
Não aparentado	82	17 (20,7)	0,030	4,0 (1,5 – 10,9)	0,006
Aparentado****	62	4 (6,5)		Ref.	
Intensidade condicionamento					
MAC	101	17 (16,8)	0,387		
RIC	42	4 (9,5)			
Pega Neutrofílica					
Antes dia + 28	110	18 (16,4)	0,999		
Após dia + 28	12	2 (16,7)			
DECH agudo I e II					
Presença	38	6 (15,8)	0,999		
Ausência	106	15 (14,2)			
DECH agudo III e IV					
Presença	30	4 (13,3)	0,999		
Ausência	114	17 (14,9)			

Legenda: DECH, Doença do Enxerto contra Hospedeiro, MAC, condicionamento mieloablativo; RIC, condicionamento de intensidade reduzida; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; AAS, anemia aplásica severa; SMD, síndrome mielodisplásica; IDP, imunodeficiência primária.

*Variáveis associadas pelo teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher.

** Valor do Risco relativo ajustado calculado pela Regressão de Poisson com variância Robusta.

*** Genética / metabólica; Hemoglobinopatia, LH, LMC, LMMJ.

**** Doadores aparentados compatíveis e haploidênticos.

Para avaliação da associação de DECH crônico foram excluídos da análise os pacientes que foram a óbito antes do dia +100. Nos 34 pacientes com DECH crônico, houve 3 (8,8%) diagnósticos de IFI provável ou provada, enquanto nos 82 pacientes sem DECH crônico houve 2 (2,4%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($P=0,149$; RR: 3,6 [IC95% 0,6-20,7]).

A sobrevida em 5 anos dos pacientes que não tiveram infecção fúngica invasiva foi de 65,5%, contra 34,4% nos que tiveram, tenha sido diagnóstico clínico não categorizável pelos critérios EORTC / MSG, ou por IFI possível, provável ou provada. A média de sobrevida no grupo que não teve IFI foi de 7,0 anos (IC95% 5,9 a 8,1), já no grupo com IFI, foi de 3,9 anos (IC95% 2,9 a 5,0); esta diferença foi estatisticamente significativa ($P=0,001$).

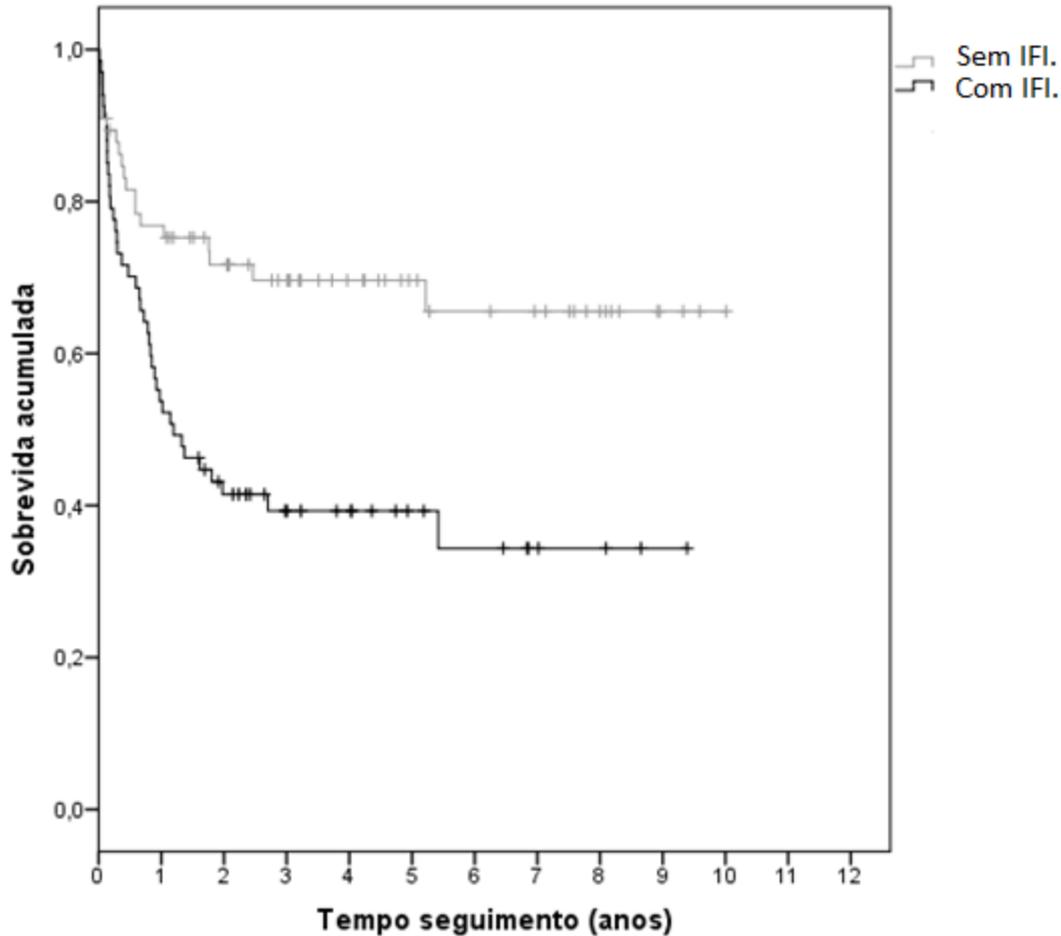


Figura 1 – Curva de sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH com e sem IFI (diagnóstico clínico).

A sobrevida em 5 anos do grupo sem IFI, daqueles que receberam tratamento clínico para IFI não categorizável, e dos que preencheram critérios para IFI provável ou provada foi, respectivamente, 65,5%, 44,4%, e zero. A média de sobrevida no grupo sem IFI foi 7,0 anos (IC95% 5,9 a 8,1), entre os que receberam tratamento por diagnóstico clínico não categorizável foi 4,6 anos (IC95% 3,3 a 5,8), e naqueles com IFI provável ou provada foi 2,0 anos (IC95% 1,0 a 3,0). Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos sem IFI e com IFI não categorizável ($P < 0,001$), e entre os grupos sem IFI e com IFI provável ou provada ($P = 0,018$). Não houve diferença entre os pacientes que receberam tratamento para IFI não categorizável ou provável e provada ($P = 0,119$), possivelmente houve falta de poder para detectar esta diferença.

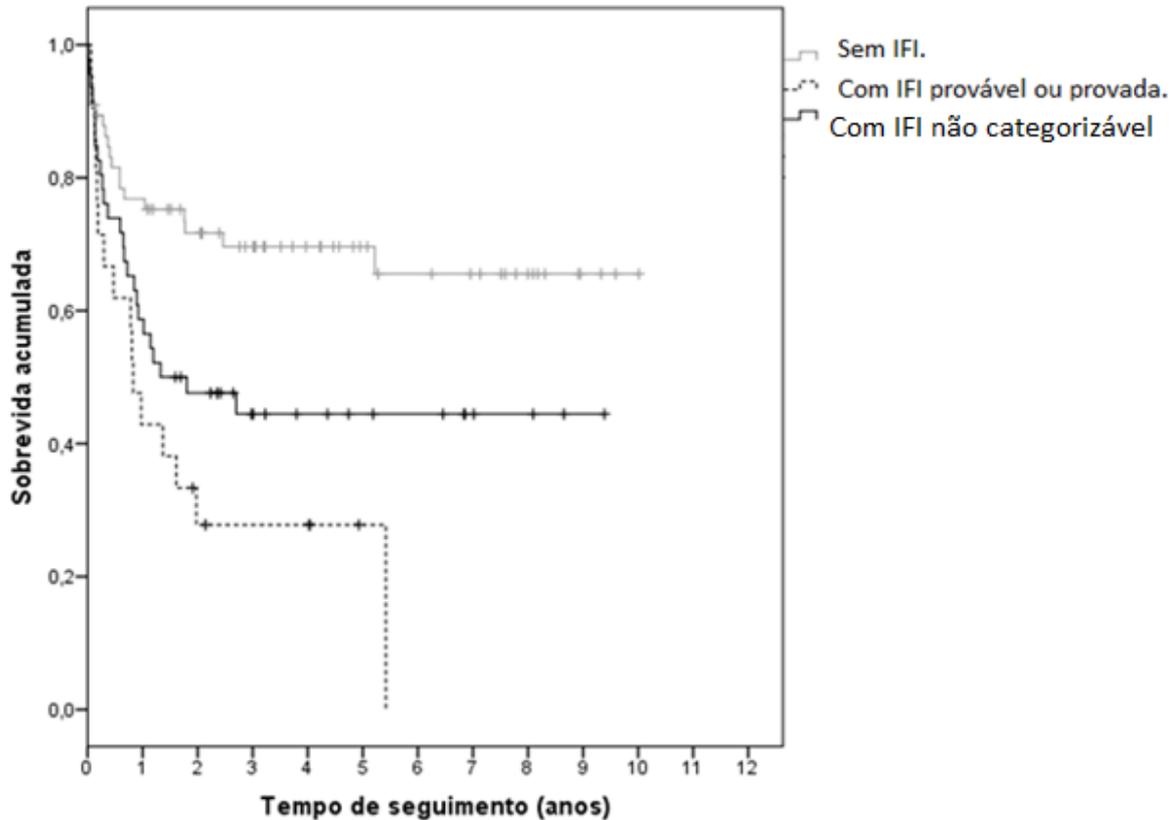


Figura 2 – Curva de sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH

6.2. PACIENTES TRATADOS PARA LMA

No período de março de 2010 até outubro de 2018, 19 pacientes até 18 anos de idade foram diagnosticados e receberam tratamento para LMA *de novo* no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Treze (68%) pacientes eram do sexo masculino e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 11 anos (2,4 até 17,1 anos). Quanto à classificação do grupo cooperativo franco-americano-britânico (FAB), 4 (21,1%) pacientes tinham diagnóstico de LMA M3. Os pacientes receberam tratamento conforme os protocolos internacionais AML-BFM 98, AML- BFM 2004, St Jude AML 02, GIMEMA - AIEOP AIDA e COG A2971 (TABELA 17).

Dentre os 4 (21%) pacientes que tiveram recidiva de LMA, 2 foram a óbito durante o tratamento quimioterápico, os outros 2 pacientes entraram em remissão e foram submetidos a TCTH. Nenhum destes teve diagnóstico de IFI durante tratamento da recaída da doença de base.

Quinze pacientes receberam profilaxia antifúngica primária com fluconazol durante os períodos de neutropenia. Dois receberam profilaxia secundária com

voriconazol e posaconazol por infecções por fungos filamentosos e um terceiro recebeu terbinafina por infecção por *Scedosporium prolificans*.

Foram identificados 17 episódios de IFI em 11, 9 destes foram não categorizáveis, os demais ocorreram por candidemia por *Candida famata*; rinossinusite fúngica por fungo filamentoso, aspergilose pulmonar provável, infecções pulmonares por *Penicillium sp* e *Trichoderma sp*; infecção de partes moles por fungo filamentoso, histoplasmosse e infecção de corrente sanguínea por *Scedosporium prolificans* (TABELA 18). Foram 5 infecções prováveis ou provadas por fungos filamentosos, uma por *Candida* e duas por fungos dimórficos (TABELA 19). A incidência de infecções prováveis ou provadas neste grupo foi de 42,1%.

Dos dados disponíveis em 15 infecções, a mediana de neutrófilos foi de 220/ μ l (0 – 3380) ao início do tratamento antifúngico, sendo que em 12 (80%) a contagem era inferior a 500/ μ l. Quanto à contagem de linfócitos, a mediana foi de 220/ μ l (0 – 1320) e em 14 (93,3%) o valor estava inferior a 1000/ μ l.

Anfotericina deoxicolato foi utilizada por pelo menos 48 horas em 15 dos 17 tratamentos administrados; em 5 esta foi substituída, 2 por alteração da função renal, 1 por hipocalcemia severa, 2 por ajuste da terapia conforme perfil de sensibilidade do germe (*Scedosporium prolificans* e *Penicillium sp*).

Dois pacientes não receberam terapia conforme os Protocolos Assistenciais de Neutropenia Febril (ANEXO 2) e de Infecção Fúngica Invasiva em Pacientes Neutropênicos (ANEXO 3). Um paciente recebeu anidulafungina como primeira linha de tratamento empírico e outro modificou terapia com anfotericina deoxicolato por micafungina devido a uso simultâneo de drogas nefrotóxicas, sem evidência de alteração renal nos exames laboratoriais.

Nenhum paciente necessitou suporte de terapia intensiva durante o tratamento da infecção fúngica.

Tabela 17 - Características dos pacientes tratados para LMA

VARIÁVEIS	CARACTERÍSTICAS	N = 19
SEXO	Masculino	13
	Feminino	6
CLASSIFICAÇÃO FAB	Não classificado	4
	M1	1
	M2	2
	M3	4
	M4	4
	M5	3
	M6	-
	M7	1
CITOGENÉTICA	del (10)	1
	t (8;21)	3
	inv (16)	1
	t (15;17)	1
	t (9;11)	1
	Normal	2
	Sem informação	10
PROFILAXIA PRIMÁRIA	Sim	15
	Não	4
PROFILAXIA SECUNDÁRIA	Sim	3
PROTOCOLOS DE TRATAMENTO	AIDA – GIMEMA	4
	AML - BFM 98	4
	AML - BFM 04	6
	ST JUDE AML02	4
	COG A 2971	1
RECAÍDA	FAB M1	1
	FAB M4	2
	Não classificada	1
TCTH	1ª remissão	1
	2ª remissão	2
ÓBITOS	Pós recaída	2

FAB, classificação morfológica de Leucemia Mielóide Aguda pelo grupo cooperativo Franco-Americano-Britânico; M0, LMA com mínima diferenciação; M1, LMA sem maturação; M2, LMA com maturação; M3, LMA promielocítica; M4, LMA mielomonocítica aguda; M5 LMA monocítica, M6, LMA eritróide; M7, LMA megacariocítica.

Tabela 18 - Características dos pacientes com LMA com diagnóstico clínico de IFI

	n = 17 tratamentos	%
MOTIVO CLÍNICO		
Neutropenia febril / sepse	9	52,9%
Candidemia	1	5,9%
Fungemia não <i>Candida</i>	1	5,9%
Aspergilose pulmonar	1	5,9%
Pneumonia fúngica (não <i>Aspergillus</i>)	2	11,7%
Rinossinusite fúngica	1	5,9%
Infecção partes moles fungo filamentoso	1	5,9%
Histoplasmoze	1	5,9%
CLASSIFICAÇÃO EORTC/MSG		
Possível	2	11,8%
Provável	2	11,8%
Provada	5	29,4%
Sem enquadramento*	8	47%
NEUTRÓFILOS (/µl)		
< 200	7	46,7%
200 – 500	5	33,3%
>500 – 1000	2	13,3%
>1000 – 1500	0	0
> 1500	1	6,7%
Sem informação	2	-
LINFÓCITOS (/µl)		
	Mediana 220/µl	
< 1000	14	93,3%
> 1000	1	6,7%
Sem informação	2	-
SEGUIU PROTOCOLO ASSISTENCIAL **		
Sim	15	88,2%
Não	2	11,8%
RECEBEU ANFOTERICINA DEOXICOLATO		
Sim	15	88,2%
Não	2	11,8%
SUBSTITUIÇÃO DE ANFOTERICINA DEOXICOLATO		
	n = 15	
Completo tratamento	10	66,7%
Mudança antifúngico	5	33,3%
MOTIVO DE SUBSTITUIÇÃO DA ANFOTERICINA DEOXICOLATO		
	n = 5	
Tratamento direcionado ao agente etiológico	2	40%
Alteração da função renal***	2	40%
Hipocalemia	1	20%

*Pacientes sem critérios para IFI conforme **DONNELLY et al. (2019)** foram considerados como tendo recebido tratamento empírico.

** Avaliação da adequação do tratamento conforme protocolo assistencial para tratamento de neutropenia febril e infecção fúngica invasiva em pacientes neutropênicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*** Alteração dos valores de creatinina basais do paciente, modificação de terapia conforme julgamento clínico.

Quanto à sobrevida, houve um óbito no grupo que não teve IFI e um óbito no grupo que teve, ambos por recaída da doença de base, não sendo possível fazer comparações entre os grupos. A sobrevida global foi de 87,7% em 2 anos.

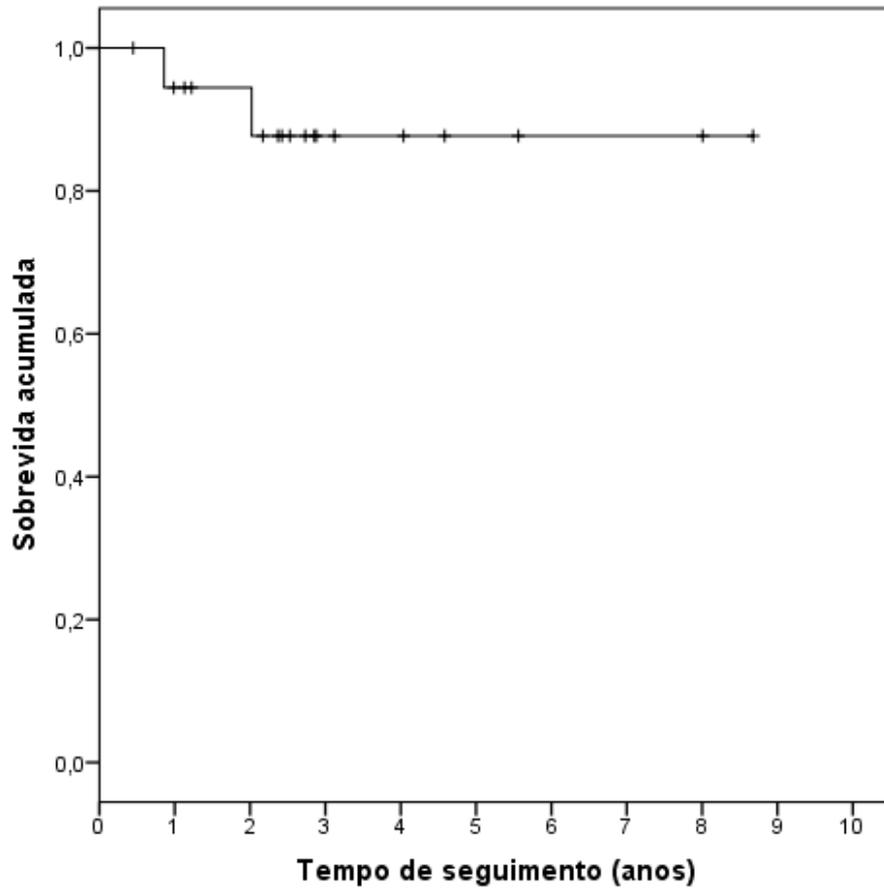


Figura 3 - Sobrevida global dos pacientes tratados para LMA

Tabela 19 - Características das IFI prováveis e provadas dos pacientes com LMA

SEXO	IDADE (anos)	FAB	PROT. QTX	PÓS CICLO	PROFILAXIA PRIMÁRIA	INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA	CLASS. EORTC	ANTIFÚNGICO(S) TERAPÊUTICO(S)	NEUTRÓFILOS (/µl)	LINFÓCITOS (/µl)
Masc.	3,6	M4	StJude AML02	HDAC VP16 (CONS 1)	Fluconazol	Aspergilose pulmonar Galactomanana 2,22 TC consolidação LSD e segmentos posteriores pirâmides basilares.	Provável	Anfotericina Deoxicolato (9 dias).	30 leucócitos totais	
Fem.	6	M2	StJude AML02	HDAC L-ASP (CONS 2)	Fluconazol	Infecção pulmonar <i>Penicillium sp</i> em cultura de LBA.	Provável	Voriconazol (32 dias).	3380	1320
Masc.	16,4	M4	StJude AML02	HDAC L-ASP (CONS 2)	Fluconazol	Infecção pulmonar <i>Trichoderma sp</i> em cultura de lavado broncoalveolar.	Provável	Voriconazol (30 dias), micafungina (23 dias), anfotericina deoxicolato (2 dias), anfotericina complexo lipídico (3 dias).	190 leucócitos totais	
				HDAC VP16 (CONS 1)	Fluconazol	Candidemia por <i>Candida famata</i> . Hemocultura.	Provada	Micafungina (16 dias).	220 leucócitos totais	

SEXO	IDADE (anos)	FAB	PROT. QTX	PÓS CICLO	PROFILAXIA PRIMÁRIA	INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA	CLASS. EORTC	ANTIFÚNGICO(S) TERAPÊUTICO(S)	NEUTRÓFILOS (/µl)	LINFÓCITOS (/µl)
Masc.	7,8	M4	AML-BFM 2004	HAM (IND 2)	-	Infecção partes moles por fungo filamentosos Hifas septadas 45° biópsia de mão esquerda, espécie não identificada.	Provada	Anfotericina deoxicolato (42 dias).	560 leucócitos totais	
Fem.	14,5	M1	AML-BFM 2004	AIE (IND 1)	Fluconazol	Rinossinusite fúngica Hifas septadas 45° biópsia de corneto médio, espécie não identificada.	Provada	Anfotericina deoxicolato (25 dias), voriconazol (32 dias).	170 leucócitos totais	
Masc.	15	M5	AML BFM 2004	AIE (IND 1)	Fluconazol	Infecção de corrente sanguínea por <i>Scedosporium prolificans</i> . Hemocultura.	Provada	Anfotericina deoxicolato (3 dias), voriconazol (16 dias), micafungina (32 dias).	240 leucócitos totais	
Fem.	15,9	M3	GIMEMA – AIDA 2000	MITOX VP16 ATRA (CONS 2)	-	Vasculite neutrofílica com presença de formas fúngicas sugestivas de Histoplasmose. Biópsia de pele.	Provada	Anfotericina deoxicolato (10 dias), itraconazol (170 dias).	300 leucócitos totais	

Legenda: FAB, classificação FAB; pós ciclo, após ciclo de quimioterapia; class EORTC, classificação EORTC para IFI conforme **DONNELLY et al. (2019)**; HDAC VP16 (CONS 1), citarabina 3g/m²/dose 12/12h d1-3 e etoposide 125mg/m²/dose d2-5; HDAC L-ASP (CONS 2), citarabina 3g/m²/dose 12/12h d1, 2, 8 e 9, e L-asparaginase 6.000UI/m²/dose após quarta e oitava dose de citarabina); HAM (IND 2), citarabina 3g/m²/dose 12/12h d1-3 e mitoxantrona 10mg/m²/dose d3 e 4; AIE (IND 1), citarabina 100mg/m²/dia d1-2 infusão contínua 48h, citarabina 100mg/m²/dose 12/12h d3-8, idarrubicina 12mg/m²/dose d3, 5, 7 e etoposide 150mg/m²/dose d6-8; MITOX VP16 ATRA (CONS 2), mitoxantrona 10mg/m²/dia d1-5 , etoposide 100mg/m²/dose d1-5 e ácido transretinóico 25mg/m²/dia (por 90 dias desde o início da indução).

7. DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi descrever a incidência de infecção fúngica invasiva em pacientes com até 18 anos de idade que receberam tratamento para Leucemia Mielóide Aguda ou que foram submetidos a Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoiéticas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, identificar os patógenos mais frequentes, verificar a aplicação dos protocolos assistenciais de Neutropenia Febril e Infecção Fúngica Invasiva em pacientes neutropênicos do HCPA, identificar os tratamentos utilizados, e avaliar o impacto na sobrevida global na população estudada.

Conforme dados da literatura, dentre os pacientes pediátricos com doenças oncológicas ou aqueles submetidos a TCTH, os que recebem tratamento para LMA e os submetidos a TCTH alogênico têm maior risco para desenvolvimento de IFI (HOVI *et al.*, 2000; CASTAGNOLA *et al.*, 2006; HOL *et al.*, 2014; SIMMS-WALDRIP *et al.*, 2015; FISHER *et al.*, 2018; GÜLHAN *et al.*, 2019).

Não há uniformidade nos critérios utilizados para denominação de IFI entre os diversos centros. No grupo submetido a TCTH, a incidência cumulativa de IFI provável ou provada foi de 16%, considerada elevada por ser superior a 10% (GROLL *et al.*, 2014), e é semelhante à encontrada por Hol *et al* (2014) de 12% em instituição na Holanda, e por Dvorak *et al* (2005) em instituição americana, de 12,5%.

A incidência de IFI entre os pacientes com LMA de 42,1%, bastante superior ao grupo submetido a TCTH, foi semelhante à encontrada em outros centros, como publicado pelo Cancer Children's Group em que a incidência de IFI comprovada microbiologicamente foi de 59,8% (SUNG *et al.*, 2007) e 79,3% de IFI possível, provável e provada conforme critérios EORTC de 2008 em pacientes pediátricos com LMA na Turquia (GÜLHAN *et al.*, 2019).

Os resultados encontrados neste estudo, de predomínio de infecções por fungos filamentosos, se assemelham aos da coorte multicêntrica do Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Study Group (HAZAR *et al.*, 2019) e aos encontrados por Hol (2014) em que 65,4% e 76% das infecções foram causadas por fungos filamentosos, respectivamente. Os pacientes avaliados nestas coortes receberam fluconazol como profilaxia primária.

O protocolo assistencial para tratamento de Neutropenia Febril do Hospital de Clínicas de Porto Alegre está em acordo com diretrizes atuais que recomendam uso empírico de antifúngico terapêutico em caso de neutropenia febril sem agente

etiológico identificado, com febre persistente ou recorrente há 96 horas, em vigência de antibioticoterapia de amplo espectro (GROLL *et al.*, 2014; LEHRNBECHER *et al.*, 2017; CARLESSE *et al.*, 2019).

Adicionalmente, o protocolo institucional para tratamento de Infecções Fúngicas em pacientes neutropênicos prevê uso de anfotericina B deoxicolato como primeira linha em neutropenia febril, e recomenda sua substituição em caso de alterações renais ou hipocalcemia refratária, assim como recomenda utilização de voriconazol para tratamento de aspergilose e fusariose. Este trabalho demonstrou a alta frequência de substituição de anfotericina B deoxicolato por toxicidade nos pacientes submetidos a TCTH de 41,9% (IC95% 27,0 – 57,9), já os pacientes tratados para LMA parecem ter tolerado melhor o tratamento com anfotericina deoxicolato, com taxa de substituição da medicação por toxicidade de 20% (IC95% 4,3 – 48,1), mas o número pequeno de pacientes no grupo tratado para LMA prejudica esta avaliação. Desde sua aprovação inicial para uso em 1958, anfotericina B deoxicolato tem sido considerada tratamento padrão para infecção fúngica invasiva; entretanto, formulações lipídicas foram desenvolvidas com objetivo de diminuir a nefrotoxicidade, com eficácia igual ou melhor (KUYUCU, 2011). Em metanálise que incluiu pacientes adultos e pediátricos, ficou evidenciado que anfotericina B lipossomal foi significativamente mais segura que a formulação deoxicolato em relação a alteração da função renal e reações infusionais (BOTERO AGUIRRE; RESTREPO HAMID, 2015). Diretrizes atuais não recomendam o uso de anfotericina deoxicolato como tratamento de IFI em pacientes pediátricos oncológicos ou submetidos a TCTH por haver disponibilidade de formulações menos tóxicas e com mesma eficácia (TISSOT *et al.*, 2017). Reduzir o risco de toxicidade renal e distúrbios hidroeletrólíticos, com uso de medicações igualmente eficazes, pode possivelmente, reduzir tempo de internação e morbidade para estes pacientes. As inconformidades em relação ao protocolo institucional, apesar de não estarem descritas em prontuário, parecem ter ocorrido com intenção de redução de toxicidade da terapia, com uso de micafungina ou anfotericina B complexo lipídico como terapia de primeira linha.

Em estudo que incluiu pacientes submetidos a TCTH autólogo e alogênico entre 1986 e 1996, foi relatado uso de antifúngico terapêutico em 44,6% dos pacientes. Foi utilizado anfotericina B deoxicolato em 27 e anfotericina B lipossomal em 32, esta última foi escolhida para evitar ou prevenir deterioração na função renal. Nenhum dos demais estudos revisados publicados após o ano 2000 mencionou uso

de anfotericina deoxicolato em pacientes pediátricos tratados para LMA ou submetidos a TCTH alogênico (CASTAGNOLA *et al.*, 2006; HOL *et al.*, 2014; SIMMS-WALDRIP *et al.*, 2015).

Nos pacientes submetidos a TCTH, a sobrevida foi menor naqueles que tiveram IFI não categorizável e naqueles com IFI prováveis ou provadas, em comparação aos que não tiveram diagnóstico de IFI, com significância estatística. O impacto das IFI prováveis e provadas na redução da sobrevida também foi demonstrado em outras populações (HOL *et al.*, 2014; GOMEZ *et al.*, 2018; LINKE *et al.*, 2020; PINTO *et al.*, 2020).

Já nos pacientes tratados para LMA, a sobrevida não foi afetada pelas infecções fúngicas. A sobrevida em 2 anos foi de 87,7%, superior ao relatado por grandes grupos internacionais desenvolvedores de protocolos estabelecidos e utilizados no tratamento destes pacientes (RUBNITZ *et al.*, 2012; CREUTZIG *et al.*, 2013; RASCHE *et al.*, 2018). Análise recente de 149 pacientes pediátricos tratados para LMA em instituições do Rio Grande do Sul, incluindo o HCPA, mostrou sobrevida global em 3 anos de 45,3% (MORAIS *et al.*, 2020). O pequeno número de pacientes impossibilita análise adequada desta população.

Neutropenia e linfopenia ao diagnóstico da infecção fúngica já haviam sido relatados em pacientes pediátricos com IFI com doenças neoplásicas ou submetidos a TCTH (CASTAGNOLA *et al.*, 2006).

9. CONCLUSÃO

Neste estudo, demonstramos que incidência de IFI provável e provada foi elevada nos pacientes pediátricos submetidos a TCTH e, especialmente, nos com diagnóstico de LMA *de novo*, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Como possíveis fatores de risco para IFI provável ou provada identificamos idade ≥ 10 anos no transplante e uso de células tronco hematopoiéticas de doador não aparentado.

Os agentes etiológicos mais frequentemente relacionados a IFI nesta população foram os fungos filamentosos.

Houve necessidade de substituição de anfotericina B deoxicolato por toxicidade com maior frequência nos pacientes transplantados em comparação aos pacientes tratados para Leucemia Mielóide Aguda.

A ocorrência de IFI teve impacto na sobrevida dos pacientes submetidos a TCTH. O grupo tratado para LMA é pequeno; nesta população, a sobrevida não foi influenciada pela ocorrência de infecção fúngica.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na população estudada, pacientes submetidos a TCTH corresponderam a 87,5% da amostra (133 pacientes transplantados e 19 pacientes tratados para LMA). O objetivo inicial era avaliar a incidência de IFI nos dois grupos em conjunto, mas diante dos tamanhos diferentes das amostras e com diferentes incidências de IFI e impacto na sobrevida, consideramos importante descrevê-las em separado.

A coleta retrospectiva de dados é uma limitação importante deste estudo, com consequente perda de informações. A avaliação em centro único dificulta extrapolação dos dados, mas demonstram a realidade do nosso serviço e permitem traçar novas estratégias profiláticas e terapêuticas.

A incidência de infecções por fungos filamentosos encontrada foi elevada.

Há diferenças quanto às características físicas dos ambientes de internação dos pacientes dos dois grupos estudados. Pacientes submetidos a TCTH alogênico permanecem na Unidade de Cuidados Protegidos durante os períodos pré-transplante até a enxertia, onde há filtros HEPA e pressão positiva nos quartos. Já os pacientes pediátricos tratados para LMA, em sua maior parte, permanecem na Unidade de Internação durante os períodos de neutropenia, onde não há filtração HEPA ou pressão positiva. É necessário avaliar a influência das características do ambiente de internação no tempo de permanência hospitalar e custos do tratamento dos pacientes pediátricos com LMA, assim como estudar novas possibilidades de profilaxia antifúngica primária para ambos os grupos (LMA E TCTH) e sua influência em tempo de internação, toxicidade, custos e sobrevida.

O protocolo assistencial para tratamento de Neutropenia Febril do HCPA está em alinhado às diretrizes atuais que recomendam uso empírico de antifúngico terapêutico em caso de neutropenia febril sem agente etiológico identificado, com febre persistente ou recorrente há 96 horas, em vigência de antibioticoterapia de amplo espectro (GROLL *et al.*, 2014; LEHRNBECHER *et al.*, 2017; CARLESSE *et al.*, 2019). Já o protocolo para tratamento de Infecções Fúngicas em pacientes neutropênicos que prevê uso de anfotericina B deoxicolato como primeira linha em neutropenia febril, está em desacordo com as diretrizes atuais, que desencorajam o uso de anfotericina deoxicolato como tratamento de IFI em pacientes pediátricos oncológicos ou submetidos a TCTH por haver disponibilidade de formulações menos tóxicas e com a mesma eficácia (TISSOT *et al.*, 2017).

Este trabalho demonstrou a alta frequência de substituição de anfotericina B deoxicolato por toxicidade nos pacientes submetidos a TCTH. Reduzir o risco de toxicidade renal e distúrbios hidroeletrólíticos, com uso de medicações igualmente eficazes, pode possivelmente, reduzir tempo de internação e morbidade para estes pacientes.

A frequência dos diagnósticos clínicos de IFI foi muito superior à incidência de infecções fúngicas invasivas prováveis e provadas classificadas conforme EORTC / MSG (DONNELLY *et al.*, 2019). Não é objetivo desta classificação auxiliar no manejo clínico, já que o tratamento precoce faz parte da abordagem das infecções fúngicas, e não é possível aguardar resultados de exames laboratoriais em casos de alta suspeição diagnóstica. Retardo no início do tratamento pode afetar negativamente o desfecho, aumentando a morbidade e mortalidade. Por outro lado, os tratamentos antifúngicos são tóxicos e podem ocasionar efeitos colaterais graves. Por características próprias da faixa etária pediátrica e limitações quanto à disponibilidade de anestesistas, salas cirúrgicas, horários para exames em aparelhos de tomografia computadorizada e ressonância magnética, necessidade de leito em UTI para recuperação anestésica e, muitas vezes, devido a condições clínicas precárias dos pacientes, exames diagnósticos não são realizados precocemente nos quadros de neutropenia severa prolongada com febre persistente ou recorrente. Tais fatores são o racional para a recomendação de terapia antifúngica empírica em crianças neutropênicas (CASELLI *et al.*, 2012). Por outro lado, o início precoce do tratamento antifúngico pode afetar negativamente o diagnóstico de IFI, mascarando resultado de exames complementares, submetendo pacientes a tratamentos que poderiam ser evitados, levando a aumento dos custos associados (SANTOLAYA *et al.*, 2018). A linfopenia identificada na ampla maioria dos pacientes ao diagnóstico da IFI deverá ser melhor estudada para detalhamento da condição e comparação com os pacientes que não tiveram infecção fúngica invasiva. Talvez os fatores desencadeantes da linfopenia não possam ser modificados nesta população, mas é possível que se possa adequar e intensificar medidas profiláticas.

REFERÊNCIAS

- AL-BADER, N.; SHEPPARD, D. C. Aspergillosis and stem cell transplantation: An overview of experimental pathogenesis studies. **Virulence**, [s. l.], v. 7, n. 8, p. 950–966, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1231278>
- ANKRAH, A. O. *et al.* Imaging fungal infections in children. **Clinical and Translational Imaging**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 57–72, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40336-015-0159-2>
- ASCIOGLU, S. *et al.* Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 7–14, 2002. Available at: <https://doi.org/10.1086/323335>
- BADIEE, P.; HASHEMIZADEH, Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. **Indian Journal of Medical Research**, [s. l.], v. 139, n. FEB, p. 195–204, 2014.
- BOTERO AGUIRRE, J.; RESTREPO HAMID, A. Amphotericin B deoxycholate versus liposomal amphotericin B: effects on kidney function (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 11, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010481.pub2.www.cochranelibrary.com>
- CARLESSE, F. *et al.* A consensus document for the clinical management of invasive fungal diseases in pediatric patients with hematologic cancer and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation in brazilian medical centers. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 395–409, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2019.09.005>
- CASELLI, D. *et al.* A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 158, n. 2, p. 249–255, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09156.x>
- CASTAGNOLA, E. *et al.* Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 41, n. SUPPL. 2, p. 107–111, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2008.67>
- CASTAGNOLA, E. *et al.* Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 25, n. 7, p. 634–639, 2006. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000220256.69385.2e>
- CESARO, S. *et al.* Incidence, risk factors, and long-term outcome of acute leukemia patients with early candidemia after allogeneic stem cell transplantation: a study by the acute leukemia and infectious diseases working parties of European Society for Blood and Marrow Transplant. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 67, n. 4, p. 564–572, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy150>

CESARO, S. *et al.* Retrospective study on the incidence and outcome of proven and probable invasive fungal infections in high-risk pediatric onco-hematological patients. **European Journal of Haematology**, [s. l.], v. 99, n. 3, p. 240–248, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1111/ejh.12910>

CORDONNIER, C. *et al.* Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 48, n. 8, p. 1042–1052, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1086/597395>

CREUTZIG, U. *et al.* Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from study AML-BFM 2004. **Blood**, [s. l.], v. 122, n. 1, p. 37–43, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-484097>

DONNELLY, J. P. *et al.* Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], n. Xx, p. 1–10, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1008>

DVORAK, C. C. *et al.* Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 36, n. 7, p. 621–629, 2005. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705113>

FISHER, B. T. *et al.* Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 191–198, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1093/jpids/pix030>

FREIFELD, A. G. *et al.* Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 52, n. 4, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>

GOMEZ, S. M. *et al.* Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation in children at a pediatric children's hospital in Argentina. **Transplant Infectious Disease**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 1–7, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.12913>

GROLL, A. H. *et al.* Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. **Lancet Oncol**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. e327-40, 2014a. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70017-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70017-8)

GÜLHAN, B. *et al.* Invasive fungal infection in children with hematologic malignancy. **Turkish Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 61, n. 2, p. 159–165, 2019. Available at: <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.02.002>

HALE, K. A. *et al.* Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-

control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant: research paper. **British Journal of Haematology**, [s. l.], v. 149, n. 2, p. 263–272, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08072.x>

HAZAR, V. *et al.* Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving fluconazole prophylaxis: a multicenter cohort study by the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Study Group. **Medical Mycology**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 161–170, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1093/mmy/myy015>

HOL, J. A. *et al.* Predictors of invasive fungal infection in pediatric allogeneic hematopoietic SCT recipients. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 95–101, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.136>

HOVI, L. *et al.* Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 26, n. 9, p. 999–1004, 2000. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702654>

KUYUCU, N. Amphotericin B use in children: conventional and lipid-based formulations. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 357–367, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1586/eri.11.5>

LEHRNBECHER, T. *et al.* Clinical practice guideline for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 38, n. 27, p. 3205–3216, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00158>

LEHRNBECHER, T. *et al.* Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 35, n. 18, p. 2082–2094, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>

LEHRNBECHER, T. *et al.* Incidence and outcome of invasive fungal diseases in children with hematological malignancies and/or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: results of a prospective multicenter study. **Frontiers in Microbiology**, [s. l.], v. 10, n. MAR, 2019. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00681>

LINKE, C. *et al.* Epidemiology, utilisation of healthcare resources and outcome of invasive fungal diseases following paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. **Mycoses**, [s. l.], v. 63, n. 2, p. 172–180, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/myc.13029>

MAERTENS, J. A. *et al.* European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 73, n. 12, p. 3221–3230, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dky286>

MARCHETTI, O. *et al.* ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. **Bone Marrow Transplantation**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 846–854, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.178>

MORAIS, R. V. de *et al.* Epidemiological evaluation and survival of children with acute myeloid leukemia. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], n. xx, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.02.003>

PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. e1–e50, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>

PATTERSON, T. F. *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. [S. l.: s. n.], 2016. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>

PATTERSON, T. F.; DONNELLY, J. P. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: non-culture-based methodologies. **Journal of Fungi**, [s. l.], v. 5, n. 1, 2019. Available at: <https://doi.org/10.3390/jof5010009>

PAUW, B. De *et al.* Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive. **Clin. Infect. Dis.**, [s. l.], v. 46, n. 12, p. 1813–1821, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1086/588660>.

PINTO, T. de A. *et al.* Infectious complications in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients - a retrospective clinical and epidemiological cohort study. **Transplant Infectious Disease**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 1–9, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1111/tid.13369>

RASCHE, M. *et al.* Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. **Leukemia**, [s. l.], v. 32, n. 10, p. 2167–2177, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0071-7>

RUBNITZ, J. E. *et al.* Treatment outcome in older patients with childhood acute myeloid leukemia. **Cancer**, [s. l.], v. 118, n. 24, p. 6253–6259, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1002/cncr.27659>

SANTOLAYA, M. E. *et al.* Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 73, n. 10, p. 2860–2866, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dky244>

SCHELENZ, S. *et al.* British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 461–474, 2015. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70006-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70006-X)

SIMMS-WALDRIP, T. *et al.* Invasive fungal infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. **Infectious Diseases**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 218–224, 2015. Available at: <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.985709>

SUNG, L. *et al.* Microbiologically documented infections and infection-related mortality

in children with acute myeloid leukemia. **Blood**, [s. l.], v. 110, n. 10, p. 3532–3539, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-091942>

THOMAS, K. E. *et al.* The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. **Pediatric Radiology**, [s. l.], v. 33, n. 7, p. 453–460, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00247-003-0919-4>

TISSOT, F. *et al.* ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. **Haematologica**, [s. l.], v. 102, n. 3, p. 433–444, 2017. Available at: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900>

ULLMANN, A. J. *et al.* ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). **Clinical Microbiology and Infection**, [s. l.], v. 18, n. SUPPL.7, p. 53–67, 2012. Available at: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12041>

ANEXO 1

Sistema de graduação usado para tratamento de infecções invasivas ECIL6

FORÇA DA RECOMENDAÇÃO	
A	Boa evidência para suportar a recomendação para uso.
B	Moderada evidência para suportar a recomendação para uso.
C	Pobre evidência para suportar a recomendação para uso.

QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	
I	Evidência de ≥ 1 estudo randomizado controlado.
II	Evidência de ≥ 1 estudo clínico bem desenhado, não randomizado, de estudos de coortes ou caso-controle (preferencialmente de mais de um centro); de múltiplas séries temporais; ou de resultados dramáticos de experimentos não controlados.
III	Evidências de opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em experiência clínica, estudos descritivos ou relatos de comitês de especialistas.

ANEXO 2

Protocolo assistencial de neutropenia febril do HCPA.



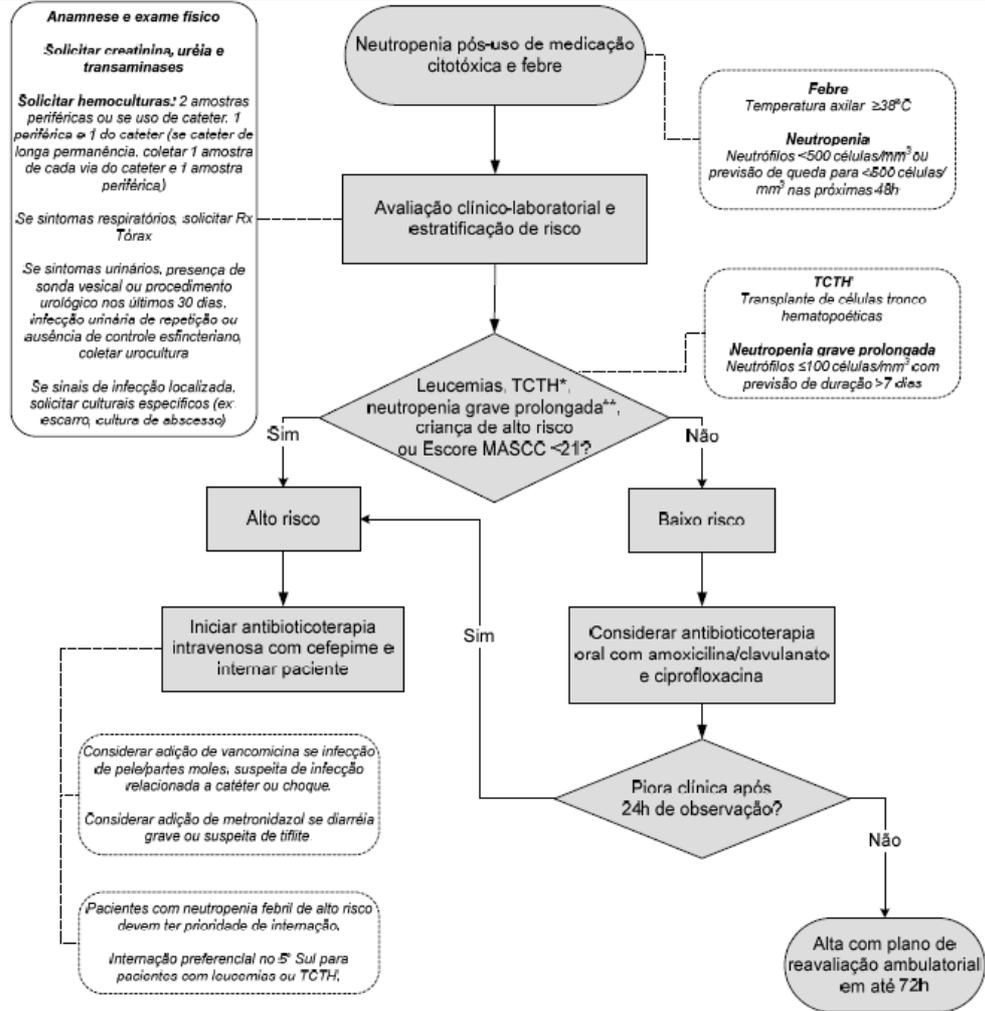
Protocolo Assistencial de Neutropenia Febril

Página

1/7

PROT-0001

Fluxograma



Doses de antibióticos

Amoxicilina/clavulanato (via oral) – adultos: 500mg de 8/8h; **crianças:** menores de 3 meses, 30 mg/Kg/dia de 12/12h; maiores de 3 meses, 50 mg/Kg/dia de 8/8h ou de 12/12h (doses baseadas apenas no componente amoxicilina).

Ciprofloxacina (via oral) – adultos: 500mg de 8/8h; **crianças:** 20 mg/Kg/dia de 12/12h (apenas a partir de 2 anos).

Cefepime (intravenoso) – adultos: 2g de 8/8h; **crianças:** 50 mg/Kg/dia de 8/8h

Vancomicina (intravenoso) – adultos: dose de ataque de 25-30mg/Kg, seguida de 15-20 mg/kg de 12/12h, visando manter nível sérico pré-dose de 15-20 mcg/mL; **crianças:** 10 mg/Kg/dose (infecção do SNC, 15 mg/Kg/dose), de 8/8h

Metronidazol (via oral ou intravenoso) – adultos: 500mg de 6/6h; **crianças:** 10mg/Kg/dose de 8/8h (uso via oral apenas para os casos de suspeita de colite pseudomembranosa).

Título de texto de apoio
Abrangência e definições

O protocolo visa abranger o tratamento de neutropenia febril ocorrida após tratamento com quimioterapia e/ou transplante células tronco hematopoéticas (TCTH) em adultos e crianças. O mesmo não está direcionado ao tratamento de febre decorrente de neutropenia por outras causas.

Febre será definida como episódio de temperatura axilar $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$. Neutropenia será definida como contagem de neutrófilos < 500 células/ mm^3 ou estimativa de queda dos neutrófilos para < 500 céls/ mm^3 nas 48h seguintes.

Serão considerados adultos para fim de inclusão no protocolo aqueles pacientes com idade ≥ 14 anos.

Avaliação inicial dos pacientes

- Anamnese e exame físico detalhados, incluindo a pesquisa de manifestações de infecção de pele e mucosas, cavidade oral, região perianal, cateteres
- Exames laboratoriais: hemograma e plaquetas, uréia e creatinina, transaminases
- Exames radiológicos: a radiografia de tórax deve ser limitada a pacientes com sintomas respiratórios
- Hemoculturas:
 - Pacientes sem cateter: duas amostras periféricas
 - Pacientes com cateter de curta permanência: uma amostra do cateter e uma amostra periférica, coletadas no mesmo momento
 - Pacientes com cateter de longa permanência: uma amostra de cada via do cateter e uma amostra periférica, coletadas no mesmo momento
- Urocultura: reservada a pacientes com sintomas urinários, presença de sonda vesical de demora (SVD), submetidos a procedimento urinário invasivo nos 30 dias prévios ou ausência de controle esfinteriano; considerar a troca ou retirada da SVD se a mesma tiver tempo de uso superior a 48h, coletando a urocultura através de sonda estéril
- Culturais específicos: à critério médico, se sinais de infecção localizada

Estratificação de risco

Todo o paciente que se apresenta com episódio de neutropenia febril deverá ser submetido a uma avaliação buscando realizar a estratificação do risco de complicações. Pacientes em tratamento de leucemias ou pós-transplante de células tronco hematopoéticas serão considerados de alto risco. Pacientes com tumores sólidos, linfoma ou mieloma serão considerados de alto risco se apresentarem neutropenia grave (≤ 100 neutrófilos/ mm^3) com duração superior a sete dias, presença de comorbidades significativas, sinais de instabilidade hemodinâmica ou presença de disfunção orgânica. Como ferramenta de estratificação de risco de tais pacientes, deve-se utilizar o escore MASCC.

Escore MASCC (pacientes adultos)

Característica	Pontuação
Sintomas leves ou ausentes	5
Ausência de hipotensão (pressão arterial sistólica < 90 mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou neoplasia hematológica sem evidência de infecção fúngica prévia	4
Ausência de desidratação	3
Sintomas moderados ou graves	3
Início da febre fora do hospital (paciente ambulatorial)	3
Idade < 60 anos	2

Baixo risco: escore ≥ 21 pontos

Alto risco: escore < 21 pontos



Os pacientes pediátricos são estratificados de acordo com os critérios constantes na tabela abaixo:

Critérios de alto risco para pacientes pediátricos
• neoplasia hematológica, TCTH ou uso de quimioterápico em alta dose
• idade inferior a 2 anos
• pneumonia ou infecção de cateter central confirmada/presumida
• neutropenia grave (neutrófilos \leq 100 cels/ μ L ou neutropenia sem expectativa de resolução em até 7 dias)
• náuseas/vômitos, prostração, desidratação, diarreia, dor abdominal ou mucosite sem condições de ingestão via oral
• disfunção orgânica: lesão hepática (TGO/TGP com níveis 5x acima do valor de referência), perda de função renal aguda (taxa de filtração glomerular estimada $<$ 30 L/min), hipoxemia, instabilidade hemodinâmica, coagulação intravascular disseminada ou alteração do sensorio
• co-morbidades: doença pulmonar crônica, imunodeficiência primária ou adquirida (HIV)

Antibioticoterapia empírica inicial

A escolha do esquema antimicrobiano empírico deverá respeitar os critérios de estratificação de risco, as políticas institucionais de uso e os aspectos relacionados ao paciente (por exemplo, história de alergias).

- Pacientes de baixo risco: poderão fazer uso de antibioticoterapia oral com ciprofloxacino 500 mg de 8/8h e amoxicilina/clavulanato 500 mg de 8/8h (ou doses pediátricas equivalentes), desde que apresentem adequada aceitação via oral. Estes pacientes devem ser mantidos em observação hospitalar por 24hs. Na ausência de piora clínica, pode-se planejar alta hospitalar com plano de reavaliação ambulatorial em até 72hs. Pacientes com piora clínica ou sem possibilidade de tratamento por via oral, deverão iniciar esquema semelhante ao paciente de alto risco.
- Pacientes de alto risco: deverão ser internados e iniciar com antibioticoterapia parenteral imediatamente após a coleta de culturais. O antimicrobiano recomendado é o cefepime na dose de 2g IV de 8/8h para adultos (ou dose equivalente pediátrica; se necessário, ajuste para função renal).

Reavaliação de pacientes de baixo risco

Após a alta hospitalar em uso de antibioticoterapia oral domiciliar, tais pacientes deverão ser reavaliados ambulatorialmente, com novo hemograma, em até 72h.

- Pacientes com melhora clínica deverão seguir seu tratamento a nível domiciliar.
- Pacientes com persistência de febre, sem critérios de instabilidade clínica e com neutrófilos em recuperação ($>$ 500 neutrófilos/ mm^3), poderão manter antibioticoterapia domiciliar, com nova revisão clínica em 48-72h.
- Pacientes com febre e neutropenia persistente, deverão ser imediatamente encaminhados para internação hospitalar, seguindo o fluxo de tratamento de pacientes de alto risco

Fatores modificadores da antibioticoterapia inicial

- Uso de metronidazol: deve ser considerado naqueles pacientes com diarreia grave, suspeita de tifoite ou de colite pseudomembranosa. A dose recomendada é de 500mg IV de 6/6h, salvo os casos de colite pseudomembranosa nos quais se preconiza a mesma dose por via oral.
- Uso de vancomicina: deve ser considerada naqueles pacientes com infecção de pele ou partes moles, com suspeita de infecção relacionada a cateter ou em caso de choque séptico. Recomenda-se dose inicial de ataque de 25-30 mg/kg, IV, seguida de 15-20mg/Kg de 12/12h, visando manter nível sérico pré-dose de 15-20 mcg/mL. Se não houver crescimento de cocos gram positivos nas primeiras 72hs de terapia, deve-se considerar suspensão da vancomicina.

Ajuste de antibioticoterapia de acordo com resultado de culturas

A identificação clínica ou microbiológica de infecção deverá guiar as modificações subseqüentes do



tratamento. A partir da identificação de microorganismo, deve-se considerar ajuste da terapia ("desescalonamento") de acordo com o perfil de sensibilidade aos antimicrobianos.

Modificações empíricas da antibioticoterapia

Para fins de modificações empíricas da antibioticoterapia inicial, serão levados em conta a persistência ou recrudescimento da febre, o tempo do início do tratamento e a presença de critérios de instabilidade clínica. Serão considerados critérios de instabilidade a presença de mucosite grau IV, hipotensão arterial (pressão sistólica < 90 mmHg) ou hipoxemia (SpO₂ < 90% em ar ambiente)

Gradação da Mucosite

Local	I	II	III	IV
Cavidade oral	Assintomática ou sintomas leves	Dor moderada, sem interferir na alimentação oral	Dor intensa, interferindo na alimentação oral	Alterações graves com conseqüências que colocam risco à vida
Intestino delgado	Assintomática ou sintomas leves	Sintomática, com necessidade de intervenção médica	Dor intensa; necessidade de alimentação enteral, parenteral ou hospitalização	Alterações graves com conseqüências que colocam risco à vida
Retô	Assintomática ou sintomas leves	Sintomática, com necessidade de intervenção médica	Sintomas graves, limitando auto-cuidado	Alterações graves com conseqüências que colocam risco à vida

1ª Modificação Empírica:

- Pacientes sem critérios de instabilidade, com febre persistente ou recorrente após 96h de tratamento com cefepime: troca de cefepime por piperacilina/tazobactam [adultos: 4,5g IV a cada 6 a 8h em infusão de 4h; **crianças** (dose calculada pelo componente da piperacilina): <9 meses: 80mg/kg/dose IV de 8/8h; ≥9 meses e ≤40kg: 100mg/kg/dose IV de 8/8h; >40kg: 3g IV de 6/6h ou 4g IV a cada 6 a 8h (dose máxima 16g/dia)]
- Pacientes com mucosite grau IV, sem outros critérios de instabilidade, com febre persistente ou recorrente após 96h de tratamento com cefepime: troca de cefepime por meropenem [adultos: 1-2g IV a cada 8h em infusão de 3h; **crianças**: ≥3 meses: 20 mg/kg/dose, IV de 8/8h (dose máxima de 1g/dose); infecções do sistema nervoso central 40 mg/kg IV de 8/8h (dose máxíma 2 g/dose)]
- Pacientes com hipotensão arterial ou hipoxemia, apresentando febre persistente ou recorrente após 48h de tratamento com cefepime: troca de cefepime por meropenem [adultos: 1-2g IV a cada 8h em infusão de 3h; **crianças**: ≥3 meses: 20 mg/kg/dose, IV de 8/8h (dose máxima de 1g/dose); infecções do sistema nervoso central 40 mg/kg IV de 8/8h (dose máxíma 2 g/dose)]

2ª Modificação Empírica:

- Pacientes com febre persistente ou recorrente após 48h de tratamento com piperacilina/tazobactam, independentemente da presença de critérios de instabilidade: troca de piperacilina/tazobactam por meropenem [adultos: 1-2g IV a cada 8h em infusão de 3h; **crianças**: ≥3 meses: 20 mg/kg/dose, IV de 8/8h (dose máxima de 1g/dose); infecções do sistema nervoso central 40 mg/kg IV de 8/8h (dose máxíma 2 g/dose)]



Tratamento antifúngico empírico: Início de tratamento antifúngico.

- Pacientes que não vinham utilizando profilaxia anti-fúngica, deverão iniciar com fluconazole 10-12mg/Kg/dia IV (dose máxima 800mg/dia). Naqueles pacientes que vinham utilizando profilaxia, deve-se utilizar anfotericina B convencional na dose de 1mg/Kg/dia IV em infusão estendida de 24h.
- Pacientes com febre persistente ou recorrente, que mantém neutropenia grave (≤ 100 neutrófilos/ mm^3), sem critérios de instabilidade, após sete dias de antibioticoterapia;
- Pacientes com febre persistente ou recorrente, que mantém neutropenia grave (≤ 100 neutrófilos/ mm^3), com critérios de instabilidade, após 5-7 dias de antibioticoterapia

Uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos

A utilização de fatores estimuladores de colônias de granulócitos para tratamento de episódios de neutropenia febril não é recomendada.

Condições para alta hospitalar

Em pacientes com boa resposta ao tratamento antimicrobiano e com contagens de neutrófilos em recuperação deverá ser avaliada a possibilidade de alta hospitalar, com uso de antimicrobianos via oral, se os mesmos ainda forem necessários.

Indicadores de adesão e de impacto assistencial

- **Taxa de adequação de antibioticoterapia inicial para episódios de neutropenia febril** (número de prescrições iniciais adequadas/ número de episódios de neutropenia febril)
- **Mortalidade relacionada a episódios de neutropenia febril** (número de mortes/número de episódios de neutropenia febril)

Glossário

TCTH – transplante de células tronco hematopoéticas

MASCC – escore de estratificação de risco de neutropenia febril

Referências bibliográficas

1. *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: e56-e93.

Elaborado por: CCIH, COMEDI, Serviços de Hematologia, Oncologia, Oncologia Pediátrica, Infectologia, Patologia Clínica, Medicina Interna e Emergência

Responsável: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)



**Protocolo Assistencial de Neutropenia
Febril**

Página
6/7
PROT-0001



Protocolo Assistencial de Neutropenia Febril

Página

7/7

PROT-0001

Título: Protocolo Assistencial de Neutropenia Febril			Código do documento PROT-0001
Cadastrado por: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			
Revisado por: Não aplicável			Data: Não aplicável
Versão liberada por: MELISSA PRADE HEMESATH			Data: 15/08/2012
Data de emissão: 24/04/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: Prorrogado

Encaminhado para a Prorrogação de Documento

Aprovado por: MELISSA PRADE HEMESATH			Data Prorrogação: 27/08/2014
Data de emissão: 24/04/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: Prorrogado

Encaminhado para a Prorrogação de Documento

Solicitante: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Solicitação: 26/10/2016
Aprovado por: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Prorrogação: 17/01/2020
Data de emissão: 24/04/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: Prorrogado

Encaminhado para a Prorrogação de Documento

Solicitante: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Solicitação: 31/12/2018
Aprovado por: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Prorrogação: 17/01/2020
Data de emissão: 24/04/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: Prorrogado

Encaminhado para a Prorrogação de Documento

Solicitante: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Solicitação: 17/01/2020
Aprovado por: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Prorrogação: 17/01/2020
Data de emissão: 24/04/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: 17/01/2022

ANEXO 3

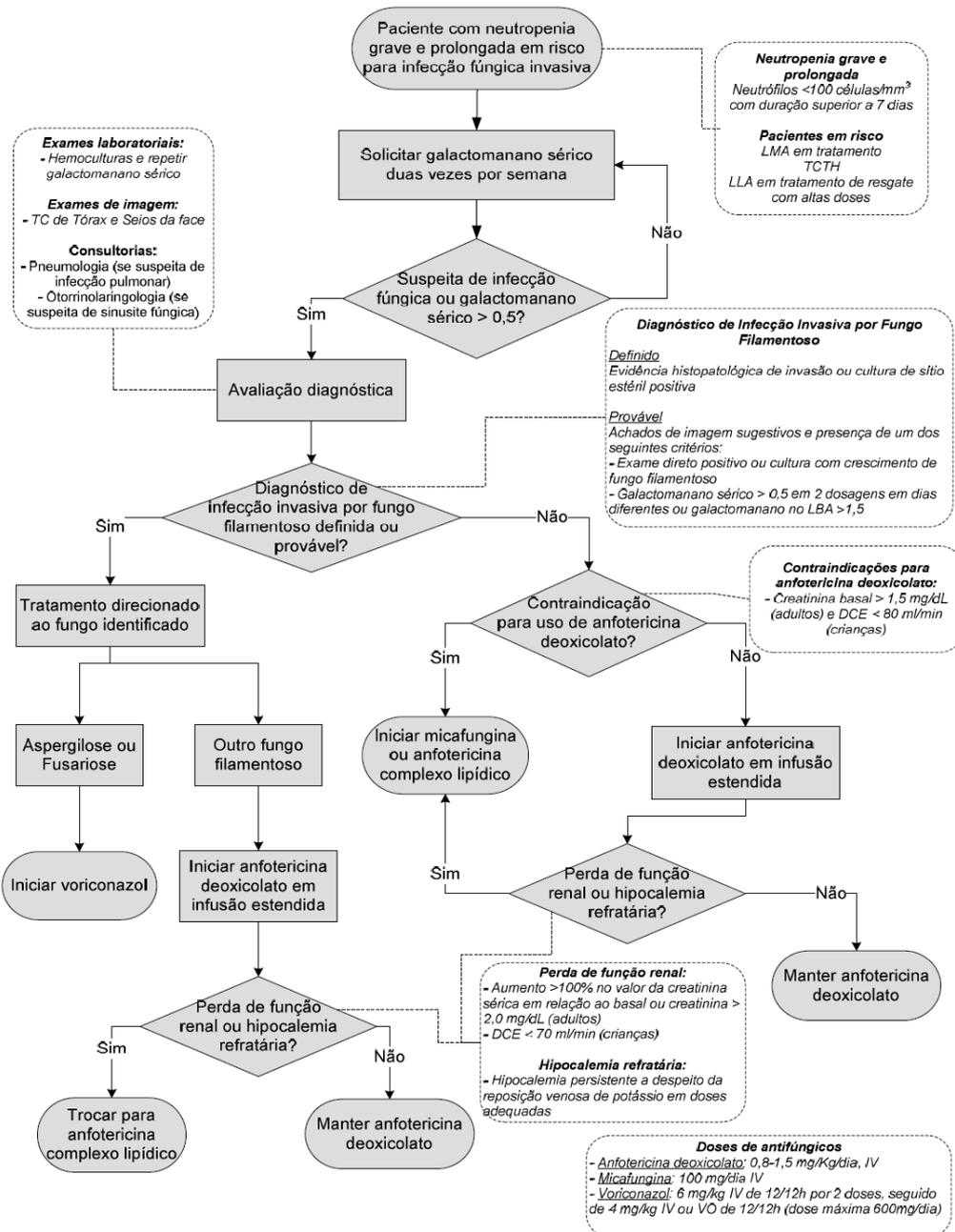
Protocolo assistencial de infecções fúngicas invasivas em pacientes neutropênicos.



Protocolo Assistencial de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos

Página 1/7
 PROT-0005

Fluxograma



Título de texto de apoio

Abrangência

O protocolo visa abranger o atendimento de pacientes com suspeita ou confirmação de infecção fúngica invasiva em pacientes com neutropenia grave prolongada (neutrófilos < 100 células/mm³ e duração superior a 7 dias) em tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Definições

Neutropenia febril refratária a antibióticos: 4 a 7 dias de febre persistente ou recorrente, sem causa identificada, em paciente com neutropenia grave com duração superior a sete dias.

1. Infecção fúngica filamentosa definida¹:

Presença de cultura de sítio estéril positiva. Presença de hifas acompanhadas de lesão tecidual em exame anatomopatológico ou citológico de material aspirado de sítio estéril.

2. Infecção fúngica filamentosa provável¹:

Fator hospedeiro (neutropenia por mais de 10 dias, transplante alogênico, uso prolongado de antibióticos em doses elevadas, tratamento prolongado com imunossupressores ou imunodeficiência grave herdada).

+

Critério Clínico:

Sinais de infecção pulmonar (TC de tórax lesões densas, bem circunscritas ou cavidade ou sinal do crescente)

ou

Sinais de rinosinusite (úlceras nasais com escara preta, escara profunda com comprometimento extranasal, dor aguda localizada com irradiação para o olho)

ou

Infecção do SNC (espessamento de meninges ou lesões focais)

+

Critério micológico

- Direto (hifas no escarro, lavado bronco-alveolar, ou aspirado sinusal)

- Indireto (galactomanana > 0,5 no plasma, ou 1,5 no lavado bronco-alveolar)

3. Infecção fúngica filamentosa possível¹:

Fator hospedeiro + Critério Clínico SEM critério micológico

Avaliação inicial do paciente

Os pacientes que se enquadrarem no critério de neutropenia grave prolongada devem iniciar rastreamento para infecção fúngica invasiva com Galactomanano sérico duas vezes por semana. Pacientes com galactomanana sérica acima de 0,5 em curva ascendente ou com suspeita de infecção fúngica invasiva devem realizar:

- TC Tórax e Seios da face (deverão ser informados na solicitação a doença de base, data e tipo de transplante realizados, hipótese diagnóstica da equipe e tratamentos antimicrobianos em uso)
- Fibrobroncoscopia se TC de tórax alterada
- Avaliação Eq. Otorrinolaringologia se sintomas sugestivos de sinusite ou TC seios da face alterada
- Avaliação neurológica e TC de crânio se sinais neurológicos focais ou suspeita de infecção do SNC

Terapia antifúngica inicial e troca de terapia antifúngica

Neutropenia febril refratária a antibióticos

Devem iniciar com anfotericina deoxicolato se creatinina sérica < 1,5 mg/dl (DCE maior que 80 ml/min para pacientes pediátricos), caso contrário devem iniciar com micafungina até esclarecimento diagnóstico².

Infecção fúngica filamentosa possível

Devem iniciar com anfotericina deoxicolato se creatinina sérica < 1,5 mg/dl (DCE maior que 80 ml/min para pacientes pediátricos), caso contrário devem iniciar com anfotericina complexo lipídico até esclarecimento diagnóstico.

Infecção por Aspergillus ou Fusarium (provável, com micológico sugestivo de infecção por Aspergillus ou Fusarium, ou infecção definida por Aspergillus ou Fusarium)

Iniciar com voriconazol. Nos casos de infecção provável, manter o uso até definição diagnóstica.

Infecção por zigomicose (provável, com micológico sugestivo de zigomicose, ou zigomicose definida)

Devem iniciar com anfotericina deoxicolato se creatinina sérica < 1,5 mg/dl (DCE maior que 80 ml/min para pacientes pediátricos), caso contrário devem iniciar com anfotericina complexo lipídico até definição diagnóstica.

Toxicidade à anfotericina deoxicolato

Pacientes que fizerem uso de anfotericina deoxicolato e apresentarem elevação da creatinina sérica para valores acima de 2 mg/dl (ou DCE menor que 70 ml/min para pacientes pediátricos), mesmo com hidratação adequada, ou que tenham hipocalcemia persistente, apesar de reposição vigorosa de potássio, ou que tenham reações infusionais moderadas a graves, devem ser considerados para troca terapêutica, conforme definido acima.

Antifúngicos e formas de administração

Anfotericina deoxicolato: Administrar solução salina imediatamente antes da infusão da anfotericina (adultos 1 litro de NaCl 0,9%, crianças 20 ml/kg de NaCl 0,9%); a dose de anfotericina deverá ser de 0,8 mg/kg/dia para neutropenia febril e 1 a 1,5 mg/kg/dia se infecção por fungo filamentoso, via intravenosa, em infusão de 16-24h. A anfotericina deverá ser diluída em SG 5% na proporção de 0,1mg/mL para uso periférico e 0,25-0,5 mg/mL para uso em veia central.

Voriconazol: ataque: IV 6 mg/kg/dose, 12/12 h por 2 doses, após manutenção 4 mg/kg/dose, VO se possível. Quando IV, correr em 1 a 2 hs (concentração final 0,5 a 5 mg/ml). Em crianças menores de 12 anos: 6 a 8 mg/kg/dose (máximo 400 mg/dose) 12/12 h dia 1, manutenção 7 mg /kg/dose (máximo 200 mg/dose).

Micafungina: Candidíase: Adultos: 100 mg ao dia; neonatos mais 1 kg: 7 a 10 mg/kg/dia, IV, 1x dia; em crianças – 2 a 4 mg/kg/dia, IV, 1x dia (até 200 mg/dose3), correr 1 h. Aspergilose: 150 mg ao dia; neonatos mais 1 kg: 8 a 12 mg/kg/dia, IV, 1x dia; em crianças – 4 a 8,6 mg/kg/dia, IV, 1x dia (até 350 mg/dose3), correr 1 h.

Anfotericina complexo lipídico: Administrar solução salina imediatamente antes da infusão (adultos 1 litro de NaCl 0,9%, crianças 20 ml/kg de NaCl 0,9%); a dose de anfotericina complexo lipídico deverá ser de 2,5 a 5 mg/kg/dia, IV, 1x dia, correr 4 h, com concentração máxima de 1 mg/ml.

Tempos de tratamento

O tempo de tratamento para infecções fúngicas invasivas por fungos filamentosos deve ser definido de acordo com a resposta terapêutica, com o nível de imunossupressão e com a doença de base. Para pacientes instáveis, sugere-se reavaliação precoce para descartar outra infecção, co-morbidades ou descontrole da doença de base. Em pacientes estáveis, nova tomografia de tórax deve ser realizada em 4 semanas após o início do tratamento para comparação com exame anterior, e subsequentemente a cada 2 semanas.

O tratamento deve ser mantido se:



Protocolo Assistencial de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos

Página

4/7

PROT-0005

- A curva de galactomanana estiver ascendente
- O paciente mantiver febre, mesmo sendo excluídas outras causas
- Não tiver havido estabilização das lesões ou houver sinais de infecção ativa

Considerar a suspensão do tratamento se:

- Estabilização das lesões
- Desaparecimento dos sinais de infecção ativa
- Recuperação dos neutrófilos
- Redução da imunossupressão

Profilaxia secundária

Pacientes que tenham realizado tratamento completo para infecção fúngica filamentosa invasiva e que necessitem novo período de imunossupressão podem ser considerados para regime de profilaxia secundária, nas seguintes situações:

- Quimioterapia com período de neutropenia esperada acima de 15 dias
- Transplante de células tronco hematopoéticas durante a fase de neutropenia
- Pacientes com doença do enxerto versus hospedeiro com necessidade de corticóide parenteral

A profilaxia secundária deve ser realizada com anfotericina deoxicolato IV três vezes por semana⁴. Pacientes que tiverem perda de função renal, avaliada da mesma forma descrita acima, podem ser considerados para profilaxia com micafungina ou voriconazol.

Indicadores de adesão e de impacto assistencial

- **Taxa de prescrição adequada de anfotericina complexo lipídico** (número de prescrições de anfotericina complexo lipídico que respeitam as contraindicações à anfotericina deoxicolato/ número de prescrições de anfotericina complexo lipídico)
- **Mortalidade por infecções fúngicas invasivas definidas/prováveis** (número de mortes por infecções fúngicas invasivas definidas/prováveis / número de casos de infecções fúngicas invasivas definidas/prováveis)

Glossário

DCE – Depuração da creatinina endógena
 LLA – Leucemia Linfocítica Aguda
 LMA – Leucemia Mielóide Aguda
 TC – Tomografia Computadorizada
 TCTH – Transplante de células tronco hematopoéticas

Referências bibliográficas

1. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. 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. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813-21.

2. Yoshida M, Tamura K, Imamura M, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal therapy for suspected fungal infection in neutropenic patients with hematological disorders. *Ann Hematol*. 2011 Sep 6. [Epub ahead of print]

3. Micafungin: Pediatric drug information. Uptodate 2012.



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

Protocolo Assistencial de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos

Página

5/7

PROT-0005

4. Mandhaniya S, Swaroop C, Thulkar S, Vishnubhatla S, Kabra SK, Xess I, Bakhshi S. Oral voriconazole versus intravenous low dose amphotericin B for primary antifungal prophylaxis in pediatric acute leukemia induction: a prospective, randomized, clinical study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Dec;33(8):e333-41.

5. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ.* 2001 Mar 10;322(7286):579-82.

Elaborado por: **Serviços de Oncologia, Oncologia Pediátrica, Hematologia, Infectologia e Medicina Interna e CCIH**

Responsável: **COMEDI**



**Protocolo Assistencial de Infecções
Fúngicas Invasivas em Pacientes
Neutropênicos**

Página

6/7

PROT-0005



Protocolo Assistencial de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos

Página

7/7

PROT-0005

Título: Protocolo Assistencial de Infecções Fúngicas Invasivas em Pacientes Neutropênicos			Código do documento PROT-0005
Cadastrado por: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			
Revisado por: Não aplicável			Data: Não aplicável
Versão liberada por: MELISSA PRADE HEMESATH			Data: 15/08/2012
Data de emissão: 31/05/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: Prorrogado

Encaminhado para a Prorrogação de Documento

Aprovado por: MELISSA PRADE HEMESATH			Data Prorrogação: 27/08/2014
Data de emissão: 31/05/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: Prorrogado

Encaminhado para a Prorrogação de Documento

Solicitante: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Solicitação: 26/10/2016
Aprovado por: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Prorrogação: 31/12/2018
Data de emissão: 31/05/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: Prorrogado

Encaminhado para a Prorrogação de Documento

Solicitante: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Solicitação: 31/12/2018
Aprovado por: JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF			Data Prorrogação: 31/12/2018
Data de emissão: 31/05/2012	Número da revisão: 0	Data da última revisão: Não aplicável	Validade: 31/12/2019