





Profilaxia de Infecções Fúngicas em Pacientes Transplantados: O que Mudou nos Últimos Anos?

Mariana Araujo Mendes Silva^{1*} , Fernando Callera¹ , Mariella Vieira Pereira Leão¹ 

1. Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos  – São José dos Campos/SP – Brasil.

*Autora correspondente: mendes.marianaaraujo@gmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Jun. 29, 2022

Aceito: Jan. 03, 2023

Como citar: Silva MAM, Callera F, Leão MVP. Profilaxia de Infecções Fúngicas em Pacientes Transplantados: O que Mudou nos Últimos Anos? BJT. 2023.26 (01):e0523. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.475_PORT

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho objetivou revisar as infecções fúngicas invasivas (IFIs) e as profilaxias antifúngicas utilizadas nos últimos 20 anos em pacientes transplantados, de forma a identificar as mudanças ocorridas nesse período e discutir as condutas mais atuais. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática em que se utilizou a base de dados PubMed, na qual foram selecionados artigos científicos dos últimos 20 anos, abrangendo ensaios clínicos, ensaios controlados randomizados, revisões sistemáticas da literatura e metanálises. **Resultados:** De acordo com o presente estudo, o posaconazol e o voriconazol parecem ser as drogas antifúngicas de escolha na profilaxia de IFI em transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Entretanto, como não há disponibilidade do posaconazol no sistema público de saúde do Brasil, a opção mais viável continua sendo o voriconazol. Com relação à profilaxia de IFI em transplante de órgãos sólidos (TOS), observou-se que existem variações em função do órgão-alvo transplantado, sendo que no transplante renal (TR) nem há evidência da sua necessidade. Apesar dos azóis também serem os mais utilizados e trazerem benefícios evidentes nos transplantes de fígado (TF) e de pulmão (TP), alguns estudos atuais têm colocado as equinocandinas no mesmo patamar, encorajando mais seu uso para prevenção de IFI nesses pacientes. **Conclusão:** Uma vez que nos últimos 5 anos existe grande escassez de ensaios clínicos comparando diferentes profilaxias antifúngicas, novos estudos são necessários a fim de estabelecerem os protocolos mais adequados para cada condição e perfil de paciente transplantado.

Descritores: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas; Transplante de Órgãos; Profilaxia Pós-Exposição; Profilaxia Pré-Exposição; Transplante de Fígado; Transplante de Pulmão.

Prophylaxis of Fungal Infections in Transplant Patients: What has Changed in Recent Years?

ABSTRACT

Objective: The present work aimed to review the invasive fungal infections (IFIs) and antifungal prophylaxis used in the last 20 years in transplant patients to identify the changes that occurred in this period and discuss the most current conducts. **Methods:** This is a systematic review in which the PubMed database was used, in which scientific articles from the last 20 years were selected, covering clinical trials, randomized controlled trials, systematic reviews of the literature and meta-analyses. **Results:** According to the present study, posaconazole and voriconazole are the antifungal drugs of choice for IFI prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, as posaconazole is not available in the public health system in Brazil, the most viable option remains voriconazole. Regarding IFI prophylaxis in solid organ transplantation (SOT), it was observed that there are variations depending on the transplanted target organ, and there is no evidence of its need in kidney transplantation. Although azoles are also the most used and bring clear benefits in liver and lung transplantation, some current studies have placed echinocandins on the same level, encouraging their use to prevent IFI in these patients. **Conclusion:** In the last five years, there has been a great shortage of clinical trials comparing different antifungal prophylaxis. New studies are needed to establish the most appropriate protocols for each condition and profile of the transplanted patient.

Descriptors: Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Organ Transplantation; Post-Exposure Prophylaxis; Pre-Exposure Prophylaxis; Liver Transplantation; Lung Transplantation.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que pacientes que receberam transplante de órgãos sólidos (TOS), transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou transplante de medula óssea podem desenvolver infecções fúngicas invasivas (IFIs), com alta mortalidade, prolongando os dias de internação e aumentando excessivamente os custos para os estabelecimentos de saúde.¹ A maioria dos receptores de transplante requer tratamento ao longo da vida com medicamentos imunossupressores potentes. Durante o pós-operatório imediato, a imunossupressão excessiva está associada a maior incidência dessas infecções.²

Neofyts et al. evidenciaram que a maioria das IFIs em pacientes receptores de TOS era causada por espécies de *Candida*, seguida por espécies de *Aspergillus*, espécies de *Cryptococcus* e outros fungos. A candidíase invasiva foi a IFI mais observada, exceto nos receptores de transplante pulmonares, nos quais a aspergilose invasiva foi a mais comum. Observou-se também que a lesão de órgãos, a neutropenia e a administração de corticosteroides foram preditores de óbito nesses pacientes.³

A incidência de IFI em pacientes que recebem transplante de TCTH também é significativa, sendo relatada em 5,4% a 16,0% dos casos, tendo a neutropenia prolongada e a imunossupressão como fatores contribuintes para o aumento do risco de doenças fúngicas nesses pacientes.⁴ As IFIs desenvolvidas por receptores de transplante de TCTH também incluem a aspergilose e a candidíase, seguidas por um menor número de scedosporiose e zigomicose.⁵

O tratamento de uma IFI estabelecida é frequentemente muito difícil, e os agentes antifúngicos mais eficazes têm toxicidade que limitam o tratamento. Nesse sentido, a profilaxia antimicrobiana poderia trazer benefícios tais como a redução da mortalidade e a diminuição dos custos com assistência médica.⁶ De acordo com Evans et al., as chances de mortalidade devido a IFIs são menores em pacientes que receberam profilaxia antifúngica em comparação àqueles que não receberam.⁷ Entretanto os protocolos de utilização de antimicrobianos variam amplamente entre as instituições de saúde, e os resultados dos estudos que suportam práticas específicas também variam.⁸

Uma vez que o alto índice de comorbidade em pacientes com transplante eleva o risco de desenvolvimento de IFI, podendo indicar a necessidade de profilaxia antifúngica ativa em pacientes de alto risco,⁹ propõe-se, neste estudo, revisar as IFIs e as diferentes profilaxias antifúngicas propostas nos últimos 20 anos, tanto para os pacientes submetidos ao TCTH quanto ao TOS, enfatizando as mudanças ocorridas nesse período e as condutas mais atualizadas.

MÉTODOS

Utilizou-se a base de dados PubMed, na qual foram selecionados artigos científicos dos últimos 20 anos, abrangendo ensaios clínicos, ensaios controlados randomizados, revisões sistemáticas da literatura e metanálises. As palavras chaves utilizadas foram: “Invasive Fungal Infections”, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation”, “Organ Transplantation”, “Post-Exposure Prophylaxis”, “Pre-Exposure Prophylaxis”, “Liver Transplant” e “Lung Transplantation”. Inicialmente foram encontrados 879 trabalhos, dos quais 822 foram excluídos devido à incompatibilidade com o objetivo do estudo.

REVISÃO E RESULTADOS

Infecções Fúngicas Invasivas

As IFIs são infecções muito graves associadas a altas taxas de mortalidade, apesar da disponibilidade de novas classes de agentes antifúngicos.¹⁰ Os fungos mais frequentemente apresentados como agentes etiológicos das IFIs incluem os gêneros *Aspergillus* e *Candida*.¹¹

Espécies do gênero *Aspergillus* são fungos filamentosos saprófitos comumente encontrados no solo de regiões de clima subtropical. A inalação de esporos assexuados produzidos por *Aspergillus* causam um grupo de doenças coletivamente denominadas de aspergilose.¹²

Aspergillus fumigatus e outros fungos filamentosos crescem como redes de hifas filamentosas que possuem características de um biofilme microbiano clássico. O crescimento do biofilme de *A. fumigatus* ocorre *in vivo* nos locais de infecção, contribuindo para o aumento da resistência a drogas antifúngicas contemporâneas.¹³ Embora avanços significativos tenham sido feitos no diagnóstico dessa doença, ainda é difícil obter uma confirmação micológica da infecção.¹⁴

Já o gênero *Candida* é causa da candidíase invasiva, muito evidenciada no contexto das IFIs, e uma importante causa de complicações e morte em pacientes hospitalizados.¹⁵ A espécie de maior destaque desse gênero é *Candida albicans*, um fungo comensal dimórfico que coloniza a mucosa vaginal e oral de indivíduos saudáveis, podendo se tornar um patógeno quando o equilíbrio entre o fungo, a mucosa e os mecanismos de defesa do hospedeiro é interrompido. O potencial patogênico de *Candida* depende da sua capacidade de aderir e de produzir biofilmes em superfícies abióticas e vivas. As células em biofilmes são muito menos suscetíveis às defesas do hospedeiro e à ação dos antimicrobianos.¹⁶

As IFIs são normalmente de difícil diagnóstico, especialmente em pacientes críticos, e são responsáveis por considerável morbidade em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles com malignidades hematológicas ou receptores de órgãos sólidos ou transplantes de células hematopoiéticas.^{17,18} O diagnóstico definitivo da infecção fúngica é possível somente após exame histopatológico ou cultura do agente etiológico, e o tratamento ainda é desafiador, pois se deve assumir que o agente isolado em cultura é o real patógeno da infecção.¹⁹

As opções de tratamento antifúngico para a maioria das IFIs incluem formulações de anfotericina B, equinocandinas e agentes antifúngicos triazólicos, embora cada um possa estar associado a limitações que incluem a resistência dos patógenos e a intolerabilidade do paciente.¹⁸ Drogas tais como a anfotericina B, em suas diferentes formulações: complexo lipídico, desoxicolato e lipossomal estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a primeira em suspensão injetável e as seguintes em pó para solução injetável. O fluconazol também está disponível em cápsulas, suspensão oral e solução injetável; o itraconazol, apenas em solução oral ou cápsula; e o voriconazol apenas para uso hospitalar. Já o posaconazol não é citado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (RENAME). A micafungina e a caspofungina (ambas pertencentes ao grupo das equinocandinas) também não são citadas no RENAME, contudo a anidulafungina foi incorporada ao SUS recentemente, e seu uso é reservado para pacientes portadores de candidemia e outras formas de candidíase invasiva.^{20,21}

Profilaxia de IFI em TCTH

O TCTH é um dos possíveis tratamentos estabelecidos não apenas para pacientes com malignidades hematológicas, mas também para aqueles portadores de distúrbios congênitos e adquiridos do sistema hematopoiético.²² Quanto ao perfil do paciente, um estudo reuniu pacientes desde os 3 até os 64 anos de idade, sendo que todos tinham indicação para TCTH, ou seja, o perfil de pacientes submetidos a esse tipo de procedimento é variável.²³

O desenvolvimento de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) grave e/ou refratária a esteroides continua sendo uma limitação significativa para o sucesso do TCTH.²⁴ Essa condição é resultado de mecanismos complexos e dinâmicos que podem se iniciar com uma inflamação precoce devido à lesão tecidual.²⁵

A DECH é considerada o principal fator de risco para aspergilose invasiva após o TCTH,²⁶ com alta mortalidade em hospedeiros imunocomprometidos, além de ser a principal causa de morbidade e mortalidade tardia pós-TCTH.²⁷

Ullmann et al., em um estudo randomizado e duplo-cego sobre profilaxia de IFI em pacientes com DECH, compararam o posaconazol oral com o fluconazol oral. A taxa de incidência de aspergilose invasiva foi de 2,3% nos pacientes que usaram posaconazol versus 7,0% naqueles que fizeram uso de fluconazol. No grupo posaconazol, o índice de mortalidade geral foi de 1% e o índice de eventos adversos de apenas 36%, enquanto no grupo fluconazol, a mortalidade geral foi de 3% e os eventos adversos ocorreram em 38%.²⁸ Ainda comparando esses mesmos dois medicamentos, Shen et al., por meio da análise de 234 pacientes, observaram que a incidência de IFI comprovada, provável ou possível foi de 9,4% e 22,2%, nos grupos posaconazol e fluconazol, respectivamente ($p = 0,0114$). Além disso, a taxa de falha clínica também foi menor no grupo posaconazol, porém sem significância estatística ($p = 0,168$).²⁹

Já um estudo dirigido por Marks et al. apresentou uma comparação entre o voriconazol e o itraconazol, o qual concluiu que o sucesso da profilaxia foi significativamente maior com voriconazol do que com itraconazol (48,7% vs. 33,2%), além de que a tolerância à profilaxia por 100 dias foi maior em pacientes que receberam o voriconazol (53,6% vs. 39,0%). Ainda, a necessidade do uso de outros antifúngicos sistêmicos foi maior no grupo de pacientes que utilizaram itraconazol (41,9% vs. 29,9%), levando os autores a sugerirem preferencialmente o voriconazol.³⁰

Ainda sobre o voriconazol, um estudo de Wingard et al. comparou-o ao fluconazol e obteve os seguintes resultados: menor taxa de IFIs (7,3% vs. 11,2%; $p = 0,12$), menos infecções por *Aspergillus* (9 vs. 17; $p = 0,09$) e necessidade de terapia antifúngica empírica menos frequente (24,1% vs. 30,2%, $p = 0,11$), apesar de as taxas de sobrevida livre de fungos terem sido muito semelhantes entre ambos (75% vs. 78%; $p = 0,49$).³¹ Um ensaio clínico randomizado conduzido por Hayashi et al., ao selecionar pacientes adultos submetidos a TCTH com DECH aguda de grau II a IV ou DECH crônica que requeriam tratamento com corticosteroides, mencionou maior taxa de sobrevida global de 3 anos com profilaxia com voriconazol do que de 3 anos com o itraconazol (67% vs. 49%).³²

A literatura traz não só medicamentos para a profilaxia de IFI em pacientes com TCTH como também medidas alternativas: uma pesquisa selecionou 206 pacientes para receberem fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, fator estimulador de colônias de granulócitos, ou uma combinação de ambos, por via subcutânea, 5 dias após o TCTH. Observou-se que o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos profilático foi associado a menor mortalidade relacionada ao TCTH em 100 dias e menor mortalidade relacionada à IFI em 600 dias.⁴

Sobre o uso das equinocandinas no TCTH, a micafungina demonstrou ser uma opção profilática viável em pacientes com neutropenia. Huang et al. conduziram um estudo multicêntrico, randomizado e aberto de fase III em que compararam a eficácia e segurança da micafungina com o itraconazol em pacientes com neutropenia submetidos à TCTH e demonstraram que esta obteve eficácia semelhante ao itraconazol.³³ Outro estudo, mais recente, avaliou retrospectivamente a eficácia da profilaxia oral com

itraconazol/voriconazol em conjunto com a micafungina intravenosa, em doses de 50, 100 ou 150 mg, e o resultado demonstrou que a micafungina foi eficaz e bem tolerada na prática clínica para profilaxia de IFI em pacientes com TCTH, além do que sua combinação ao itraconazol/fluconazol foi benéfica e sem efeitos adversos relatados. Ademais, em um estudo de 2019, a micafungina também se mostrou eficaz e segura para pacientes adultos submetidos a transplante de sangue do cordão umbilical.^{34,35}

O uso do complexo lipídico de anfotericina B também tem sido estudado no TCTH, entretanto de forma profilática em altas doses foi associado à nefrotoxicidade, que pôde ser agravada pelo uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos.³⁶

Alguns dos estudos que comparam opções de profilaxia em pacientes submetidos a TCTH podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos comparativos sobre as diferentes profilaxias antifúngicas em pacientes receptores e/ou candidatos ao transplante de células tronco hematopoiéticas.

Autores/ano	Tipo de estudo	Amostra	Profilaxia	Melhor resultado	Comentários
Ullmann et al. (2007) ²⁸	Randomizado duplo cego	600 pacientes	Posaconazol versus fluconazol	Posaconazol	Incidência de aspergilose invasiva: 2.3% versus 7.0%, mortalidade geral 1% versus 3% e índice de eventos adversos: 36% versus 38%.
Wingard et al. (2010) ³¹	Randomizado duplo cego	600 pacientes	Voriconazol versus fluconazol	Voriconazol	Apesar de a sobrevida livre de fungos em 6 meses e a sobrevida global não diferirem, o voriconazol obteve menor taxa de IFIs (7,3% vs. 11,2%; P = 0,12) e menos infecções por <i>Aspergillus</i> (9 vs. 17; P = 0,09).
Marks et al. (2011) ³⁰	Randomizado prospectivo	489 pacientes	Voriconazol versus itraconazol	Voriconazol	O voriconazol pode ser administrado por períodos significativamente mais longos, com menor necessidade de outros antifúngicos sistêmicos.
Huang et al. (2012) ³³	Randomizado aberto fase III	287 pacientes	Micafungina versus itraconazol	Micafungina	Taxa geral de sucesso do tratamento: 80% versus 73,5% e casos de toxicidade: 1 versus 29.
Chaftari et al. (2012) ³⁶	Randomizado prospectivo	46 pacientes	Posaconazol versus anfotericina B	Posaconazol	Incidência de IFI: 0% versus 5% e número médio de pacientes com efeitos adversos: 7 versus 8.
Shen et al. (2013) ²⁹	Multicêntrico randomizado	234 pacientes	Posaconazol versus fluconazol	Posaconazol	A incidência de IFI comprovada, provável ou possível foi de 9,4% (11/117) e 22,2% (26/117) (p = 0,0114). nos grupos posaconazol e fluconazol respectivamente.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Profilaxia de IFI em TOS

O TOS possui diversas finalidades a depender do tipo de órgão sólido transplantado. Pacientes receptores de TOS costumam apresentar diversos sintomas complexos relacionados à doença subjacente e à imunossupressão crônica, e esses fatores certamente diminuem sua qualidade de vida.³⁷

Sobre o perfil do paciente receptor de TOS, a faixa etária parece variar entre crianças e adultos, e a presença de neoplasias malignas apresenta-se como uma condição frequente pré-transplante, associada a aumento da mortalidade.³⁸

Os agentes mais comuns de infecções fúngicas em pacientes receptores de TOS incluem: *Candida*, espécies de *Aspergillus*, espécies de *Cryptococcus* entre outros.³

Dependendo do tipo de órgão transplantado, a prevalência desses agentes pode mudar. Nos casos de pacientes receptores de transplante renal (TR), as complicações mais comuns são por aspergilose, criptococose, histoplasmose, blastomicose e coccidioidomicose consecutivamente.^{39,40} Já no transplante pulmonar (TP) a aspergilose, mais especificamente aquela causada por *A. fumigatus* é a infecção predominantemente mais comum,⁴¹ enquanto que no transplante de fígado (TF) as infecções por *Candida* apresentam maior prevalência.⁴²

No que tange a profilaxia antifúngica em receptores de TR, ainda não há literatura ou evidências suficientes sobre o tema, entretanto há conteúdo sobre o uso de drogas imunossupressoras nesses pacientes e sobre como minimizar a imunossupressão de forma a manter eficácia em prevenir a rejeição do órgão transplantado.⁴³ Num estudo prospectivo, multicêntrico, aberto, randomizado e controlado sobre tratamento de infecções fúngicas invasivas e não profilaxia, em pacientes com TR, demonstrou-se que a eficácia da micafungina foi semelhante à do voriconazol.⁴⁴

Em casos de pacientes receptores de transplante cardíaco (TC), apesar de a literatura relatar infecção fúngica nesses pacientes, há grande escassez de estudos que indiquem opções de agentes profiláticos.⁴⁵

No que diz respeito ao transplante de fígado (TF), um estudo aberto de 2015, evidenciou que a micafungina 100 mg não foi inferior ao tratamento padrão (fluconazol, anfotericina B lipossomal ou caspofungina) como profilaxia antifúngica em pacientes com alto risco de IFI. Os pacientes do estudo apresentaram perfis de eventos adversos e função hepática semelhantes, contudo o tratamento padrão apresentou, ainda que de forma muito semelhante, maior taxa de sucesso clínico: 99,3% versus 98,6%.⁴⁶

Winston et al. constataram que tanto a anidulafungina quanto o fluconazol são bem tolerados em receptores de TF, reservando-se o uso da anidulafungina em casos de pacientes com alto risco de aspergilose invasiva e em pacientes que receberam fluconazol antes do transplante.⁴⁷

Ademais, um trabalho mais recente de revisão gerido por Khalid et al. sugeriu que a eficácia do fluconazol era semelhante à da anfotericina lipossomal, porém que o fluconazol seria preferencial devido ao seu custo-benefício e perfil de segurança.⁴⁸ Ainda sobre o TF, uma pesquisa de Kang et al. mostrou que a micafungina poderia ser usada como alternativa ao fluconazol, não havendo diferença entre ambos em termos de presença de IFI, tempo para desenvolvimento de IFI, sobrevida livre de fungos e reações adversas. A pesquisa ainda verificou semelhantes taxas de sucesso clínico de 95,65% e 96,10%, nos grupos de micafungina e fluconazol, respectivamente.⁴⁹

No que se refere ao TP, Al Jishi et al., em um estudo de coorte retrospectivo de centro único, investigaram o uso da equinocandina e concluíram que se trata de um agente de segunda linha importante, ainda preterido pelo grupo dos azóis, já que pacientes receptores de transplante de TP que receberam profilaxia antifúngica com azóis não desenvolveram aspergilose invasiva disseminada, criptocócica ou infecções fúngicas endêmicas.^{50,51}

Os estudos comparativos mencionados neste subtópico sobre profilaxia de IFI em pacientes com TOS podem ser resumidos e visualizados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudos sobre infecções fúngicas invasivas em pacientes com transplante de órgãos sólidos submetidos a diferentes profilaxias ou tratamentos.

População estudada	Autores	Tipo de estudo	Amostra	Profilaxia	Resultado	Comentários
TR	Shang et al. (2012) ⁴⁴	Randomizado prospectivo	65 pacientes	Micafungina versus voriconazol (tratamento)	Resultados muito similares.	Incidência de infecção fúngica de um a três meses pós transplante: 83,6% (26/31) versus 85,3% (29/34).
TF	Winston et al. (2014) ⁴⁷	Randomizado duplo cego	200 pacientes	Anidulafungina versus fluconazol	Resultados muito similares	A anidulafungina pode ser benéfica se o paciente tiver risco aumentado de infecção por <i>Aspergillus</i> ou se receber fluconazol antes do transplante.
TF	Saliba et al. (2015) ⁴⁶	Aberto de não inferioridade	344 pacientes	Micafungina versus tratamento padrão (fluconazol, anfotericina B lipossomal ou caspofungina)	Tratamento padrão	Taxa de sucesso clínico: 99,3% versus 98,6%.
TF	Kang et al. (2020) ⁴⁹	Multicêntrico randomizado	172 pacientes	Micafungina versus fluconazol	Resultados muito similares	Os grupos de estudo não diferiram significativamente em termos de desfechos secundários de eficácia.
TP	Husain et al. (2006) ⁵²	Não randomizado, retrospectivo e sequencial	95 pacientes	Voriconazol versus profilaxia direcionada (itraconazol ± anfotericina inalatória)	Voriconazol	Melhor taxa de aspergilose invasiva em 1 ano. Taxa de mortalidade: 0,03/pessoa-ano versus 0,16/pessoa-ano.
TP	Al Jishi et al. (2018) ⁵⁰	Coorte retrospectivo	777 pacientes	Equinocandina e azóis	Azóis	Apesar de apresentarem menor perfil de eventos adversos, as equinocandinas ainda são consideradas agentes de segunda linha.

Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

De acordo com o presente estudo, o posaconazol e o voriconazol parecem ser as drogas antifúngicas de escolha na profilaxia de IFI em TCTH. Da mesma forma, Wang et al., em uma revisão sistemática e metanálise recente sobre 69 ensaios clínicos randomizados que relataram comparações de 12 tratamentos com um total de 14.789 pacientes, concluíram que o voriconazol seria a melhor opção para pacientes submetidos a TCTH, contrastando, dessa forma, com alguns estudos passados que davam preferência ao posaconazol.⁵³ De qualquer maneira, como não há disponibilidade do posaconazol no SUS, o voriconazol (disponível para uso hospitalar) é a opção viável no sistema público de saúde do Brasil.^{20,28,30-33,54} A micafungina também pode se apresentar como uma opção benéfica para profilaxia de IFIs em pacientes com TCTH, podendo ser usada em combinação com itraconazol ou fluconazol, e esse consenso não mudou na atualidade. Entretanto, como a micafungina ainda não está disponível no SUS, seu uso se restringe ao sistema privado de saúde.³³⁻³⁵

Com relação à profilaxia de IFI em TOS, observou-se que existem variações em função do órgão-alvo transplantado. No TR, não há literatura suficiente que evidencie a necessidade de profilaxia antifúngica.⁴³ A literatura aborda antifúngicos em TR quando

discute o tratamento de IFI em pacientes que desenvolvem a doença. Nesses casos é possível a utilização tanto da micafungina quanto do voriconazol, uma vez que estes possuem resultados clínicos semelhantes.⁴⁶

No TF, os azóis eram mais encontrados como melhor opção em estudos passados, enquanto que estudos mais atuais mostram uma eficácia semelhante das equinocandinas. Uma revisão sistemática e metanálise também concluiu não haver diferença entre equinocandinas e outros antifúngicos em termos de avanço contra IFIs. Destacam-se aqui a anidulafungina, a micafungina e o fluconazol como agentes de escolha, porém a micafungina não está disponível no SUS e a anidulafungina é restrita a portadores de candidemia e outras formas de candidíase invasiva. Assim, o fluconazol ainda parece ser a opção mais viável no sistema público.^{46-49,55}

No TP, tanto estudos recentes como estudos passados sugerem o uso de azóis como os agentes profiláticos. Da mesma forma, um estudo recente coloca os azóis como agentes antifúngicos de primeira linha em 80% dos casos, já as equinocandinas em aproximadamente 18,3% e a anfotericina B somente em 1,5%.^{50,51} Entretanto uma revisão sistemática e metanálise recente demonstrou que pacientes submetidos a TP em uso de voriconazol possuíam um risco aumentado de desenvolver carcinoma de células escamosas, sugerindo atenção com o uso desse agente em específico. Ademais, é evidente a necessidade de optar por medicamentos específicos de acordo com o paciente e os vários ensaios clínicos comparativos demonstram diferentes estratégias.^{52,55,56}

Estudos passados eram mais receosos com as equinocandinas (grupo no qual estão inseridos a micafungina, a anidulafungina e a caspofungina), devido à necessidade de administração parenteral diária e dos crescentes relatos de infecções disruptivas, diminuindo assim o entusiasmo pelo uso desses agentes. Giannella et al. reportaram que apesar das equinocandinas apresentarem baixa taxa de interações medicamentosas, a necessidade de administração parenteral diária era, de fato, um problema.⁵⁷ Entretanto estudos atuais colocam as equinocandinas e os azóis no mesmo patamar quando se refere aos benefícios, encorajando mais o seu uso para prevenção de IFI em pacientes transplantados. Já com relação à anfotericina lipossomal, apesar desse medicamento não alterar o sistema do citocromo P450, sua nefrotoxicidade foi e continua sendo uma grande preocupação.^{46-50,52}

Também é importante destacar que ainda não existe um consenso sobre a necessidade de profilaxia antifúngica em todos os pacientes transplantados. Vários programas não utilizam rotineiramente antifúngicos em perioperatório desses pacientes e um estudo demonstrou haver uma incidência de IFI semelhante na ausência de profilaxia.⁵² Assim, novos estudos, especificamente ensaios clínicos e ensaios controlados randomizados, são necessários para se estabelecer os protocolos mais adequados para cada condição e perfil de paciente. Percebe-se uma carência de dados atuais (considerando-se os últimos 5 anos) que discorram sobre o tema deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Silva MAM, Callera F e Leão MVP; **Concepção e desenho:** Silva MAM e Leão MVP; **Análise e interpretação dos dados:** Silva MAM, Callera F e Leão MVP; **Redação do artigo:** Silva MAM, Callera F e Leão MVP; **Revisão crítica:** Silva MAM, Callera F e Leão MVP; **Aprovação final:** Silva MAM, Callera F e Leão MVP.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados/analísados no presente artigo.

FINANCIAMENTO

Não aplicável.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a bibliotecária Denise Serrano por nos auxiliar tecnicamente na preparação das referências e tabelas.

REFERÊNCIAS

1. Menzin J, Meyers JL, Friedman M, Korn JR, Perfect JR, Langston AA, et al. The economic costs to United States hospitals of invasive fungal infections in transplant patients. *Am J Infect Control*. 2011;39(4):e15-20. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2010.06.009>
2. Ravaoli M, Neri F, Lazzarotto T, Bertuzzo VR, Di Gioia P, Stacchini G, et al. Immunosuppression modifications based on an immune response assay: Results of a randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1625-32. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000650>
3. Neofytos D, Fishman J, Horn D, Anaissi E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(3):220-29. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x>
4. Wan L, Zhang Y, Lai Y, Jiang M, Song, Y Zhou J, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on prevention and treatment of invasive fungal disease in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: A prospective multicenter randomized phase IV trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):3999-4006. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.512>
5. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: Results of the VOSIFI study. *Haematologica*. 2010;95(10):1762-68. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.020073>
6. Mann PA, McNicholas PM, Chau AS, Patel R, Mendrick C, Ullmann AJ, et al. Impact of antifungal prophylaxis on colonization and azole susceptibility of *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5026-34. <https://doi.org/10.1128/AAC.01031-09>
7. Evans JD, Morris PJ, Knight SR. Antifungal prophylaxis in liver transplantation: A systematic review and network meta-analysis. *Am J Transplant*. 2014;14(12):2765-76. <https://doi.org/10.1111/ajt.12925>
8. Anesi JA, Blumberg EA, Abbo LM. Perioperative antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections in solid organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(1):21-34. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001848>
9. Busca A, Passera R, Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Dellacasa CM, et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and risk of developing invasive fungal infections after allografting. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(10):1304-10. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0161-1>
10. Delsing CE, Gresnigt MS, Leentjens J, Preijers F, Frager FA, Kox M, et al. Interferon gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: A case series. *BMC Infect Dis*. 2014;14:166. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-166>
11. Armstrong AE, Rossoff J, Hollemo D, Hong DK, Muller WJ, Chaudhury S. Cell-free DNA next-generation sequencing successfully detects infectious pathogens in pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients at risk for invasive fungal disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(7):e27734. <https://doi.org/10.1002/pbc.27734>
12. Rokas A, Mead ME, Steenwyk JL, Oberlies NH, Goldman GH. Evolving moldy murderers: *Aspergillus* section *Fumigati* as a model for studying the repeated evolution of fungal pathogenicity. *PLoS Pathog*. 2020;16(2):e1008315. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008315>
13. Morelli KA, Kerkaert JD, Cramer RA. *Aspergillus fumigatus* biofilms: Toward understanding how growth as a multicellular network increases antifungal resistance and disease progression. *PLoS Pathog*. 2021;17(8):e1009794. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009794>
14. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, Marchetti O, Maertens J, Johnson EM, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: A collaborative study of the mycoses study group (MSG 05) and the European organization for research and treatment of cancer Infectious diseases group. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):713-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu911>
15. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2472-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066906>
16. Ribeiro FC, Rossoni RD, Barros PP, Santos JD, Fugisaki LRO, Leão MPV, et al. Action mechanisms of probiotics on *Candida* spp. and candidiasis prevention: an update. *J Appl Microbiol*. 2020;129(2):175-85. <https://doi.org/10.1111/jam.14511>
17. De Vlieger G, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Derese I, Casaer MP, Debaveye Y, et al. The soluble mannose receptor (sMR/sCD206) in critically ill patients with invasive fungal infections, bacterial infections or non-infectious inflammation: A secondary analysis of the EPaNIC RCT. *Crit Care*. 2019; 23(1):270. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2549-8>
18. Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, Maher RM, Croos-Dabrera R, et al. Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. *Mycoses*. 2018;61(7):485-97. <https://doi.org/10.1111/myc.12777>
19. Badiie P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: Diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res*. 2014;139(2):195-204.
20. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [citado 2022 out 10]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf

21. Relatório para Sociedade. Informações sobre recomendações de incorporação de medicamentos e outras tecnologias do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [citado 2022 out 10]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/sociedade/20220801_ReSoc_345_Anidulafungina.pdf
22. Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, Burnette K, Shenep JL, Leung W, et al. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):94-101. <https://doi.org/10.1016%2Fj.bbmt.2012.08.012>
23. Cohen S, Roy J, Lachance S, Delisle JS, Marinier A, Busque L, et al. Hematopoietic stem cell transplantation using single UM171-expanded cord blood: A single-arm, phase 1-2 safety and feasibility study. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e134-45. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30202-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30202-9)
24. Hill GR, Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2020;136(4):418-28. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000952>
25. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021;2021(1):648-54. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000301>
26. Robin C, Cordonnier C, Sitbon K, Raus, N, Lortholar O, Maury S, et al. Mainly post-transplant factors are associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation: A study from the surveillance des aspergilloses invasives en France and Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):354-61. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.028>
27. Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014;28:80-94. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.07.007>
28. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Eng J Med.* 2007;356:335-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061098>
29. Shen Y, Huang XJ, Wang JX, Jin J, Hu JD, Yu K, et al. Posaconazole vs. fluconazole as invasive fungal infection prophylaxis in China: A multicenter, randomized, open-label study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(9):738-45. <https://doi.org/10.5414/CP201880>
30. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol.* 2011;155(3):318-27. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x>
31. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2010;116(24):5111-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-268151>
32. Hayashi Y, Kanda Y, Nakamae H, et al Voriconazole vs itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with GVHD: A randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(2):S91. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.12.117>
33. Huang X, Chen H, Han M, Zou P, Wu D, Lai Y, et al. Multicenter, randomized, open label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(10):1509-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.03.014>
34. Zhang H. Bridging antifungal prophylaxis with micafungin in hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective analysis. *Hematology.* 2021;26(1):670-74. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1959982>
35. Yasu T, Konuma T, Oiwa-Monna M, Mizusawa M, Isobe M, Kato S, et al. Efficacy and safety of micafungin in unrelated cord blood transplant recipients. *Ann Hematol.* 2019;98(11):2593-600. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03790-z>
36. Chaftari AM, Hachem RY, Ramos E, Kassis C, Campo M, Jiang Y, et al. Comparison of posaconazole versus weekly amphotericin B lipid complex for the prevention of invasive fungal infections in hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2012;94(3):302-8. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182577485>
37. Gross CR, Kreitzer MJ, Thomas W, Reilly-Spong M, Cramer-Bornemann M, Nyman JA, et al. Mindfulness-based stress reduction for solid organ transplant recipients: A randomized controlled trial. *Altern Ther Health Med.* 2010;16(5):30-8.
38. Acuna SA, Huang JW, Daly C, Shah PS, Kim SJ, Baxter NN. Outcomes of solid organ transplant recipients with preexisting malignancies in remission: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2017;101(3):471-81. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001192>
39. Imko-Walczuk BB, Prędoła A, Okuniewska A, Jaśkiewicz J, Zegarska B, Placek W, et al. Superficial fungal infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2738-42. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.09.051>
40. Parajuli S, Wick A, Pandeya S, Astor BC, Smith J, Djamaali A, et al. The feared five fungal infections in kidney transplant recipients: A single-center 20-year experience. *Clin Transplant.* 2018;32(7):e13289. <https://doi.org/10.1111/ctr.13289>
41. Chong PP, Kennedy CC, Hathcock MA, Kremers WK, Razonable RR. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients on long-term azole antifungal prophylaxis. *Clin Transplant.* 2015;29(4):311-8. <https://doi.org/10.1111/ctr.12516>
42. Sganga G, Pepe G, Cozza V, Nure E, Lirosi MC, Frongillo F, et al. Anidulafungin--a new therapeutic option for *Candida* infections in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(7):1982-5. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.06.029>

43. Bemelman FJ, de Maar EF, Press RR, van Kan HJ, ten Berge IJ, Homan van der Heide JJ, et al. Minimization of maintenance immunosuppression early after renal transplantation: An interim analysis. *Transplantation*. 2009;88(3):421-8. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181af1df6>
44. Shang W, Feng G, Sun R, Wang X, Liu W, Zhang S, et al. Comparison of micafungin and voriconazole in the treatment of invasive fungal infections in kidney transplant recipients. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(6):652-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2012.01362.x>
45. Mann S, Tobolowsky F, Purohit S, Henao-Martínez A, Bajrovic V, Ramanan P, et al. Cryptococcal pericarditis in a heart transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(6):e13366. <https://doi.org/10.1111/tid.13366>
46. Saliba F, Pascher A, Cointault O, Laterre PF, Cervera C, De Waele JJ, et al. Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2015;60(7):997-1006. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1128>
47. Winston DJ, Limaye AP, Pelletier S, Safdar N, Morri MI, Meneses K, et al. Randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in high-risk liver transplant recipients. *Am J Transp*. 2014;14(12):2758-64. <https://doi.org/10.1111/ajt.12963>
48. Khalid M, Neupane R, Anjum H, Surani S. Fungal infections following liver transplantation. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1653-62. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i11.1653>
49. Kang WH, Song GW, Lee SG, Suh KS, Lee KW, Yi NJ, et al. A multicenter, randomized, open-label study to compare micafungin with fluconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in living-donor liver transplant recipients. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(4):832-40. <https://doi.org/10.1007/s11605-019-04241-w>
50. Al Jishi Y, Rotstein C, Kumar D, Humar A, Singer LG, Keshavjee S, et al. Echinocandin use in lung transplant recipients. *Clin Transplant*. 2018;32(12):e13437. <https://doi.org/10.1111/ctr.13437>
51. Chong PP, Kennedy CC, Hathcock MA, Kremers WK, Razonable RR. Epidemiology of invasive fungal infections in lung transplant recipients on long-term azole antifungal prophylaxis. *Clin Transplant*. 2015;29(4):311-8. <https://doi.org/10.1111/ctr.12516>
52. Wang J, Zhou M, Xu JY, Zhou RF, Chen B, Wan Y. Comparison of antifungal prophylaxis drugs in patients with hematological disease or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2017652. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17652>
53. Gatti M, Rinaldi M, Ferraro G, Toschi A, Carocchia N, Arbizzani F, et al. Breakthrough invasive fungal infections in liver transplant recipients exposed to prophylaxis with echinocandins vs other antifungal agents: A systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64(11):1317-27. <https://doi.org/10.1111/myc.13362>
54. Husain S, Paterson DL, Studer S, Pilewski J, Crespo M, Zaltonis D, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transp*. 2006;6(12):3008-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2006.01548.x>
55. Shaikh SA, Zimmerman A, Nolan A, Cooper M, Abrams PL. The incidence of fungal infections in pancreas transplant recipients in the absence of systemic antifungal prophylaxis. *Clin Transplant*. 2019;33(10):e13691. <https://doi.org/10.1111/ctr.13691>
56. Tang H, Shi W, Song Y, Han J. Voriconazole exposure and risk of cutaneous squamous cell carcinoma among lung or hematopoietic cell transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):500-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.010>
57. Giannella M, Ercolani G, Cristini F, Morelli M, Bartoletti M, Bertuzzo V, et al. High dose weekly liposomal amphotericin B antifungal prophylaxis in patients undergoing liver transplantation: A prospective phase II trial. *Transplantation*. 2015;99(4):848-54. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000393>