

Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Luiz Felipe de Abreu Guimarães**

**Infecções Fúngicas Invasivas no Cenário Atual dos Transplantes de Fígado.  
Experiência de Um Centro do Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro

2025

Luiz Felipe de Abreu Guimarães

Infecções Fúngicas Invasivas no Cenário Atual dos Transplantes de Fígado.

Experiência de Um Centro do Rio de Janeiro

Texto apresentado para a defesa de tese no Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias).

Orientador:

Prof. Dr. Guilherme Santoro Lopes  
Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro  
2025

### CIP - Catalogação na Publicação

d963i de Abreu Guimarães, Luiz Felipe  
Infecções Fúngicas Invasivas no Cenário Atual dos  
Transplantes de Fígado. Experiência de Um Centro do  
Rio de Janeiro / Luiz Felipe de Abreu Guimarães. --  
Rio de Janeiro, 2026.  
134 f.

Orientador: Guilherme Santoro Lopes.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós  
Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias,  
2026.

1. Infecções Fúngicas Invasivas. 2. Candidíase  
invasiva. 3. Transplante de fígado. 4. Transplante  
hepático. 5. Profilaxia antifúngica. I. Santoro  
Lopes, Guilherme, orient. II. Título.

Infecções Fúngicas Invasivas no Cenário Atual dos Transplantes de Fígado.  
Experiência de Um Centro do Rio de Janeiro

Luiz Felipe de Abreu Guimarães

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Santoro Lopes

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias).

Aprovada por:

Presidente, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristina Barroso Hofer

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Aranha Nouer

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marcia Garnica

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Samanta Teixeira Basto

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Wanessa Trindade Clemente

Rio de Janeiro

Dezembro/2025

À minha filha Cecília, horizonte e futuro.

À Marcela, companheira de vida.

À minha irmã Maria Flávia, coragem e resiliência.

Aos meus pais, base de tudo.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes incluídos, razão fundamental deste trabalho, pela contribuição silenciosa e generosa para o avanço do conhecimento científico.

Ao Hospital Adventista Silvestre e aos seus trabalhadores, que tornaram possível o desenvolvimento desta pesquisa.

Às equipes clínica e cirúrgica do Programa de Transplante Hepático, pela excelência assistencial e pelo compromisso contínuo com o cuidado ao paciente transplantado.

Ao meu orientador e mestre, pelo rigor intelectual, pelas revisões impecáveis, pela confiança ao longo de todo o percurso e pelas contribuições essenciais a este campo do conhecimento.

Às componentes da banca examinadora, presença marcante ao longo de minha formação, pela leitura criteriosa, pelas contribuições qualificadas e pela disponibilidade em participar deste momento acadêmico.

Aos colegas da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pela convivência diária, pelo aprendizado contínuo e pelo apoio ao longo das diferentes etapas deste processo acadêmico.

À Universidade Federal do Rio de Janeiro, espaço fundamental na minha formação profissional e humana, onde me graduei em Medicina, me tornei infectologista, cursei mestrado e doutorado.

Ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

## RESUMO

DE ABREU GUIMARÃES, Luiz Felipe. Infecções Fúngicas Invasivas no Cenário Atual dos Transplantes de Fígado. Experiência de Um Centro do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2026. Tese de Doutorado em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2026.

**Introdução:** As infecções fúngicas invasivas (IFI) permanecem como importante causa de morbimortalidade após o transplante hepático (TH). Dados contemporâneos de centros brasileiros são escassos.

**Objetivos:** Descrever a incidência, etiologia e prognóstico das IFI em uma coorte nacional recente de receptores de TH. Analisar: (a) a associação entre IFI e mortalidade em um ano, (b) a adesão e poder discriminatório do protocolo institucional de profilaxia antifúngica e (c) fatores associados à ocorrência de IFI precoce (até 90 dias após TH) apesar do uso da profilaxia.

**Métodos:** Estudo de coorte retrospectiva incluindo receptores adultos de TH realizados entre 2015 e 2020 em um centro de transplante do Rio de Janeiro.

**Resultados:** Entre os 534 pacientes, 22 (4,1%) apresentaram IFI, com predomínio de candidíase (16 casos; 72,7%), seguida de criptococose (3 casos; 13,6%). A maioria dos episódios (n=16; 72,7%) ocorreu até 90 dias após TH. A IFI associou-se independentemente à mortalidade em um ano (*Hazard ratio* ajustado 3,07; p=0,004). A profilaxia antifúngica (predominantemente fluconazol) foi prescrita a 43,4% dos receptores, com adesão de 78,8% ao protocolo institucional. A incidência de IFI precoce por *Candida* spp. ou *Aspergillus* spp. foi de 5,8% entre os que receberam profilaxia e de 1,2% entre os demais (p=0,032). As IFI precoces nos 171 usuários de profilaxia foram causadas por *Candida* spp., sendo mais frequentes nos pacientes de cor preta (p=0,009) ou submetidos a reoperação (p=0,036).

**Conclusões:** Nesta coorte nacional recente, as IFI após TH foram infrequentes, mas tiveram impacto substancial sobre a mortalidade. O protocolo institucional de profilaxia mostrou-se efetivo em identificar receptores sob baixo risco, sem indicação de profilaxia. A frequência de IFI precoce em usuários da profilaxia foi significativamente maior nos pacientes de cor preta ou submetidos a reoperação.

Palavras-chave: Infecções Fúngicas Invasivas, candidíase invasiva, transplante de fígado, transplante hepático, profilaxia antifúngica

## ABSTRACT

DE ABREU GUIMARÃES, Luiz Felipe. Infecções Fúngicas Invasivas no Cenário Atual dos Transplantes de Fígado. Experiência de Um Centro do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2026. Tese de Doutorado em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias), Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, 2026.

**Introduction:** Invasive fungal infections (IFI) remain an important cause of morbidity and mortality after liver transplantation (LT). Contemporary data from Brazilian centers are scarce. **Objectives:** To describe the incidence, etiology, and prognosis of IFI in a recent national cohort of LT recipients. To analyze: (a) the association between IFI and one-year mortality, (b) adherence to and discriminatory performance of the institutional antifungal prophylaxis protocol, and (c) factors associated with the occurrence of early IFI (within 90 days post-LT) despite prophylaxis use.

**Methods:** Retrospective cohort study including adult LT recipients transplanted between 2015 and 2020 at a transplant center in Rio de Janeiro.

**Results:** Among 534 patients, 22 (4.1%) developed IFI, predominantly candidiasis (16 cases; 72.7%), followed by cryptococcosis (3 cases; 13.6%). Most of the episodes (n=16; 72.7%) occurred within 90 days after LT. IFI was independently associated with one-year mortality (adjusted hazard ratio 3.07; p=0.004). Antifungal prophylaxis (predominantly fluconazole) was prescribed to 43.4% of recipients, with 78.8% adherence to the institutional protocol. The incidence of early IFI due to *Candida* spp. or *Aspergillus* spp. was 5.8% among those who received prophylaxis, and 1.2% among those who did not (p=0.032). Early IFI in the 171 prophylaxis users were caused by *Candida* spp., being more frequent among black patients (p=0.009) or those undergoing reoperation (p=0.036).

**Conclusions:** In this recent national cohort, IFI after LT were infrequent but had a substantial impact on mortality. The institutional prophylaxis protocol proved effective in identifying recipients at low risk, with no indication for prophylaxis. The frequency of early IFI among prophylaxis users was significantly higher in black patients or those undergoing reoperation.

Key-words: Invasive Fungal Infections, invasive candidiasis, liver transplant, antifungal prophylaxis

## Lista de siglas e abreviaturas

ACLF	<i>Acute-on-chronic Liver Failure</i>
AF1	Antifúngico 1
AF2	Antifúngico 2
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMV	Citomegalovírus
EORTC/MSG	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group</i>
EUA	Estados Unidos da América
FLUCO	Fluconazol
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICS	Infecção de corrente sanguínea
IFI	Infecção fúngica invasiva
IFIp	Infecção fúngica invasiva precoce
IIQ	Intervalo interquartis
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MICA	Micafungina
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
PJP	<i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>
RC	Razão de chances
RR	Risco relativo
SNC	Sistema nervoso central
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TH	Transplante hepático
TOS	Transplante de órgão sólido
TRANSNET	<i>Transplant-Associated Infections Surveillance Network</i>
TRS	Terapia renal substitutiva
Tx	Transplante
USD	Dólares dos Estados Unidos da América

UTI	Unidade de terapia intensiva
VORI	Voriconazol

## Lista de ilustrações e tabelas

Tabela 1: Fatores independentemente associados ao desenvolvimento de IFI em estudos publicados entre 1990 e 2019.....	30
Tabela 2: Fatores independentemente associados ao desenvolvimento de IFI em estudos publicados entre 2010 e 2019.....	31
Tabela 3: Eficácia dos agentes antifúngicos na prevenção de IFI avaliada em revisão sistemática com meta-análise de 14 ensaios clínicos randomizados.....	34
Tabela 4: Características clínicas e demográficas de 534 pacientes submetidos a transplante hepático em um centro do Rio de Janeiro entre os anos de 2015 e 2020.....	54
Tabela 5: Casos de infecção de corrente sanguínea oculta por <i>Candida</i> spp. em doadores falecidos.....	57
Tabela 6: Características clínicas e demográficas dos casos de infecção fúngica invasiva após transplante hepático.....	59
Figura 1: Representação gráfica da incidência acumulada de infecções fúngicas invasivas ao longo do tempo após o transplante hepático, pelo método de Kaplan-Meier.....	62
Figura 2: Número de transplantes hepáticos realizados por ano, no período de 2015 a 2020, e número de casos de infecções fúngicas invasivas precoces (IFIp), por ano de realização do transplante.....	63
Figura 3: Representação gráfica da comparação da probabilidade de sobrevida no primeiro ano após transplante hepático entre pacientes que desenvolveram (linha vermelha) ou não (linha azul) infecção fúngica invasiva.....	66
Tabela 7: Análise univariável da associação entre ocorrência de infecção fúngica invasiva (IFI) e demais covariáveis estudadas e a mortalidade em um ano em pacientes submetidos a transplante hepático em um centro do Rio de Janeiro entre 2015 e 2020.....	67
Tabela 8: Modelo final ajustado mostrando as variáveis associadas à mortalidade em um ano entre pacientes que receberam transplante hepático em um centro do Rio de Janeiro entre 2015 e 2020.....	69
Tabela 9: Comparação da incidência de infecções fúngicas invasivas precoces por <i>Candida</i> spp. e <i>Aspergillus</i> spp. entre subgrupos definidos pela indicação e uso da profilaxia.....	72
Tabela 10: Fatores associados à ocorrência de casos precoces de infecção fúngica invasiva (IFIp) em pacientes que receberam profilaxia antifúngica.....	74
Tabela 11: Análise da associação entre a distribuição dos fatores de predição e escolha do medicamento usado para profilaxia antifúngica.....	76

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
2.1	Aspectos gerais de infecções e transplantes de órgãos.....	14
2.2	Impacto das infecções fúngicas invasivas após TOS.....	15
2.3	Risco de IFI em pacientes portadores de hepatopatias agudas e crônicas.....	17
2.4	Frequência, Etiologia e Prognóstico das IFI após TH.....	19
2.5	Distribuição temporal das IFI após TH.....	25
2.6	Fatores que Modulam a Epidemiologia das IFI em receptores de TH.....	27
2.7	Profilaxia antifúngica após TH.....	33
2.8	Práticas de profilaxia antifúngica em centros de TH.....	41
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>94</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>96</b>

## 1) Introdução

As infecções fúngicas invasivas (IFI) representam um problema significativo de saúde pública global. Estima-se que, anualmente, mais de 6,5 milhões de pessoas desenvolvem IFI potencialmente fatais, resultando em aproximadamente 3,75 milhões de óbitos por ano, dos quais cerca de 2,55 milhões são diretamente atribuíveis à infecção fúngica. As principais etiologias incluem aspergilose invasiva, candidíase invasiva, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, meningite criptocócica e histoplasmose disseminada, sobretudo em indivíduos com imunossupressão induzida por medicamentos ou associada a doenças de base. A elevada letalidade observada é atribuída, em grande parte, ao diagnóstico tardio e às limitações no acesso a testes diagnósticos e a terapias antifúngicas adequadas, somados à subnotificação dos casos (Denning, 2024).

O uso progressivamente maior de imunossupressores, o surgimento do HIV e o aumento progressivo da complexidade de tratamentos médicos levaram a aumento dramático na incidência de IFI e, ainda, ao reconhecimento de um número maior de fungos potencialmente capazes de causar doença invasiva (Denning, 2024; Giacomazzi et al., 2016). Contribuem, ainda, para o aumento do impacto das IFI, os avanços na assistência em saúde e no suporte avançado de vida, que vêm prolongando a sobrevivência de pacientes suscetíveis a essas infecções, incluindo população crescente de pacientes sob cuidados intensivos (Duke et al., 2014; Wallace et al., 2015).

Neste cenário de crescente incidência e diversidade de agentes fúngicos patogênicos, torna-se essencial identificar grupos populacionais particularmente vulneráveis às IFI. Dentre a população de pacientes imunossuprimidos sob risco aumentado de IFI, destacam-se os receptores de transplantes de órgãos sólidos (TOS). Trata-se de um grupo a cada dia mais numeroso, com características e manejo mais complexos, à medida que as indicações do procedimento se ampliam e um número maior de pacientes têm acesso a essa modalidade de tratamento. O Brasil possui o maior programa público de transplantes do mundo: entre 2014 e 2024 foram realizados 83.881 transplantes no país. Em números absolutos, o país é o quarto país com maior número anual de transplantes renais e hepáticos (Garcia; Ferreira; Fernandes, 2024).

A era dos TOS, na prática clínica, iniciou-se em 1954, com os primeiros relatos de procedimentos bem sucedidos, envolvendo transplante de rim entre gêmeos idênticos (Murray, 1992). A partir da década de 1960, com a introdução dos primeiros

medicamentos imunossupressores (corticosteroides e azatioprina), viabilizou-se a utilização de órgãos de doadores não geneticamente idênticos (Erlík et al., 1967; Stickel et al., 1965; Zenker et al., 1967; apud Stefoni et al., 2004). A partir do início da década de 1980, surge um divisor de águas na história dos transplantes, com a introdução da ciclosporina, possibilitando um grande avanço no transplante cardíaco, hepático e pulmonar, até então limitados devido à sua maior complexidade quando comparados com o transplante renal (J. Stephen Dummer, 2009). Seu efeito imunossupressor, ao mesmo tempo potente e mais seletivo sobre linfócitos T, permitiu uma combinação de redução nos episódios de rejeição, menor número de eventos adversos relacionados ao tratamento imunossupressor e menor incidência de infecções no período pós-transplante, reduzindo substancialmente a morbidade e mortalidade associadas ao procedimento, com elevação significativa da sobrevida dos pacientes (Kahan, 1999).

As décadas seguintes testemunharam evolução contínua nos cuidados ao paciente transplantado, com o desenvolvimento de novas terapias imunossupressoras, melhorias na preservação do enxerto e importantes avanços nas técnicas cirúrgicas. Apesar dos enormes avanços ocorridos desde a realização do primeiro transplante, diversos desafios no manejo dos pacientes transplantados persistem. Entre as principais dificuldades enfrentadas, destacam-se a preservação da função do enxerto e a prevenção e o tratamento de eventuais complicações infecciosas no período pós-transplante. Essas questões estão intimamente relacionadas, na medida em que a função do enxerto é garantida principalmente às custas da imunossupressão farmacológica do receptor e é, justamente, a intensidade dessa imunossupressão que representa um dos mais importantes fatores associados ao aumento do risco infeccioso.

O primeiro transplante hepático em humanos, de que se tem registro, foi realizado por Thomas E. Starzl em 1963, nos Estados Unidos da América (EUA). Embora os primeiros anos tenham sido caracterizados por alta mortalidade e desafios técnicos significativos, incluindo dificuldades relacionadas à seleção de doadores, manejo perioperatório e imunossupressão, o procedimento de Starzl é amplamente reconhecido na literatura médica como o marco inicial do transplante hepático em humanos, e desde então a técnica evoluiu consideravelmente, de forma a se tornar a terapia de eleição para hepatopatias terminais e para algumas neoplasias primárias do fígado (Song et al., 2014).

## 2) Revisão de literatura

### 2.1) Aspectos gerais de infecções e transplantes de órgãos

Os transplantes de órgãos representam modalidade terapêutica preferencial para doenças orgânicas terminais, incluindo hepatopatias terminais. O transplante hepático (TH) representa, ainda, tratamento de escolha para insuficiência hepática aguda e neoplasias malignas primárias do fígado (Kulkarni; Gustot; Reddy, 2024; Lucey; Furuya; Foley, 2023; Singal et al., 2023). De acordo com dados divulgados pelo *Global Observatory on Donation and Transplantation*, vinculado à Organização Mundial da Saúde, foram realizados no mundo, somente em 2023, 172.409 transplantes de órgãos sólidos (TOS). Destes, 41.111 (23,8%) foram transplantes de fígado. No Brasil, foram realizados, em 2024, 9.422 transplantes, dos quais 26% foram TH (Garcia; Ferreira; Fernandes, 2024).

Nas últimas décadas, inúmeros avanços vêm ocorrendo nas técnicas cirúrgicas, na seleção de candidatos ao transplante, na preservação do enxerto e no manejo da imunossupressão, resultando em redução progressiva de complicações infecciosas no período pós-transplante e em aumento significativo na sobrevida observada após o procedimento (Fishman, 2007). A introdução de regimes imunossupressores mais específicos e menos tóxicos, como os inibidores de calcineurina e os agentes antiproliferativos, reduziu a intensidade da imunossupressão global, diminuindo a suscetibilidade a patógenos oportunistas (Kotton, 2013). A adoção de estratégias de profilaxia antimicrobiana baseadas em estratificação de risco, aliada ao uso racional de antimicrobianos e ao aprimoramento dos métodos diagnósticos, contribuiu para a prevenção de infecções graves e sua identificação mais precoce nessa população (Pappas et al., 2010a; Van Delden et al., 2020).

O risco de aquisição de infecção após TOS é resultado de complexa interação de fatores que incluem o grau de imunossupressão do receptor, o órgão transplantado, exposições ambientais antes e após o transplante, consequências de procedimentos invasivos a que o paciente é submetido e o tempo transcorrido após o transplante. Pacientes transplantados estão sob risco de desenvolver infecções a partir de organismos endógenos em estado de latência que podem ser reativados durante períodos de maior imunossupressão, assim como a partir de organismos adquiridos por via exógena após exposição a grandes inóculos ou germes particularmente virulentos, mesmo durante

períodos de menor imunossupressão. O doador também pode ser fonte de tecido colonizado por microrganismos e levar ao desenvolvimento de infecções (Fishman, 2017).

As infecções estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos a TH. O impacto das infecções é particularmente pronunciado no primeiro ano pós-transplante, período em que a imunossupressão é mais intensa, a exposição a cuidados hospitalares é obrigatória e algumas vezes prolongada, e os impactos do estado clínico do receptor antes da realização do transplante ainda são mais evidentes. A incidência cumulativa de infecções em receptores de TH varia de 32 a 45% nos primeiros 6 meses, com a maior parte dos episódios ocorrendo no primeiro mês (Gagliotti et al., 2018; Leibovici-Weissman et al., 2021). De acordo com um estudo que incluiu 95% dos TOS realizados na Suíça entre 2008 e 2014, 35% dos pacientes tiveram infecções clinicamente relevantes no primeiro mês após o transplante (Van Delden et al., 2020). Dados de grandes coortes sugerem que as infecções ocupam a liderança entre as causas de morte no primeiro ano após o TH, correspondendo a 28 a 35% das causas de morte nesse período (Daniel; Eickhoff; Lucey, 2017). Em uma coorte retrospectiva com seguimento mínimo de 15 anos, infecções foram responsáveis por 12% das mortes após TH, sendo a terceira causa mais comum, atrás de falência do enxerto e neoplasias (Jiménez-Romero et al., 2025).

Embora o maior impacto sobre morbidade e mortalidade relacionado a infecções nessa população decorra de doenças bacterianas, uma parcela expressiva das complicações infecciosas e mortes ocorridas após TOS decorrem de IFI. *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus neoformans* constituem os principais patógenos fúngicos observados em receptores de órgãos, embora outros fungos como *Histoplasma* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Fusarium* spp. e agentes causadores de mucormicose também estejam associados a risco de doença invasiva nesses pacientes (Hosseini-Moghaddam et al., 2019; Neofytos et al., 2010a; Pappas et al., 2010a; Silveira; Husain, 2007b; Van Delden et al., 2020).

## **2.2) Impacto das infecções fúngicas invasivas após TOS**

A maior parte das informações referentes ao risco de desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas (IFI) após TOS são provenientes de estudos retrospectivos e séries de casos, em sua maioria analisando a experiência de um único centro, com

utilização de diferentes definições de IFI, sendo observado impacto de doenças fúngicas bastante variável entre os estudos. Em 2010, foi publicado estudo de vigilância prospectivo conduzido em 15 centros de transplante dos EUA incluídos na Rede de Vigilância de Infecções Relacionadas a Transplantes (TRANSNET), em que 16.459 pacientes submetidos a TOS entre 2001 e 2006 foram avaliados durante 12 meses. É esse trabalho que fornece as evidências mais robustas no que diz respeito ao impacto das IFI após TOS. Observou-se incidência cumulativa em 12 meses de IFI de 3,1%, sendo o risco variável de acordo com o órgão transplantado: desde 1,3% em receptores de transplante renal até 11,6% em receptores de transplante de intestino delgado. O desenvolvimento de IFI se associou a elevada mortalidade, variável de acordo com a etiologia: a mortalidade em 12 meses após o diagnóstico de aspergilose invasiva foi de 41%, 39% para infecções por outros fungos filamentosos, 34% para candidíase invasiva e 27% para criptococose (Pappas et al., 2010b).

A associação entre aumento de mortalidade e desenvolvimento de IFI foi demonstrado em outras publicações. Em estudo observacional multicêntrico realizado em 17 centros de transplante dos EUA, entre os 375 episódios de IFI em receptores de TOS diagnosticados entre 2004 e 2007 e avaliáveis após 12 semanas, 111 (30%) haviam morrido (Neofytos et al., 2010c). Em outro estudo, este de base populacional realizado a partir de dados do sistema de saúde da região de Ontário, Canadá, foram analisados transplantes realizados entre 2002 e 2016: entre os 459 receptores de TOS que desenvolveram IFI, 34,3% haviam morrido no período de um ano após a cirurgia (Hosseini-Moghaddam et al., 2020).

Fatores que contribuem para a elevada mortalidade das IFI incluem, além da patogenicidade dos fungos envolvidos, redução da resposta inflamatória do hospedeiro imunossuprimido, diagnóstico tardio devido à frequente ausência dos achados clínicos e radiológicos classicamente descritos para as infecções em questão, progressão rápida da infecção fúngica em decorrência das alterações anatômicas promovidas pelo transplante, dificuldade de reconhecimento dos pacientes sob maior risco e carência de ferramentas que permitam diagnóstico precoce das infecções. Contribui para a alta mortalidade a ausência de grandes ensaios clínicos que avaliem as melhores estratégias de manejo das IFI, havendo significativa variabilidade no manejo clínico em diferentes centros de transplante e falta de consenso sobre diversos aspectos do diagnóstico, tratamento e prevenção das IFI (Gavaldà et al., 2014a).

Os medicamentos antifúngicos disponíveis apresentam espectro de ação limitado e podem acarretar efeitos adversos com frequência, por vezes graves, o que pode reduzir a efetividade do tratamento. Tornam-se progressivamente mais frequentes infecções por patógenos resistentes aos medicamentos utilizados, particularmente fungos emergentes e espécies de *Candida não-albicans* (Huprikar; Shoham; The AST Infectious Diseases Community of Practice, 2013; Pfaller; Jones; Castanheira, 2014; Shigemura et al., 2014; Zhang et al., 2015). A interação farmacológica entre antifúngicos e imunossupressores é frequente e pode levar a flutuações nas concentrações terapêuticas dos medicamentos, influenciando negativamente o delicado balanço entre imunidade e risco de infecção. O custo dos medicamentos pode ser elevado e o tratamento dessas infecções frequentemente demanda internação dos pacientes em unidades de terapia intensiva, com elevação ainda maior dos custos. Estudo de coorte retrospectivo que analisou 9.896 pacientes submetidos a TOS e 4.661 pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) entre 2003 e 2004 concluiu que os pacientes que apresentaram IFI tiveram, em média, tempo adicional de internação de 19 dias e um custo adicional de USD 55.400 por paciente (Menzin et al., 2011).

### **2.3) Risco de IFI em pacientes portadores de hepatopatias agudas e crônicas**

Candidatos a TH, seja em contexto de hepatopatia crônica ou de insuficiência hepática aguda, apresentam risco aumento de IFI, em comparação com a população geral (Lahmer et al., 2022). Os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos no aumento de risco de IFI neste grupo de pacientes, que incluem disfunção imunológica relacionada à cirrose, deficiência dos componentes humoral e celular da imunidade adaptativa, inflamação sistêmica e exposição a corticosteroides e antimicrobianos em frequência aumentada, ainda estarão presentes no pós-operatório inicial de TH e podem influenciar a ocorrência de IFI precoces.

Pacientes com insuficiência hepática crônica apresentam disfunção imunológica multifatorial que inclui inflamação sistêmica crônica e imunodeficiência caracterizada por disfunção de monócitos e neutrófilos, com redução da capacidade fagocitária, redução da apresentação de antígenos, redução da função linfocitária, deficiência de complemento, redução da produção de anticorpos e imunoglobulina, que aumentam a suscetibilidade às IFIs (Albillos et al., 2022). Soma-se o risco relacionado ao uso

frequente de antimicrobianos e às consequentes alterações da microbiota intestinal (Bajaj et al., 2014, 2018; Solé et al., 2021; Xirouchakis et al., 2025).

Já no contexto da insuficiência hepática aguda, ocorre disfunção da imunidade inata e adaptativa. Destacam-se, no âmbito da imunidade inata, disfunção significativa dos macrófagos hepáticos e das células *Natural Killer* e, no âmbito da imunidade adaptativa, alterações profundas nos linfócitos T e B, incluindo hiperativação de linfócitos TCD8+, redução da função de linfócitos TCD4+ e disfunção de linfócitos B (Dąbrowska et al., 2024; Lopes et al., 2022). As principais IFI que acometem pacientes com hepatopatia são a candidíase invasiva e a aspergilose pulmonar invasiva, ambas associadas a elevadas taxas de morbidade e mortalidade (Lahmer et al., 2022). A prevalência relatada de IFI em pacientes com insuficiência hepática aguda ou cirrose avançada varia de 2,5% a 10%. Em pacientes com ACLF (*acute-on-chronic liver failure*), a frequência de IFI pode atingir 16% (Lahmer et al., 2022).

A candidíase invasiva apresenta-se sob a forma de fungemia em cerca de 70% dos casos em pacientes com comprometimento hepático, mas também pode ocorrer sob a forma de peritonite espontânea (Bassetti et al., 2017a). Até 9% dos pacientes com insuficiência hepática aguda e hepatite alcoólica grave podem desenvolver candidíase invasiva, com mortalidade associada de 35 a 70% (Bassetti et al., 2017a; Lahmer et al., 2022). Em pacientes com hepatopatia crônica, ocorre como infecção nosocomial, associada a fatores como antibioticoterapia prolongada, uso de cateteres vasculares centrais, nutrição parenteral, insuficiência renal e terapia renal substitutiva. Hemorragia digestiva precede até 18% dos episódios de candidemia (Bassetti et al., 2017b). Pacientes com ACLF apresentam risco particularmente aumentado (Bassetti et al., 2017a; Lahmer et al., 2022). Em estudo multicêntrico realizado em 14 hospitais europeus e que incluiu 241 episódios de candidíase invasiva em pacientes portadores de cirrose hepática (169 episódios de candidemia e 72 de candidíase intra-abdominal), a mortalidade em 30 dias foi de 35% (Bassetti et al., 2017a).

Aspergilose pulmonar invasiva acomete cerca de 5% dos pacientes com hepatopatia avançada, especialmente em pacientes com cirrose descompensada (Prattes et al., 2017; Verma et al., 2019). Um grupo de pacientes com risco particularmente aumentado é o de acometidos por hepatite alcoólica grave: em estudo prospectivo que avaliou 94 casos de hepatite alcoólica grave confirmados por biópsia, houve diagnóstico de aspergilose invasiva em 15 casos (16%), com letalidade de 100% (Gustot et al., 2014). Fatores de risco incluem maior gravidade da doença hepática (Child-Pugh C, MELD

elevado), necessidade de ventilação mecânica, terapia renal substitutiva e doença pulmonar obstrutiva crônica como comorbidade. A mortalidade associada é altíssima, atingindo 90–100% em alguns estudos (Lahmer et al., 2022).

A criptococose representa a segunda etiologia fúngica mais comum em pacientes com cirrose avançada. Entre os casos de criptococose observados em pacientes sem infecção pelo vírus HIV, 21 a 36% dos casos ocorrem em pacientes cirróticos (Chuang et al., 2008; Pappas et al., 2001). As manifestações incluem peritonite espontânea, meningite e pneumonia. A mortalidade pode atingir 81%, com mediana de sobrevida de apenas 6 dias (Lahmer et al., 2022; Singh et al., 2004, 2015a). Os mecanismos fisiopatogênicos que justificam essa associação não são completamente elucidados, mas incluem a disfunção imunológica associada à cirrose, com destaque para redução da atividade fagocítica e do comprometimento da capacidade de depuração hepática de leveduras circulantes (Albillos et al., 2022; Sun et al., 2019).

#### **2.4) Frequência, Etiologia e Prognóstico das IFI após TH**

Uma proporção expressiva dos casos de IFI observados em receptores de TOS ocorre em receptores de TH: em grandes séries que descreveram a epidemiologia de IFI entre receptores de TOS, 14% a 31% dos episódios de IFI ocorreram em receptores de TH (Hosseini-Moghaddam et al., 2020; Neofytos et al., 2010c; Pappas et al., 2010b; Van Delden et al., 2020). Especificamente em relação à candidíase invasiva, de 32% a 41% dos casos detectados após TOS acometem receptores de TH (Andes et al., 2016a; Neofytos et al., 2010c; Van Delden et al., 2020). A proporção de receptores de TH entre os receptores de TOS diagnosticados com aspergilose invasiva e criptococose é de 18% e 25%, respectivamente (Neofytos et al., 2010c; Pappas et al., 2010b).

A frequência de IFI em receptores de TH varia de 1% a 33%, nas séries publicadas entre 1990 e 2019 (Phoompoung et al., 2022). Fatores relacionados ao manejo do paciente transplantado, à estratégia de profilaxia antifúngica, aos critérios usados para definição de IFI e, sobretudo, ao momento de realização dos estudos influenciam expressivamente a frequência descrita (Andes et al., 2016a; Breilkopf et al., 2023a; Giannella et al., 2016; Karadag et al., 2021; Lavezzo et al., 2018; Lum et al., 2020; Nagao et al., 2016; Pappas et al., 2010b). No que se refere ao manejo clínico dos pacientes transplantados, devem-se destacar, como moduladores do risco de IFI, fatores como: as diferentes estratégias de

imunossupressão farmacológica e de profilaxia antifúngica; o estado clínico dos receptores na ocasião da realização do transplante; aspectos relacionados à evolução das técnicas cirúrgicas, em especial a redução expressiva dos tempos cirúrgicos, da necessidade de hemotransfusão e da frequência de complicações pós-operatórias; disponibilidade de recursos diagnósticos; a intensidade da exposição ambiental, seja nosocomial ou comunitária, aos fungos (que, para alguns patógenos apresenta importante variação geográfica, como é o caso dos fungos endêmicos), e, finalmente, as condições de vida da população - incluindo comorbidades associadas a determinantes sociais, encarceramento, uso de tabaco e maconha, migrações, residência em zonas de guerra e campos de refugiados, desnutrição, exposições ocupacionais, entre outras (Jenks et al., 2023). É importante enfatizar que tais fatores poderão variar entre os centros de transplante e de acordo com o período estudado.

Nos estudos disponíveis, em sua maioria oriundos de países de alta renda do hemisfério norte, as IFI mais prevalentes após TH são, em ordem decrescente, candidíase invasiva, aspergilose invasiva e criptococose. Outros fungos como *Histoplasma* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Fusarium* spp. e agentes causadores de mucormicose também são capazes de causar doença invasiva nesses pacientes, em menor frequência (Neofytos et al., 2010c; Pappas et al., 2010b). Verifica-se, no entanto, expressiva variação, nas séries que descreveram a epidemiologia de IFI em receptores de TH, na frequência de IFI descrita e na proporção de cada um dos agentes responsáveis por tais infecções.

Em séries anteriores a 1990, em período frequentemente referido como era anterior à implementação da escala MELD (*model for end-stage liver disease*), a frequência de IFI em receptores de TH chegava a alarmantes 42% (Kusne; Iwatsuki, 2010). A adoção de profilaxia antifúngica, habitualmente guiada por fatores de risco, somada aos avanços nas técnicas cirúrgicas, nas estratégias de imunossupressão e no manejo do paciente no perioperatório, contribuíram com redução importante na incidência de IFI (Andes et al., 2016b; Pappas et al., 2010b; Saliba et al., 2013c; Winston; Pakrasi; Busuttill, 1999). Embora se tenha verificado uma redução da incidência geral de IFI, em paralelo com a utilização de profilaxia antifúngica, na maior parte das vezes realizada com fluconazol, é importante destacar-se o crescimento observado na proporção de infecções invasivas por espécies de *Candida* não-*albicans*, sobretudo *Candida krusei*, *Candida glabrata* e *Candida tropicalis*, associadas a maior mortalidade (Andes et al., 2016b; Breitkopf et al., 2023a; Husain et al., 2003; Neofytos et al., 2010c; Raghuram et al., 2012). Esta associação pode ser exemplificada pelos resultados do estudo conduzido

por Andes e colaboradores (2016) que, analisando 635 episódios de candidíase invasiva em receptores de TOS, verificaram que a mortalidade em 90 dias foi de 31,4% para episódios causados por *Candida não-albicans*, em comparação com 22,6% por *Candida albicans*, diferença que foi estatisticamente significativa (Andes et al., 2016a). Fatores que poderiam justificar a maior mortalidade observada para espécies não-*albicans* incluem menor sensibilidade intrínseca ou adquirida a antifúngicos, em especial ao fluconazol, menores taxas de sucesso terapêutico e maior frequência de persistência da candidemia (Jung et al., 2020; Thompson III et al., 2024). Dados multicêntricos e populacionais recentes mostram que infecções por *C. tropicalis* e *C. glabrata*, além de infecções por múltiplas espécies de *Candida*, permanecem associadas a maior mortalidade, na comparação com *C. albicans*, mesmo com o uso de terapia inicial com equinocandinas (Stewart et al., 2025; Thompson III et al., 2024).

No trabalho que avaliou 15 centros da rede TRANSNET, 4.468 dos pacientes avaliados eram receptores de TH. Nessa população, verificou-se incidência cumulativa de IFI no primeiro ano após TH de 4,7%, com importante variação nas frequências observadas nos 15 centros estudados: 0 a 15,5%, de acordo com o centro avaliado. As etiologias predominantes em receptores de TH foram candidíase invasiva, aspergilose invasiva e criptococose, correspondendo a 68%, 11% e 6% dos casos de IFI, respectivamente (Pappas et al., 2010c). Entre episódios de candidíase invasiva observados em 261 receptores de TH da coorte, 47,9% foram causados por *Candida albicans* (Andes et al., 2016a).

Resultados semelhantes foram encontrados em outra avaliação prospectiva conduzida nos EUA, que incluiu episódios comprovados e prováveis de IFI em receptores de TOS de 17 centros de transplante no período de 2004 a 2007. Houve 127 episódios em receptores de TH, sendo 79% causados por espécies de *Candida* - 45% causados por *Candida albicans* e 41% por *Candida glabrata*. Espécies de *Aspergillus* corresponderam a 8% dos casos e espécies de *Cryptococcus* a 7% (Neofytos et al., 2010c).

Apesar dos avanços nos cuidados clínicos e cirúrgicos aos pacientes submetidos a TH e a utilização sistemática de profilaxia antifúngica, as IFI continuam acometendo proporção significativa de pacientes: a incidência de IFI nos estudos que avaliaram pacientes submetidos a TH após 2010 descrevem incidência de 1% a 10,8% (Campos-Varela et al., 2022; Carugati et al., 2024; Giannella et al., 2016; Kang et al., 2020; Lavezzo et al., 2014; Winston et al., 2014).

No relevante estudo que avaliou 95% dos receptores de TOS submetidos ao procedimento na Suíça entre 2008 e 2014 com tempo mínimo de seguimento de 12 meses, que incluiu 577 receptores de TH, observou-se que, entre 725 episódios de infecções clinicamente relevantes, houve 56 episódios de IFI, correspondendo a 8% do total de infecções. A incidência acumulada de IFI em receptores de TH foi de 9,7% em 12 meses ou 0,1 casos por 1000 pessoas-ano. Cinquenta e dois (93%) dos 56 episódios foram causados por espécies de *Candida*. Entre os casos de candidíase invasiva, houve identificação de *Candida albicans* em 37 (71%) e *Candida não-albicans* em 15 (29%) (Van Delden et al., 2020).

Impacto comparativamente menor das IFI foi detectado em estudo de coorte de base populacional que analisou a incidência e os desfechos de IFI ocorridas em receptores de TOS entre 2002 e 2016, a partir da base de dados do sistema de saúde universal de Ontário, Canadá. Entre 1.869 receptores de TH, foram identificados 64 episódios de IFI, afetando 3,4% da coorte. A probabilidade cumulativa de IFI em receptores de TH em 1 ano e 5 anos, foi de 1,8% e 2,9%, respectivamente. Não foram apresentados dados quanto à etiologia de IFI por modalidade de transplante realizado (Hosseini-Moghaddam et al., 2020).

O impacto substancialmente maior de candidíase invasiva, na comparação com aspergilose invasiva, não foi detectado em todas as séries publicadas. Em estudo sul-coreano publicado em 2019, 482 receptores adultos de TH submetidos ao procedimento entre 2009 e 2012 em três centros foram analisados. No período, 23 (4,8%) dos receptores apresentaram 24 episódios de IFI comprovadas ou prováveis, dos quais 50% foram causados por *Candida* spp. 29% por *Aspergillus* spp. (Kim et al., 2019). Duas séries provenientes do norte da Itália encontraram predomínio atípico de aspergilose invasiva como etiologia: entre 19 episódios de IFI detectadas entre 2010 e 2014 em coorte retrospectiva de hospital universitário de Bolonha, 12 (63%) foram causados por *Aspergillus* spp. e 7 (37%) por *Candida* spp. (Giannella et al., 2016); em coorte de centro universitário de Turim, 17 (94%) entre 18 casos de IFI detectados entre 2011 a 2015 foram causadas por fungos filamentosos, sendo 15 (83%) causados por *Aspergillus* spp. (Lavezzo et al., 2018).

Dados referentes a centros brasileiros ou latino-americanos são escassos. O maior entre os estudos que enfocaram essas populações avaliou a epidemiologia das IFI em 540 receptores submetidos a TH em hospital privado do município de São Paulo, entre os anos de 2002 e 2007, tendo observado que 7% dos pacientes desenvolveram algum episódio

de IFI. Entre os episódios de IFI, candidíase invasiva e aspergilose invasiva corresponderam, respectivamente, a 67% e 17% dos casos (Zicker et al., 2011). Os demais dados disponíveis sobre o tema em populações latino-americanas resultam de observações realizadas em séries relativamente pequenas de receptores de TH. Em estudo multicêntrico que avaliou a incidência de candidíase invasiva em receptores de TH submetidos ao procedimento entre 2011 e 2013 em 10 centros de transplante (entre os quais 9 eram europeus e 1 brasileiro), verificou-se incidência de 4,6% entre 65 receptores de TH de um hospital universitário de São Paulo (Bassetti et al., 2017c). Entre 94 pacientes submetidos a TH em um hospital universitário de Bogotá, Colômbia, entre 2004 e 2008, foram diagnosticados 7 episódios de IFI em um ano, correspondendo a incidência cumulativa de 7,5% em 12 meses. Casos de candidíase invasiva e aspergilose invasiva corresponderam, respectivamente, a 71% e 29% (Vera; Contreras; Guevara, 2011).

A ocorrência de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (PJP) teve sua incidência drasticamente reduzida após a instituição de profilaxia rotineira após transplante: enquanto em coortes anteriores à instituição de profilaxia sistemática, até 15% dos receptores de TOS desenvolviam PJP, séries mais recentes descrevem incidência de 3 a 6 casos por 1000 pacientes-ano (Andreasen et al., 2022; Min et al., 2023; Neofytos et al., 2018). O risco de pneumocistose durante o uso de profilaxia é considerada baixo na literatura, de forma geral (Andreasen et al., 2022; Hosseini-Moghaddam et al., 2019; Neofytos et al., 2018). Tal impressão é corroborada por um grande estudo realizado na Suíça, que incluiu dados de 95% dos pacientes transplantados naquele país entre 2008 e 2014: de 2.842 receptores, apenas 41 (1,4%) desenvolveram PJP. A frequência em receptores que não receberam profilaxia foi de 3,2%, comparada a 1,2%, com profilaxia ( $p=0,002$ ). A mediana de tempo transcorrido desde o transplante até o diagnóstico foi de 363 dias; 51% dos casos ocorreram no primeiro ano pós-transplante. O uso de profilaxia em receptores de TH foi restrito a situações de intensificação de imunossupressão: entre os 567 receptores de TH, foi administrada profilaxia em 43,5%, por mediana de 65 dias. Houve 4 casos de PJP em receptores de TH, sendo 3 (75%) em pacientes que haviam usado profilaxia, correspondendo a incidência de 0,006 por 1000 receptores-ano. Não houve casos de PJP durante o uso de profilaxia. A mortalidade entre pacientes que desenvolveram PJP foi de 14,6% em 1 ano (Neofytos et al., 2018).

O desenvolvimento de IFI após TH está associado com expressivo aumento de mortalidade. Analisando apenas as séries publicadas nos últimos 10 anos, a mortalidade descrita de pacientes submetidos a TH que desenvolveram qualquer IFI foi de 39 a 54%

(Breitkopf et al., 2023a; Hosseini-Moghaddam et al., 2019; Kim et al., 2019; Lum et al., 2020).

Todavia, o prognóstico varia conforme o agente causador da IFI. No caso da candidíase invasiva, o estudo da rede TRANSNET estimou que entre os 261 receptores de TH que desenvolveram esta IFI, a mortalidade associada foi de 31% (Andes et al., 2016a). Em estudo multicêntrico, reunindo 9 instituições europeias e uma brasileira, que avaliou características de 42 casos de candidíase invasiva diagnosticados entre 2011 e 2013, a mortalidade foi de 24% (Bassetti et al., 2017c). Em séries mais antigas, a mortalidade de receptores de TH com diagnóstico de candidíase invasiva chegava a 81% (Nieto-Rodriguez et al., 1996).

Em relação à aspergilose invasiva, uma revisão da literatura reunindo 116 casos descritos entre receptores de TH entre 1985 e 2013 observou mortalidade global de 66%. Assim como anteriormente mencionado para a candidíase invasiva, verificou-se maior probabilidade de sobrevivência para os casos diagnosticados em período mais recente. Na análise apenas dos 47 casos ocorridos entre 2005 e 2013, observou-se mortalidade de 49%. A probabilidade de óbito foi 2,5 vezes maior em caso de doença disseminada (Barchiesi et al., 2015). Envolvimento do sistema nervoso central (SNC) está associado a um aumento de 36 vezes na mortalidade (Melenotte et al., 2023).

A ocorrência de criptococose após TH também está associada a elevada mortalidade, como demonstrado em estudo de Singh e cols. (2007). Neste estudo internacional prospectivo multicêntrico que incluiu 111 casos de criptococose em receptores de TOS, sendo 25 casos em receptores de TH, a mortalidade em 90 dias foi de 14%. Quando estratificados por forma clínica de criptococose, observou-se mortalidade de 19% para pacientes com acometimento do SNC, 20,6% nos que tinham doença disseminada e 33% na presença de fungemia. Comparados a outros receptores de TOS, pacientes submetidos a TH apresentam maior risco de doença disseminada, o que também contribui para sua elevada mortalidade. O uso de inibidores de calcineurina mostrou-se fator de proteção em relação ao acometimento do SNC: verificou-se presença de meningoencefalite em 47% dos casos ocorridos em receptores em uso de inibidores de calcineurina, comparados a 90% dos pacientes com regimes de imunossupressão não contendo esta classe de medicamentos (Singh et al., 2007). Para fins de comparação, em revisão sistemática que descreveu a mortalidade em um ano de criptococose com acometimento de SNC em pacientes portadores de infecção pelo HIV, observou-se

mortalidade de 20 e 40%, respectivamente, para estudos realizados em países de alta renda e países de baixa e média renda (Pasquier et al., 2017).

A mortalidade relacionada a pneumocistose em receptores de TH varia de 0 a 37% nas coortes mais recentes (Andreasen et al., 2022; Min et al., 2023; Neofytos et al., 2018). Enquanto a mortalidade entre 27 receptores de TH diagnosticados entre 2009 e 2019 em centro sul-coreano foi de 37% (Min et al., 2023), não houve óbitos ou necessidade de ventilação mecânica ou admissão em terapia intensiva entre 7 casos de PJP diagnosticados em centro dinamarquês entre 2011 e 2019 (Andreasen et al., 2022). Os motivos para essa importante variação na mortalidade observada em tais coortes não são claros.

## **2.5) Distribuição temporal das IFI após TH**

O entendimento da distribuição temporal das IFI após TH é uma importante ferramenta para auxiliar na predição de risco e para guiar a implementação de medidas preventivas e a condução da investigação diagnóstica de quadros suspeitos de IFI. Embora as IFI possam ocorrer a qualquer momento do seguimento pós-transplante, é no período de 90 dias seguintes ao transplante que alcançam maior incidência (Neofytos et al., 2010c; Pappas et al., 2010c; Van Delden et al., 2020). Fatores relacionados ao próprio ato cirúrgico, características do manejo inicial do paciente, como necessidade de terapia renal substitutiva, permanência em terapia intensiva, necessidade de procedimentos invasivos adicionais, necessidade de maior intensidade de imunossupressão e maior frequência de tratamentos de rejeição nesse período (Fishman, 2007).

Nos primeiros 30 dias após o transplante, predominam os casos de candidíase invasiva, geralmente associados à translocação do trato gastrointestinal e, menos frequentemente, ao uso de cateteres venosos centrais (Liu et al., 2011; Neofytos et al., 2010c; Pappas et al., 2010c; Senoner et al., 2023; Van Delden et al., 2020). Entre o primeiro e o terceiro mês pós-transplante, a candidíase invasiva continua a representar parcela significativa dos casos, especialmente em pacientes com complicações cirúrgicas, terapia renal substitutiva e permanência prolongada sob necessidade de suporte intensivo. Nesse período intermediário, a aspergilose invasiva e a criptococose também passam a adquirir relevância clínica (Liu et al., 2011; Neofytos et al., 2018; Pappas et al., 2010c; Senoner et al., 2023). A partir do quarto mês, predominam os casos de aspergilose invasiva e criptococose, sendo também o período a partir do qual casos de micoses

endêmicas, com destaque para histoplasmose e coccidioidomicose, costumam surgir com maior frequência (Hogen; Dhanireddy, 2017; Khalid et al., 2021; Liu et al., 2011; Melenotte et al., 2023; Senoner et al., 2023; Silveira; Husain, 2007a)

Entre as possíveis origens de IFI de apresentação mais precoce no período pós-transplante, infecções transmitidas pelo doador são eventos raros, mas potencialmente graves, conforme descrito em relatos de casos e pequenas séries de casos. Os principais agentes fúngicos potencialmente transmissíveis por doação de órgãos incluem *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp. e *Histoplasma capsulatum* (Abad; Razonable, 2024; Cerutti et al., 2006; Ferreira et al., 2020; Sha et al., 2022). A transmissão pode ocorrer por infecção não reconhecida no doador, ou por contaminação dos órgãos doados, entre a captação e o implante. A criptococose é o exemplo mais bem documentado de transmissão de IFI a partir de doadores, com relatos de *clusters* de casos em múltiplos receptores do mesmo doador, incluindo um caso de transmissão para receptor de TH e dois receptores de transplante renal no Distrito Federal, Brasil (Ferreira et al., 2020; Marinelli et al., 2020; Sha et al., 2022). A ocorrência de candidíase invasiva transmitida pelo doador também é bem documentada, especialmente no contexto do TH, e pode resultar em importante morbidade (Bachelier, 2014; Cerutti et al., 2006; Levesque et al., 2015). Casos de contaminação do líquido de preservação por *Candida* spp. resultando em complicações graves são bem documentados, incluindo aneurisma de artéria hepática e peritonite, mas descrições de doadores com candidemia são escassas na literatura (Bachelier, 2014; Cerutti et al., 2006; Len et al., 2008; Levesque et al., 2015). A comunicação de casos suspeitos de transmissão a partir do doador aos outros centros de transplante que tenham realizado transplantes a partir do mesmo doador é essencial para identificação precoce e tratamento precoce dos demais receptores. A Sociedade Americana de Transplantes recomenda a coleta sistemática de hemoculturas de doadores falecidos no momento da captação, o que é corroborado pela Portaria que estabelece a Política Nacional de Doação e Transplantes e definir o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes no Brasil, atualizada em 01/09/2025 (Malinis et al. 2019; Brasil, 2025).

No que se refere à ocorrência de aspergilose invasiva em receptores de TH, a apresentação costuma ser mais precoce, na comparação com receptores de outros órgãos. Enquanto a mediana observada para receptores de outros TOS é de 100 dias após o transplante (Melenotte et al., 2023), em revisão de 116 casos ocorridos em receptores de TH publicados na literatura entre 1985 e 2013, a mediana de tempo transcorrido desde o

transplante até o diagnóstico foi de 25 dias (Barchiesi et al., 2015). Os fatores potencialmente associados à maior precocidade dos casos ocorridos em receptores de TH incluem a disfunção imunológica preexistente em hepatopatas e a gravidade do quadro clínico no pré-transplante – sobretudo na presença de insuficiência hepática aguda, hepatite alcoólica e insuficiência renal dialítica (Lahmer et al., 2022; Melenotte et al., 2023).

A criptococose após TOS é tipicamente uma infecção de ocorrência tardia, com mediana de 16 a 21 meses transcorridos desde o transplante (Husain; Wagener; Singh, 2001; Singh et al., 2007). Em receptores de TH, pode ocorrer apresentação mais precoce, com mediana de 8,8 meses transcorridos desde o transplante em 20 casos descritos em revisão publicada em 2001 (Husain; Wagener; Singh, 2001). A possibilidade de criptococose transmitida pelo doador deve ser considerada quando ocorre diagnóstico precoce, especialmente nos primeiros 30 dias após o procedimento ou se ocorre acometimento do enxerto ou infecção cirúrgica (Marinelli et al., 2020; Sha et al., 2022). Casos mais precoces podem decorrer, ainda, da presença de infecção não diagnosticada no pré-operatório, em pacientes cirróticos candidatos a transplante (Marinelli et al., 2020; Singh et al., 2004).

O momento de ocorrência de pneumocistose após TH é fortemente influenciado pela utilização de profilaxia. O risco da ocorrência de infecções de escape durante o uso de profilaxia é mínimo. Em receptores que não utilizam profilaxia, a maior parte dos casos concentra-se nos primeiros 6 meses após o transplante. Já os casos ocorridos em pacientes submetidos a profilaxia concentram-se no primeiro e no segundo ano pós-transplante (Andreasen et al., 2022; Hosseini-Moghaddam et al., 2019; Min et al., 2023; Neofytos et al., 2018).

## **2.6) Fatores que Modulam a Epidemiologia das IFI em receptores de TH**

Em virtude da variabilidade nos protocolos de profilaxia antifúngica adotados nos diferentes centros de transplante, a identificação de fatores associados ao desenvolvimento de IFI é fundamental para a implementação de estratégias profiláticas direcionadas aos receptores sob maior risco. O conhecimento desses fatores pode, ainda, auxiliar na investigação diagnóstica de pacientes com quadros clínicos suspeitos de infecção e na definição de terapia empírica precoce.

O risco de candidíase invasiva após TOS é maior nos receptores de transplante hepático, transplante pancreático e transplante multivisceral, em consequência da colonização do trato gastrointestinal (Neofytos et al., 2010c; Pappas et al., 2010c). Por serem parte da microbiota comensal, poderão atingir a cavidade peritoneal ou a corrente sanguínea, por translocação, no momento do transplante ou após, sobretudo em caso de ocorrência de complicações técnicas (Assimakopoulos et al., 2024; Kim, 2014). Fatores de risco específicos para a ocorrência de candidíase invasiva após TH incluem retransplante, reoperação, insuficiência renal com necessidade de terapia renal substitutiva, transfusão de 40 ou mais unidades de hemocomponentes celulares, colédoco-jejunoostomia e colonização perioperatória por *Candida* spp. (Aslam; Rotstein; The AST Infectious Disease Community of Practice, 2019; Eschenauer; Lam; Carver, 2009; Gavaldà et al., 2014b). Outros estudos identificaram MELD acima de 30, fistulas biliares, tempo cirúrgico prolongado e transplante de doador vivo como fatores de risco adicionais (Collins et al., 1994a; Eschenauer et al., 2015; Hadley et al., 1995; Saliba et al., 2013c). O maior risco observado em transplantes de doador vivo relaciona-se com a maior complexidade técnica cirúrgica, incluindo maior manipulação dos ductos biliares e maior superfície de anastomose, o que aumenta a incidência de complicações biliares, como fistulas e estenoses, além disso de maior frequência de reoperações e intervenções invasivas pós-transplante, como drenagens e revisões cirúrgicas (Ohkubo et al., 2012; Schreiber et al., 2025).

Existem outros fatores de risco para candidíase invasiva reconhecidos em outras populações de pacientes e que poderão estar presentes em receptores de TH tais como uso de antimicrobianos de amplo espectro, cateteres venosos centrais, diabetes, nutrição parenteral, internação prolongada em terapia intensiva, gravidade do paciente, uso de membrana de oxigenação extracorpórea, colonização por *Candida* spp. e cirurgia abdominal (Lau et al., 2015; Poissy et al., 2020; Thomas-Rüddel et al., 2022). A maior parte destes fatores, no entanto, não está incluída nos protocolos que norteiam a indicação de profilaxia antifúngica em receptores de TH.

Fatores de risco bem caracterizados para aspergilose invasiva após TH incluem infecção pelo citomegalovírus (CMV), necessidade de diálise pós-transplante e retransplante. Em um estudo europeu, infecção por CMV elevou o risco de AI em 100 dias após o transplante em seis vezes (Fortún et al., 2002). Retransplante está associado a elevação de até 30 vezes no risco de IA, enquanto insuficiência renal associa-se a aumento de até 25 vezes no risco (Fortún et al., 2002; Gavaldà et al., 2005). Outros fatores

de risco descritos incluem escore de MELD superior a 30, reoperações envolvendo as cavidades torácica ou abdominal e transplante por hepatite fulminante (Husain; Camargo, 2019; Melenotte et al., 2023).

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2022 consolidou evidências provenientes de 33 estudos observacionais, totalizando 7324 receptores de transplante hepático, com o objetivo de identificar preditores independentes para o desenvolvimento de IFI de forma geral, além da avaliação de preditores específicos para candidíase invasiva e aspergilose invasiva (Phoompoung et al., 2022).

As tabelas 1 e 2 descrevem, respectivamente, os fatores independentemente associados ao desenvolvimento de IFI em todo o período estudado e nos estudos recentes (publicados entre 2010 e 2019) (Phoompoung et al., 2022). A análise dos estudos mais recentes em separado permite identificar a influência da modificação da prevalência de diferentes fatores de risco, em decorrência dos progressos técnicos cirúrgicos e nos cuidados do paciente no pós-operatório, incluindo o manejo da imunossupressão.

**Tabela 1: Fatores independentemente associados ao desenvolvimento de IFI em estudos publicados entre 1990 e 2019 (Phoompoung et al., 2022)**

<b>Fator de Risco</b>	<b>Razão de chances (IC 95%)</b>
<b>Complicação vascular (doador vivo)</b>	8,49 (1,76–40,98)
<b>Insuficiência renal</b>	7,48 (1,93–28,99)
<b>Colonização fúngica prévia</b>	6,94 (3,98–12,10)
<b>Terapia renal substitutiva (TRS) pós-transplante</b>	5,52 (3,20–9,52)
<b>Infecção por CMV</b>	5,03 (3,16–7,99)
<b>Uso prévio de antibióticos</b>	4,91 (1,83–13,21)
<b>Retransplante</b>	4,47 (2,56–7,81)
<b>Infecção bacteriana prévia</b>	4,25 (3,00–6,03)
<b>Reoperação</b>	3,95 (2,77–5,64)
<b>Complicações biliares</b>	3,60 (1,79–7,24)
<b>Colédoco-jejunostomia</b>	3,07 (1,85–5,10)
<b>Transfusão maciça de sangue</b>	2,88 (1,91–4,34)
<b>MELD elevado pré-transplante</b>	2,23 (1,18–4,23)
<b>Tempo operatório prolongado</b>	1,24 (1,10–1,40)
<b>Profilaxia antifúngica (fator protetor)</b>	0,28 (0,11–0,69)

IC: intervalo de confiança, TRS: terapia renal substitutiva, CMV: citomegalovírus, MELD: model for end-stage liver disease

**Tabela 2: Fatores independentemente associados ao desenvolvimento de IFI em estudos publicados entre 2010 e 2019 (Phoompoung et al., 2022)**

<b>Fator de Risco</b>	<b>Razão de chances (IC 95%)</b>
<b>Colonização fúngica prévia</b>	9,19 (4,92–17,16)
<b>Reoperação</b>	5,45 (2,93–10,15)
<b>Infecção bacteriana prévia</b>	3,81 (2,13–6,83)
<b>Coledocojejunostomia</b>	3,55 (1,30–9,68)
<b>Terapia renal substitutiva pós-Tx</b>	3,26 (1,17–9,08)
<b>MELD elevado pré-Tx</b>	2,23 (1,18–4,23)
<b>Profilaxia antifúngica (fator protetor)</b>	0,32 (0,11–0,93)

IC: intervalo de confiança, Tx: transplante, MELD: model for end-stage liver disease

No mesmo estudo, foram descritos, ainda, fatores de risco independentemente associados à ocorrência de candidíase invasiva e de aspergilose invasiva. Uso prévio de antibióticos de amplo espectro no período prévio ao diagnóstico e episódios prévios de infecção bacteriana estiveram significativamente associados ao risco de candidíase invasiva, com razão de chances (RC) de 9,3 (IC 95%: 3,2–27,0) e 4,3 (IC 95%: 2,1–8,6), respectivamente. Já para a ocorrência de aspergilose invasiva, os fatores de risco independentes foram terapia renal substitutiva no pós-operatório (RC 9,2; IC 95%: 4,2–20,4), reoperação (RC 8,0; IC 95%: 2,9–21,7) e infecção por CMV (RC 6,2; IC 95%: 2,0–19,3).

Os fatores de risco identificados para a ocorrência de IFI — tanto na revisão sistemática geral quanto nas meta-análises específicas — refletem primordialmente condições predisponentes ao desenvolvimento de candidíase invasiva e aspergilose invasiva, as duas infecções IFI mais frequentes no período de maior incidência, que compreende os primeiros três meses do pós-operatório (Neofyts et al., 2010c; Pappas et al., 2010c; Van Delden et al., 2020). Fatores como colonização fúngica, uso prévio de antibióticos, infecções bacterianas, terapia renal substitutiva, reoperações e infecção por CMV têm impacto direto ou indireto sobre a integridade das barreiras mucosas, a microbiota e a resposta imune inata, mecanismos patogênicos centrais para essas duas infecções oportunistas. Assim, embora os fatores de risco tenham sido agrupados sob o termo genérico de IFI, sua aplicabilidade clínica se concentra majoritariamente na previsão e prevenção de candidíase e aspergilose.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* após TOS são linfocitopenia, idade superior a 65 anos, infecção por CMV e tratamentos para rejeição; o principal fator protetor é o uso de profilaxia medicamentosa (Andreasen et al., 2022; Hosseini-Moghaddam et al., 2019; Min et al., 2023; Neofyts et al., 2018). Em estudo caso-controle publicado em 2019, que incluiu 53 casos de pneumocistose ocorridos em receptores de TOS em centros de transplante canadenses entre 2010 e 2017, foram incluídos 15 casos em receptores de TH: os fatores independentemente associados à ocorrência de PJP foram rejeição do enxerto e infecção por CMV (Hosseini-Moghaddam et al., 2019). Em descrição de 27 casos de PJP diagnosticados em receptores de TH entre 2009 e 2019 em centro sul coreano, os fatores independentemente relacionados à ocorrência de PJP foram idade superior a 65 anos, infecção por CMV, pulsoterapia com corticosteroides, recorrência de carcinoma hepatocelular e linfocitopenia (Min et al., 2023)

## 2.7) Profilaxia antifúngica após TH

Considerando a elevada frequência e a morbidade e mortalidade associadas às IFI após TH, 88 a 93% dos centros utilizam alguma estratégia de profilaxia antifúngica sistêmica (Devauchelle et al., 2024; Singh et al., 2008; Vandecasteele et al., 2010a). As estratégias de profilaxia medicamentosa incluem o uso de profilaxia universal para todos os receptores de TH, independentemente da presença de fatores de risco ou a profilaxia guiada por fatores de risco (Devauchelle et al., 2024; Singh et al., 2008; Vandecasteele et al., 2010a). Ambas as estratégias têm como objetivo a redução da incidência de IFI no período pós-operatório inicial, em que o risco é maior. O uso de terapia preemptiva, que consiste na introdução de terapia antifúngica específica antes do surgimento de manifestações clínicas relacionadas a IFI, guiada por colonização fúngica ou por biomarcadores como a galactomanana e a (1,3)- $\beta$ -D-glucana, que se mostrou efetiva em receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas, carece de validação de eficácia e segurança em receptores de TH, não sendo, portanto, uma estratégia estabelecida de prevenção de IFI nessa população (Singh et al., 2015b).

A eficácia dos agentes antifúngicos na prevenção de IFI foi avaliada em revisão sistemática com meta-análise incluindo 14 ensaios clínicos randomizados (n = 1798) (Liu et al., 2022). A meta-análise demonstrou que a profilaxia antifúngica reduziu significativamente a incidência geral de IFI em comparação ao placebo (RR = 0,30; IC 95%: 0,18–0,52), com benefício particularmente observado na prevenção de IFI comprovadas (RR = 0,27; IC 95%: 0,14–0,53). Em relação à etiologia, observou-se redução significativa para *Candida* spp. (RR = 0,22; IC 95%: 0,10–0,47), mas não para *Aspergillus* spp. (RR = 0,63; IC 95%: 0,18–2,18). Não houve diferenças entre a eficácia de fluconazol, anfotericina B e equinocandinas. Os principais achados desta meta-análise estão sumarizados na tabela 3:

**Tabela 3: Eficácia dos agentes antifúngicos na prevenção de IFI avaliada em revisão sistemática com meta-análise de 14 ensaios clínicos randomizados (Liu et al., 2022)**

<b>Intervenção</b>	<b>Comparador</b>	<b>Desfecho Avaliado</b>	<b>Medida de Efeito (IC 95%)</b>
<b>Antifúngicos (geral)</b>	Placebo	IFI total	RR = 0,30 (0,18–0,52)
<b>Antifúngicos (geral)</b>	Placebo	IFI comprovada	RR = 0,27 (0,14–0,53)
<b>Antifúngicos (geral)</b>	Placebo	IFI por <i>Candida</i> spp.	RR = 0,22 (0,10–0,47)
<b>Antifúngicos (geral)</b>	Placebo	IFI por <i>Aspergillus</i> spp.	RR = 0,63 (0,18–2,18)
<b>Fluconazol vs outros antifúngicos</b>	Outros antifúngicos	IFI em receptores de TH de alto risco	RR = 0,86 (0,47–1,56)

IC: intervalo de confiança; IFI: infecção fúngica invasiva; RR: risco relativo; spp.: espécies; vs: versus; TH: transplante hepático

Outra revisão sistemática com meta-análise avaliou, além da eficácia da profilaxia antifúngica na prevenção de IFI em receptores de TH, o seu efeito sobre a mortalidade por IFI e a mortalidade global (Evans et al., 2014). O estudo incluiu 14 ensaios clínicos randomizados, com número total de pacientes analisados de 2.965, enquanto a revisão sistemática de Liu et al. (2022) incluiu três ensaios clínicos publicados após 2014. Ambas as análises demonstraram que a profilaxia antifúngica reduz significativamente a incidência IFI em receptores de TH, com razões de risco semelhantes: RR 0,30 (Liu et al.) e RC 0,37 (Evans et al.). A revisão de 2014, no entanto, não avaliou a eficácia específica na prevenção de aspergilose invasiva. Ambos os estudos demonstraram eficácia similar dos agentes antifúngicos avaliados, em comparação ao placebo, na prevenção de IFI. Além de corroborar o significativo efeito protetor da profilaxia antifúngica (com RC estimado em 0,37), a meta-análise de Evans et al. (2014) também evidenciou que a profilaxia antifúngica em receptores de transplante hepático reduz significativamente a mortalidade atribuída a IFI (RC 0,32; IC 95%: 0,10–0,83), embora sem impacto na mortalidade global (RC 0,87; IC 95%: 0,54–1,39).

Enquanto a eficácia da profilaxia antifúngica na redução de IFI em receptores de risco aumentado está bem documentada, o potencial benefício da profilaxia antifúngica em receptores sem fatores de risco para IFI é bastante limitado. Além disso, a profilaxia universal em receptores de baixo risco pode expor os indivíduos a efeitos adversos, como hepatotoxicidade, interações com imunossuppressores (especialmente inibidores de calcineurina), e ao risco crescente de seleção de espécies fúngicas resistentes.

A seguir revisamos os resultados de diferentes estudos que compararam os resultados obtidos com o uso de profilaxia universal ou guiada por fatores de risco.

Um estudo observacional conduzido em cinco centros de transplante dos EUA avaliou 200 pacientes submetidos a TH com até um fator de risco para IFI, incluindo anastomose colédoco-jejunal, retransplante, necessidade de transfusão de 40 ou mais unidades de hemocomponentes celulares durante a cirurgia ou necessidade de reabordagem cirúrgica por sangramento, reoperação, creatinina pré-operatória maior ou igual a 2 mg/dL ou colonização perioperatória por *Candida* spp.. A frequência de IFI na ausência de profilaxia sistêmica foi de 4% (Pappas et al., 2006). Este estudo foi pioneiro no sentido de fornecer evidências de que o uso sistemático de profilaxia antifúngica em receptores de menor risco pode não ser necessário e contribuiu para modificações na prática clínica.

Estudo observacional realizado em 12 centros espanhóis da rede RESITRA entre 2003 e 2005 avaliou o risco de IFI em receptores de baixo risco (ausência de anastomose colédoco-jejunal, insuficiência renal, transplante de urgência ou retransplante). Entre os centros participantes, três realizavam profilaxia universal e 9 realizavam profilaxia guiada por fatores de risco. Fluconazol, na posologia de 100 a 200 mg por dia, foi administrado a 26% dos 799 indivíduos incluídos no estudo, por tempo mínimo de sete dias. A frequência de IFI em pacientes que receberam profilaxia foi de 1,9%, comparada a 0,8% na ausência de profilaxia, sem diferença estatisticamente significativa ( $p=0,36$ ) (San-Juan et al., 2011).

Em uma descrição retrospectiva de uma série de 367 receptores de TH submetidos ao procedimento, entre 2008 e 2012, na Universidade de Pittsburgh, a incidência de IFI foi comparada entre os pacientes que receberam profilaxia universal e os que receberam profilaxia guiada pela presença de fatores de risco maiores (retransplante, terapia renal substitutiva, hepatite fulminante, reoperação abdominal ou torácica no primeiro mês). A profilaxia universal com voriconazol foi administrada a 237 pacientes, enquanto a profilaxia guiada por fatores de risco foi administrada a 145 pacientes (voriconazol em 54%, fluconazol em 8% e nenhuma profilaxia a 38%). A incidência de IFI foi de 4,2% nos pacientes que receberam profilaxia universal, comparada a 6,9% naqueles que receberam profilaxia direcionada ( $p=0,34$ ). Entre os pacientes que não receberam profilaxia, a incidência de IFI foi de 9%. Não houve diferenças significativas de mortalidade entre os grupos (Eschenauer et al., 2015).

Mais um estudo que reforçou a ausência de benefício da profilaxia antifúngica para receptores de TH de baixo risco para IFI foi realizado entre 2011 e 2015 em um centro de Turim, Itália, e avaliou coorte de 562 pacientes submetidos a TH. Foi usado protocolo de profilaxia com formulações lipídicas de anfotericina B, baseado em fatores de risco: com adesão de 94,1% ao protocolo, pacientes que apresentassem um ou mais entre 13 fatores de risco listados receberam profilaxia. A proporção de pacientes que receberam profilaxia foi de 51,4% e todos os casos de IFI descritos, em período de seguimento mínimo de um ano, ocorreram em pacientes que receberam profilaxia, correspondendo a incidência de IFI de 5,4% neste grupo (Lavezzo et al., 2018).

Em seu conjunto, os resultados destes estudos não sugerem benefício com a utilização de profilaxia antifúngica em receptores de TH com menor risco de desenvolvimento de IFI e, por isso, a utilização da estratégia universal de profilaxia não tem sido recomendada pelas principais diretrizes clínicas da área (Aslam; Rotstein; The

AST Infectious Disease Community of Practice, 2019; Cornely et al., 2025; Gavaldà et al., 2014b; Husain; Camargo, 2019).

O uso de profilaxia com fluconazol está associado ao aumento de risco de candidíase invasiva por espécies de *Candida* não-*albicans* menos sensíveis ou resistentes ao fluconazol (Andes et al., 2016b; Neofytos et al., 2010c; Raghuram et al., 2012). Além disso, este medicamento carece de ação relevante sobre espécies causadoras de aspergilose ou outros fungos filamentosos. Estudo observacional realizado em um centro de transplante italiano (GIANNELLA et al., 2016) ilustrou o potencial impacto desta limitação da profilaxia com fluconazol ao constatar que, entre os sete de casos de IFI de escape observados entre receptores de transplante hepático que usaram profilaxia com fluconazol, houve seis casos de aspergilose.

De fato, a ocorrência de IFI de escape em pacientes em uso de profilaxia segue afetando até 9% dos receptores de TH, conforme dados de revisão sistemática que incluiu estudos observacionais e ensaios clínicos publicados entre 2013 e 2021 (Gatti et al., 2021). Buscando uma melhora adicional na efetividade da profilaxia antifúngica mediante a redução das IFI de escape, causadas por espécies de *Candida* resistentes a fluconazol ou por *Aspergillus* spp., diversos estudos investigaram o efeito do uso de protocolos de profilaxia baseados no uso de antifúngicos da classe das equinocandinas e com formulações lipídicas de anfotericina B. Uma vantagem adicional de tais protocolos seria evitar a importante interação medicamentosa dos derivados azólicos com os imunossupressores das classes dos inibidores de calcineurina e dos inibidores de proteína mTOR, que pode acentuar o risco de eventos adversos desses medicamentos (Eckardt; Kasiske; Zeier, 2009; Nashan, 2018; Patterson et al., 2016).

Em uma avaliação retrospectiva de coorte com 615 pacientes submetidos a TH entre 1999 e 2005, profilaxia com anfotericina B complexo lipídico foi administrada a receptores de alto risco, definidos pela presença de um ou mais fatores de risco entre insuficiência hepática aguda, cirrose avançada tratada em terapia intensiva, retransplante ou reoperações precoces. A proporção de pacientes que receberam profilaxia foi de 22%, por mediana de 21 dias. A frequência de IFI foi de 12,3% entre os pacientes que receberam profilaxia, em comparação com 15,6% entre os pacientes considerados de baixo risco, que não receberam profilaxia (Saliba et al., 2013a). Em outros nove estudos observacionais publicados entre 1998 e 2017 que avaliaram a utilização de formulações de anfotericina B para a profilaxia de IFI, com doses diárias de 1 a 5 mg/kg e duração de 5 a 21 dias, a frequência de IFI descrita em pacientes que receberam profilaxia variou de

0 a 12% (Antunes et al., 2014; Braun et al., 1998; Castroagudín et al., 2005; Fortun, 2003; Lavezzo et al., 2018; Reed et al., 2007; Singh et al., 2001; Sun; Cacciarelli; Singh, 2013). Ensaio clínico aberto, não comparativo, avaliou a utilização de profilaxia com anfotericina B lipossomal em dose semanal de 10mg/kg, utilizada por mediana de duas semanas, para pacientes com um ou mais fatores de risco para aspergilose invasiva e/ou dois ou mais fatores de risco para candidíase invasiva: entre os 76 pacientes incluídos, a frequência de IFI foi de 6,6% em tempo de seguimento de 180 dias, sendo 80% dos episódios causados por espécies de *Candida* (Giannella et al., 2015).

Três ensaios clínicos randomizados compararam diretamente a eficácia de equinocandinas e fluconazol na prevenção de IFI em receptores de TH. Em um ensaio clínico multicêntrico com receptores de transplante hepático de doador vivo de centros da Coreia do Sul, a micafungina (100 mg/dia por 21 dias) foi comparada ao fluconazol, e ambos os grupos apresentaram incidência semelhante de IFI (1,45% no grupo micafungina e 1,30% no grupo fluconazol), sugerindo eficácia equivalente entre os agentes (Kang et al., 2020). Um ensaio clínico multicêntrico de não-inferioridade foi realizado em 37 centros europeus, com 344 receptores de TH de alto risco randomizados para profilaxia com micafungina ou profilaxia padrão dos centros, que incluía fluconazol, anfotericina B lipossomal ou caspofungina. A incidência de IFI com micafungina foi de 4,1%, na comparação com 5,4% no braço de profilaxia padrão, sem diferença estatística (Saliba et al., 2015). Em um ensaio clínico que comparou anidulafungina (200 mg no primeiro dia seguido de 100 mg/dia por 21 dias) com fluconazol (400 mg/dia por 21 dias) em pacientes de alto risco, também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos (5,1% de IFI com anidulafungina versus 8,0% com fluconazol). Assim, os resultados do estudo não demonstraram superioridade de equinocandinas sobre o fluconazol.

Subsequentemente, uma meta-análise (Gatti et al., 2021), que incluiu dados dos três ensaios clínicos já mencionados e de sete estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos, agrupando um total de 1.725 pacientes, procurou reavaliar a efetividade da profilaxia com equinocandina em comparação a outros antifúngicos. O desfecho primário analisado foi a ocorrência de IFI de escape ao final da profilaxia. Nas análises agrupadas, não houve diferença significante entre pacientes que receberam equinocandinas e aqueles que receberam outros antifúngicos (ensaios clínicos randomizados: RC 0,85; IC95% 0,24–2,99; estudos observacionais: RC 1,43; IC95% 0,28–7,40). Na análise de subgrupos, baseada em dados de quatro estudos observacionais,

verificou-se uma tendência de maior risco de IFI de escape sob profilaxia com equinocandinas, na comparação com polienos, sem significância estatística (RC 4,82; IC95% 0,97–24,03). Em análise de desfechos secundários, não houve diferenças em mortalidade, IFI por *Candida* spp. ou por fungos filamentosos. A heterogeneidade clínica dos estudos (principalmente na escolha e dosagem dos comparadores) limita, todavia, a robustez das conclusões.

Outro aspecto a ser considerado é que a ampliação do uso profilático de equinocandinas nesta população vem sendo acompanhada pelo surgimento dados de mundo real que sugerem que o risco de infecções de escape em pacientes sob profilaxia baseada nesta classe de antifúngicos pode mesmo ser aumentado, em comparação com outros agentes antifúngicos (RINALDI et al., 2021). Possíveis explicações para esse fato abrangem as características farmacocinéticas das equinocandinas, incluindo sua menor concentração no líquido peritoneal, o possível surgimento de resistência, especialmente em *Candida glabrata*, assim como menor ação sobre espécies de *Aspergillus*, em comparação com polienos e voriconazol.

Considerando a ausência de diferenças significantes demonstradas na eficácia e na segurança dos agentes antifúngicos nos estudos disponíveis, a seleção do agente antifúngico de escolha segue sendo tema de debate. Enquanto o uso de fluconazol tem eficácia demonstrada, baixo custo, formulação oral com elevada biodisponibilidade e ampla disponibilidade, o uso de azólicos associa-se a risco aumentado de hepatotoxicidade e maior potencial de interação medicamentosa com imunossupressores, na comparação com polienos e equinocandinas, além do preocupante aumento que vem sendo observado na prevalência de espécies de *Candida* menos suscetíveis a fluconazol, somado à ausência de ação sobre fungos filamentosos. No caso das formulações de anfotericina B, que teriam como vantagens potenciais o maior espectro de ação antifúngica sobre espécies de *Candida* e sobre fungos filamentosos, existe risco aumentado de nefrotoxicidade, especialmente em associação com inibidores de calcineurina e em pacientes com histórico de disfunção renal pré-transplante, além de serem medicamentos de custo muito elevado (Braun et al., 1998; Castroagudín et al., 2005; Fortun, 2003; Giannella et al., 2015; Saliba et al., 2013a). O uso de equinocandinas para profilaxia antifúngica após TH teria como vantagens o maior espectro de ação sobre espécies de *Candida*, o potencial de prevenção de aspergilose invasiva (ainda que sejam menos ativas contra *Aspergillus* spp., na comparação com voriconazol e posaconazol) e o baixo potencial de interações medicamentosas e toxicidade. Como desvantagens,

podem ser citados o risco de seleção de espécies menos suscetíveis de *Candida*, farmacocinética desfavorável no líquido peritoneal, além de maior custo, na comparação com fluconazol (Campos-Varela et al., 2022; Evans; Morris; Knight, 2014; Liu et al., 2022).

Diante dos dados expostos, as principais diretrizes que tratam do tema definem as indicações de profilaxia antifúngica e os agentes antifúngicos de escolha e têm suas recomendações sumarizadas a seguir (Aslam; Rotstein; The AST Infectious Disease Community of Practice, 2019; Cornely et al., 2025; Gavaldà et al., 2014b; Husain; Camargo, 2019). A diretriz da Sociedade Americana de Transplantes para prevenção de infecções por *Candida* enfatiza a utilização de profilaxia apenas em receptores de alto risco — incluindo retransplante, necessidade de diálise perioperatória, reoperação abdominal precoce, transfusão de 40 ou mais hemocomponentes celulares, anastomose biliodigestiva e colonização por *Candida*, empregando-se fluconazol como agente de escolha, na posologia de 200 a 400 mg por dia, ou uma equinocandina (Aslam; Rotstein; The AST Infectious Disease Community of Practice, 2019). A diretriz correlata da mesma sociedade, voltada à prevenção de aspergilose invasiva, recomenda profilaxia para receptores em que estejam presentes fatores de risco também descritos para candidíase invasiva (retransplante, diálise na primeira semana pós-transplante e reoperações abdominais ou torácicas), para os quais poderiam ser utilizadas equinocandinas ou voriconazol, considerando o uso de formulações lipídicas de anfotericina B como alternativa (Husain; Camargo, 2019). Já artigo de revisão publicado pela *European Society of Clinical Microbiology and Infectious* em 2014 recomenda o uso de profilaxia antifúngica com equinocandinas ou formulações lipídicas de anfotericina B na presença de um fator de risco maior - entre os quais estão incluídos retransplante, hepatite fulminante, MELD de 30 ou mais, ou necessidade de terapia renal substitutiva - ou dois fatores de riscos menores – que englobam MELD de 20 a 30, *split transplant*, transplante de doador vivo, anastomose biliodigestiva, transfusão de 40 ou mais hemocomponentes celulares, insuficiência renal não dialítica, reoperação precoce e colonização por *Candida spp.* (Gavaldà et al., 2014b). Mais recentemente, o consenso global emitido em 2024 pela *European Confederation for Medical Mycology* em colaboração com a *International Society of Human and Animal Mycology* e a Sociedade Americana de Microbiologia, reforçou a indicação de profilaxia limitada a receptores com fatores de risco — MELD elevado, retransplante, reoperação, fístula biliar, insuficiência renal aguda, necessidade de terapia renal substitutiva, transfusão de 40 ou mais hemocomponentes, anastomose

biliodigestiva e colonização por *Candida* spp. —, recomendando fluconazol, anidulafungina ou micafungina como agentes de primeira linha (Cornely et al., 2025).

A duração ideal da profilaxia antifúngica não está estabelecida. Não existem estudos que comparem diretamente diferentes durações de protocolos de profilaxia. Ensaios clínicos sobre o tema utilizaram durações de 14 dias a 10 semanas (Giannella et al., 2015; Hadley et al., 2009; Kang et al., 2020; Lumbreras et al., 1996; Saliba et al., 2015; Sharpe et al., 2003; Winston et al., 2014; Winston; Busuttill, 2002) e estudos observacionais descreveram durações de quatro dias a três meses (Antunes et al., 2014; Braun et al., 1998; Carugati et al., 2024; Chen et al., 2016b; Doria et al., 2011; Eschenauer et al., 2015; Fortun, 2003; Giannella et al., 2016; Jorgenson et al., 2019; Lavezzo et al., 2018; Reed et al., 2007, 2007; Saliba et al., 2013a; San-Juan et al., 2011, 2011; Singh et al., 2001; Sun; Cacciarelli; Singh, 2013; Trudeau et al., 2013). As principais diretrizes clínicas recomendam a manutenção da profilaxia por duas a quatro semanas após o procedimento, podendo ser estendida em caso de persistência dos fatores de risco (Aslam; Rotstein; The AST Infectious Disease Community of Practice, 2019; Gavaldà et al., 2014b). Revisão sistemática com painel internacional de especialistas publicada em 2022 recomenda que a duração da profilaxia para receptores de alto risco não deve ser inferior a cinco dias (Campos-Varela et al., 2022).

## **2.8) Práticas de profilaxia antifúngica em centros de TH**

Considerando as controvérsias quanto à melhor estratégia de profilaxia antifúngica em receptores de TH – especialmente no que diz respeito à escolha entre profilaxia universal ou direcionada, ao agente antifúngico utilizado e à duração da profilaxia, alguns inquéritos investigaram as práticas adotadas em centros transplantadores de fígado da América do Norte e da Europa.

Entre 2006 e 2007, inquérito respondido por 67 centros dos EUA e Canadá revelou que a profilaxia antifúngica era empregada por 91% dos centros respondentes. Desses, 72% utilizavam uma abordagem direcionada a pacientes de alto risco, enquanto 28% adotavam profilaxia universal. O fluconazol foi o agente profilático mais utilizado em ambas as estratégias, sendo o antifúngico preferencial em 93% dos centros que adotavam profilaxia universal e em 84% dos centros que utilizavam abordagem direcionada. Já as drogas com atividade contra *Aspergillus*, como as equinocandinas, voriconazol e formulações lipídicas de anfotericina B, foram mais frequentemente utilizadas na

profilaxia direcionada, sobretudo em pacientes com fatores de risco como retransplante, necessidade de diálise, reexploração cirúrgica e colonização fúngica prévia. Observou-se expressiva variabilidade nas estratégias adotadas para pacientes com risco aumentado para aspergilose invasiva. Quanto à duração da profilaxia, também verificou-se importante heterogeneidade: 33% dos centros que utilizavam profilaxia universal e 49% dos que adotavam a abordagem direcionada mantinham o antifúngico durante toda a internação pós-transplante (Singh et al., 2008).

Em inquérito realizado em 2007 com 60 centros transplantadores de 16 países europeus, 35% dos centros relataram utilizar profilaxia universal, 53% adotavam profilaxia direcionada por fatores de risco e 12% dos centros indicaram não utilizar profilaxia antifúngica, independentemente do risco. Entre os centros que relataram uso de profilaxia universal, o fluconazol foi o antifúngico de escolha em 71,4%, enquanto formulações de anfotericina B eram preferidas em 14,3%. Nos centros que empregavam profilaxia antifúngica guiada por fatores de risco, os principais critérios considerados foram disfunção primária de enxerto, transfusão de grande volume, terapia de rejeição, reoperação, insuficiência hepática aguda, insuficiência renal, culturas positivas para fungos e terapia antimicrobiana prolongada. O fluconazol também foi o antifúngico mais frequentemente utilizado nesse grupo (Vandecasteele et al., 2010a).

Inquérito mais recente, aplicado em 2021, avaliou as práticas de manejo perioperatório em 16 centros de transplante hepático da França, incluindo as estratégias de profilaxia antifúngica. Quinze centros (93%) relataram utilizar profilaxia em receptores de alto risco. Onze centros (69%) tinham protocolo próprio para nortear as decisões relacionadas à profilaxia, enquanto quatro centros (25%) adotavam o protocolo publicado pela *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group of Infections in Compromised Hosts* (Gavaldà et al., 2014b). Um centro (6%) indicou que as decisões eram tomadas caso a caso. Em três centros, a profilaxia era indicada apenas na presença de dois ou mais fatores de risco; nos demais, a presença de um único fator de risco era considerada suficiente. Os antifúngicos de primeira linha mais frequentemente utilizados foram equinocandinas (em 12 centros; 75%) e o fluconazol (em um centro), documentando uma mudança sensível na escolha do antifúngico profilático nos anos mais recentes em favor das equinocandinas. Em dois centros, a escolha do antifúngico variava conforme a espécie de *Candida* pela qual o paciente era colonizado e o risco de aspergilose. A duração da profilaxia foi altamente variável entre os centros: 5

centros relataram utilização por até 10 dias, 5 centros por 10 a 15 dias e os demais entre 16 a 30 dias (Devauchelle et al., 2024).

Até o momento, não há dados publicados descrevendo as práticas de profilaxia de IFI em centros de transplante hepático do Brasil.

### 3) Justificativa

Embora os dados da literatura internacional apontem a existência de uma importante variação na incidência e nos agentes causadores de IFI de acordo com a região estudada, o momento de realização do estudo e características dos centros de transplante, são escassos os dados recentes originários do Brasil ou de países da América Latina avaliando a epidemiologia dessas infecções. Considerando que a distribuição geográfica dos fungos, as condições de vida da população, as condições assistenciais nos centros de transplante, os protocolos de imunossupressão e profilaxia antifúngica, a frequência de complicações clínico-cirúrgicas e os recursos diagnósticos disponíveis nos centros de transplante podem modular a frequência de IFI, acreditamos que os resultados deste estudo possam contribuir para o melhor conhecimento da epidemiologia das IFI em pacientes submetidos a TH em centros brasileiros. Soma-se a importância de se avaliar as práticas de profilaxia antifúngica empregadas, à luz das controvérsias relativas aos agentes antifúngicos utilizados e aos critérios de risco utilizados para indicação da profilaxia, e os resultados relativos à eficácia da profilaxia sobre a ocorrência das IFI para as quais a profilaxia se direciona em uma população de receptores de TH de um centro brasileiro. A descrição desses achados poderá contribuir para o manejo de pacientes submetidos a TH sob risco de desenvolvimento de IFI.

## **4) Objetivos**

### **4.1) Primários**

Descrever a incidência, a etiologia, a distribuição temporal, as formas de apresentação clínica, os tratamentos utilizados e o prognóstico das IFI em uma coorte de receptores de TH da cidade do Rio de Janeiro.

Analisar a associação entre a ocorrência de IFI e a mortalidade no primeiro ano após o TH.

Descrever a adesão ao protocolo de profilaxia antifúngica nesta coorte de receptores de TH.

Avaliar a capacidade discriminatória dos critérios de risco utilizados no protocolo institucional de profilaxia antifúngica quanto ao risco de IFI nos primeiros 90 dias após o TH.

### **4.2) Secundários**

Descrever a incidência e a etiologia das IFI nos primeiros 90 dias após o TH entre pacientes que receberam profilaxia antifúngica.

Analisar os fatores associados à ocorrência das IFI causadas por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. (alvos das recomendações de profilaxia) nos primeiros 90 dias após TH entre pacientes que receberam profilaxia antifúngica.

## **5) Pacientes e métodos**

### **5.1) Desenho e local do estudo**

Estudo retrospectivo de uma coorte de receptores de TH. O estudo foi desenvolvido no Hospital Adventista Silvestre, hospital de financiamento privado localizado no bairro Cosme Velho, na zona sul do Rio de Janeiro, que conta atualmente com 93 leitos ativos, sendo 24 leitos de terapia intensiva e está credenciado para a realização de transplantes hepáticos e renais. Foram realizados, desde o início das atividades do Programa de TH, em agosto de 2010, até dezembro de 2024, 1133 transplantes.

### **5.2) Amostra**

Foi utilizada uma amostragem por conveniência (não probabilística), incluindo todos os pacientes submetidos a transplante de fígado e transplante combinado de fígado e rim no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020 e acompanhados até dezembro de 2021.

### **5.3) Coleta de dados**

O estudo empregou base de dados originalmente estruturada para a análise do impacto de infecções de corrente sanguínea em doadores falecidos sobre o prognóstico de receptores de TH, cuja ficha de coleta de dados encontra-se no anexo I. A esta base foram posteriormente acrescentados os dados sobre TH realizados com doadores vivos e dados sobre a epidemiologia das IFI durante o período de realização do estudo (anexos II e III). Empregou-se como fontes de dados: os registros de transplantes hepáticos realizados pelo programa; os prontuários eletrônicos dos pacientes, que contemplam os períodos de internação hospitalar; os prontuários físicos dos pacientes, destinados aos atendimentos ambulatoriais antes e após a realização do transplante até 2019, quando ocorreu a migração para o prontuário eletrônico também para os atendimentos ambulatoriais; o sistema eletrônico de resultados de exames laboratoriais; as anotações pessoais do infectologista do programa. Essas fontes foram consultadas para a identificação de casos suspeitos ou comprovados de IFI, desde a realização do transplante

até o fim do período de seguimento do estudo. A busca no prontuário eletrônico e no sistema de resultados de exames laboratoriais incluiu avaliação de: culturas de materiais biológicos, pesquisa de antígeno criptocócico no sangue ou líquido, pesquisa de galactomanana sérica e/ou lavado broncoalveolar, exames sorológicos para pesquisa de infecções fúngicas. Todos os pacientes com suspeita diagnóstica de IFI e aqueles em que foi identificada a realização de um ou mais dos exames citados tiveram seus prontuários completamente revisados para a validação do diagnóstico de IFI, além da coleta de dados epidemiológicos e das características da apresentação clínica, dos métodos diagnósticos empregados, do tratamento utilizado e do prognóstico.

De cada paciente submetido a transplante no período estudado, foram coletados, a partir de seu prontuário, e registrados em ficha específica:

A) dados demográficos: sexo; idade; etnia/cor autodeclarada;

B) dados clínico-epidemiológicos: transplante renal combinado, escore MELD clínico (escore calculado sem adição de pontuação adicional para casos de carcinoma hepatocelular ou outros critérios estabelecidos para a obtenção de pontuação especial, conforme Portaria nº 2.600/GM/MS, de 21 de outubro de 2009), causa do transplante hepático, carcinoma hepatocelular, hepatite fulminante, tempo de isquemia fria do fígado, necessidade de diálise na semana anterior ao transplante e na primeira semana após o transplante, doador vivo ou falecido, data do transplante, retransplante, hepatite C, diabetes mellitus, resultado de IgG para Citomegalovírus do receptor antes do transplante, hipertensão arterial, infecção pelo HIV, uso de terapia de indução de imunossupressão adicional ao protocolo básico (p. ex. timoglobulina), internação em unidade de terapia intensiva (UTI) no momento da disponibilização do enxerto hepático, transplantes realizados após repartição do órgão doado em dois enxertos (*split transplant*), tipo de doador (vivo ou falecido), resultados de hemoculturas do doador coletadas no momento da captação do enxerto, transfusão de hemocomponentes em sala operatória no momento do transplante e número de concentrados de hemácias e de plaquetas utilizado, necessidade de novas intervenções cirúrgicas abdominais ou torácicas nos primeiros três meses após o transplante, com respectivas causas e datas, realização de tratamento para citomegalovírus no primeiro ano após o transplante e data de início do mesmo, utilização de profilaxia antifúngica, medicamento utilizado e duração.

C) Dados relacionados à ocorrência de IFI foram coletados: data do diagnóstico, tempo entre o transplante e o diagnóstico, topografia da IFI, fungo isolado, caso provável ou comprovado, de acordo com os critérios definidos pelo EORTC/MSG (Donnelly et al.,

2020), método diagnóstico utilizado, realização de tratamento antifúngico, data de início da terapia e antifúngicos utilizados, mortalidade em 30 dias e um ano após o diagnóstico de IFI.

D) Dados relacionados à evolução do receptor do transplante: ocorrência de perda do enxerto hepático no primeiro ano, definida como necessidade de retransplante, data da ocorrência da falência do enxerto hepático, óbito no primeiro ano e data do óbito.

### **5.5) Desfechos do estudo**

Os desfechos primários do estudo incluíram: (a) o desenvolvimento, ao longo de todo o seguimento do paciente, de IFI considerada comprovada ou provável de acordo com os critérios atuais definidos pela *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*, publicados em 2008 e atualizados em 2020 (Donnelly et al., 2020); (b) ocorrência de IFI comprovada ou provável precoce causada por espécies para as quais se direciona a prescrição de profilaxia antifúngica (IFIp), (c) óbito no primeiro ano após o transplante hepático. Definiram-se como desfechos secundários à ocorrência de óbito dentro de 30 dias ou em até 1 ano a partir do diagnóstico de IFI.

### **5.6) Definições do estudo**

Definiu-se como IFI comprovada os quadros com características clínicas e /ou radiográficas compatíveis nos quais observou-se a presença de um ou mais dos critérios a seguir: demonstração histopatológica, citopatológica ou por exame microscópico direto de hifas, pseudo-hifas ou leveduras em tecidos normalmente estéreis; isolamento de fungos em culturas de sangue ou de outros espécimes coletados de sítios normalmente estéreis; detecção de antígeno criptocócico no líquido ou no sangue. Seguindo os critérios do EORTC/MSG, foram definidos como prováveis aqueles ocorridos em pacientes com características epidemiológicas, clínicas e radiológicas compatíveis com IFI nos quais haja detecção de fungo filamentoso no exame direto e cultura de espécimes do trato respiratório ou de biomarcadores fúngicos (galactomanana ou beta-D-glucana) em amostras de soro, lavado broncoalveolar ou líquido. Os critérios diagnósticos utilizados para IFI encontram-se descritos nos anexos IV, V e VI.

A recente revisão taxonômica do antigo gênero *Candida* (De Hoog et al., 2023) — motivada por estudos filogenéticos e filogenômicos que demonstraram que as espécies tradicionalmente agrupadas sob essa designação pertencem a linhagens evolutivamente distintas e, portanto, não formam um grupo monofilético — não foi adotada neste estudo. Embora essa reclassificação tenha redistribuído várias espécies para novos gêneros, os dados analisados foram produzidos em um período no qual a nova nomenclatura não era aplicada rotineiramente pelos laboratórios clínicos. Para garantir consistência terminológica, comparabilidade com séries previamente publicadas e alinhamento com os relatórios microbiológicos originais, optou-se por manter a nomenclatura tradicional vigente à época da identificação.

Infecção fúngica de corrente sanguínea (ICS) oculta em doadores de órgãos foi definida como ICS não reconhecida até o momento da captação de órgãos para transplante. Transmissão provável de ICS oculta por *Candida* spp. para o receptor foi pré-definida por detecção da mesma espécie de *Candida* isolada em hemoculturas do doador em amostra clínica do receptor obtida na primeira semana após o transplante.

Foram definidas como IFI precoces (IFI<sub>p</sub>) as infecções ocorridas nos primeiros 90 dias após a realização do transplante causadas por *Candida* spp. ou *Aspergillus* spp.

O tempo para o diagnóstico de IFI foi definida pela diferença entre as datas do diagnóstico de IFI e do transplante. Estabeleceu-se como data do diagnóstico aquela em que se obteve o espécime clínico que proporcionou a evidência microbiológica para o diagnóstico provado ou provável da IFI.

Retransplante foi definido como transplante realizado durante o período de estudo em paciente com histórico de transplante hepático prévio, incluindo-se aí os casos realizado em que o primeiro transplante hepático tenha sido realizado antes ou durante o período de estudo.

Reoperação foi definida como intervenção cirúrgica para tratamento de complicações ou revisão de cavidade abdominal ou torácica, excluindo-se os casos que necessitaram de retransplante por falência de enxerto.

Tratamento de CMV foi definido como utilização de ganciclovir ou valganciclovir em doses terapêuticas por tempo mínimo de sete dias.

### **5.7) Rotina de profilaxia antifúngica utilizada e avaliação da capacidade discriminatória do protocolo de profilaxia**

A rotina básica de profilaxia antifúngica utilizada pelo programa de transplante hepático envolve a utilização de fluconazol 200mg a cada 24 horas, não ajustado em casos de disfunção renal, para pacientes com um ou mais entre os seguintes fatores de risco: retransplante, reoperação, hepatite fulminante, terapia renal substitutiva na semana anterior ao transplante ou nos primeiros sete dias de pós operatório, anastomose biliodigestiva, MELD > 30. A critério do médico assistente, o fluconazol poderia ser substituído pelo uso de micafungina na dose de 50 a 100 mg/dia. O tempo mínimo de uso recomendado foi de cinco dias para os pacientes que receberam alta precocemente. Para os demais pacientes o tempo mínimo recomendado era: até a alta hospitalar ou, nos pacientes que desenvolveram insuficiência renal aguda, até a suspensão do suporte dialítico.

Foram avaliados a frequência, o padrão etiológico e o momento de apresentação de IFI em pacientes que receberam ou não profilaxia antifúngica.

Adicionalmente, a rotina de profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* inclui o uso de sulfametoxazol/trimetoprim 400/80mg por dia para todos os receptores, durante seis meses. Pacientes alérgicos a sulfametoxazol/trimetoprim receberam profilaxia com dapsona, na dose de 100mg por dia.

### **5.8) Outras rotinas do centro**

A rotina básica de imunossupressão empregada pelo programa de TH inclui terapia de indução com metilprednisolona e terapia de manutenção com tacrolimo, micofenolato e prednisona, esta última mantida por aproximadamente três meses após o transplante.

A profilaxia cirúrgica rotineira do programa envolve o uso de ampicilina/sulbactam 2g/1g a cada seis horas, mantida por 72 horas. Em casos de colonização pré-operatória por bactérias multirresistentes, direciona-se a profilaxia para contemplar o agente colonizante. Nas situações em que houve detecção de infecção de corrente sanguínea oculta em doadores falecidos nas amostras de hemocultura coletadas no momento da captação do órgão, era indicado o tratamento antimicrobiano preemptivo direcionado, nos casos em que o agente isolado era de maior potencial de patogenicidade (p. ex *Staphylococcus aureus*, enterobactérias, Gram-negativos não fermentadores e fungos).

### 5.9) Capacidade diagnóstica do centro em micologia

O hospital dispõe de laboratório de microbiologia próprio, responsável pelo processamento e cultivo dos espécimes clínicos. Hemoculturas eram cultivadas em sistema automatizado de detecção contínua. A identificação inicial de leveduras e o teste de sensibilidade a antifúngicos em isolados de *Candida* spp. foram realizados por meio de plataforma automatizada. A dosagem de galactomanana não esteve sistematicamente disponível ao longo do período de estudo; quando realizada, restringiu-se a amostras de lavado broncoalveolar. A identificação definitiva de espécies de *Candida* e a identificação de outras leveduras ou fungos filamentosos isolados em cultura foi realizada por laboratório de micologia de referência. Adicionalmente, sorologia para histoplasmose e pesquisa de antígeno criptocócico foram realizadas por laboratório de apoio externo. Não houve disponibilidade de antígeno urinário para histoplasmose ou testes moleculares.

### 5.10) Análise Estatística

A descrição da distribuição das variáveis analisadas foi feita através da frequência absoluta e dos percentuais para as variáveis categóricas e pela mediana e intervalo interquartil para as variáveis numéricas.

Os testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram empregados para a comparação da distribuição de variáveis numéricas, enquanto os testes de qui-quadrado e exato de Fischer foram usados na comparação da distribuição de variáveis categóricas. No caso de variáveis categóricas com três ou mais categorias, quando indicado o teste exato de Fischer, o cálculo do p-valor foi obtido pelo método de Monte-Carlo, utilizando a simulação de 10.000 amostras. Nesses casos, utilizou-se complementarmente o teste de Bonferroni para a comparação *post-hoc* dos resultados entre as diferentes categorias.

A análise de sobrevivência foi realizada pelo método de Kaplan–Meier, utilizando-se o teste de log-rank para a comparação entre as curvas. Modelos uni e multivariáveis de Cox foram usados para analisar a associação entre a ocorrência de IFI e das diferentes covariáveis estudadas com o risco de morte no primeiro ano após o transplante. Variáveis que, na análise univariada estivessem associadas ao desfecho com p-valor <0,20, foram selecionadas para a análise multivariável. Nessas análises, a ocorrência de IFI foi modelada como variável tempo-dependente. A análise multivariável foi realizada por meio da regressão por passos anterógrada (*forward stepwise regression*), tendo como

critério de inclusão  $p < 0,20$  e critério para manutenção no modelo  $p < 0,10$ , de acordo com o teste da razão da log-verossimilhança. A presunção da proporcionalidade dos riscos foi verificada por meio da comparação gráfica das curvas log(-log) no caso das variáveis categóricas e por meio da análise da correlação entre os resíduos de Schoenfeld e o tempo, no caso das variáveis numéricas.

Todos os valores de  $p$  foram bicaudais. As análises foram realizadas com o programa SPSS® v.23 (IBM).

### **5.8) Aspectos éticos**

Trata-se de estudo retrospectivo, baseado exclusivamente na coleta de dados registrados no prontuário e nas fichas de seguimento dos pacientes, para o qual não foram realizados quaisquer procedimentos diagnósticos ou terapêuticos que não estivessem incluídos na rotina assistencial da população estudada. Assim, sua realização não implicou qualquer risco para os sujeitos incluídos. Com base nesses aspectos, somados à impossibilidade de realização de contato com parte dos pacientes envolvidos, seja por falecimento ou por perda de seguimento por retorno à terapia dialítica, foi concedida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O anonimato pessoal dos pacientes foi mantido. Será mantida a confidencialidade dos registros com identificadores pessoais e, até o limite permitido pelas leis e/ou regulamentos aplicáveis, não serão tornados publicamente disponíveis. Na publicação dos resultados do estudo, a confidencialidade dos pacientes será preservada.

O estudo é parte do projeto "Infecções após Transplante de Fígado: Etiologia, Epidemiologia, Fatores de Risco e Prognóstico", aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal de Bonsucesso (CAAE: 48832921.6.0000.5253).

## 6) Resultados

### 6.1) Características clínicas e demográficas

Entre 2015 e 2020, foram realizados 564 transplantes hepáticos em 534 pacientes. Durante o período de estudo, foram realizados 30 retransplantes em 28 (5,2%) pacientes (dois pacientes necessitaram de dois retransplantes). Houve, ainda, outros 18 pacientes (3,4%) nos quais o primeiro TH havia ocorrido anteriormente ao início de estudo e que precisaram de um novo transplante. Assim, 46 pacientes (8,6%) foram classificados como retransplantados em algum momento do estudo.

A mediana de idade no momento do transplante foi de 59 anos (IIQ: 50-65); houve 6 transplantes realizados em 5 pacientes menores de 18 anos, com idade que variou de 15 a 17 anos. A doença de base que mais frequentemente levou ao TH foi hepatite viral crônica, em 232 casos (43,4%), dos quais 209 (39,1%) tinham hepatite C, seguida por cirrose por álcool em 86 (16,1%), esteato-hepatite não alcoólica em 71 (13,2%), cirrose criptogênica em 37 (6,9%), doença autoimune em 34 (6,3%), cirrose biliar em 32 (5,9%) e outras causas em 42 (7,8%). Neste último grupo, incluíram-se sete casos (1,3%) com hepatite fulminante como causa do transplante. Entre os 534 pacientes, 220 (41,2%) tinham, adicionalmente, diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC). A mediana do escore MELD clínico foi de 15 (IIQ: 11 a 22). Este escore foi superior a 30 em 41 (7,7%) receptores.

**Tabela 4: Características clínicas e demográficas de 534 pacientes submetidos a transplante hepático em um centro do Rio de Janeiro entre os anos de 2015 e 2020**

<b>Variável</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sexo masculino ao Nascimento</b>	332 (62)
<b>Idade</b>	59 (50-65)*
<b>Cor/Etnia autodeclarada</b>	
Branco	328 (61,4)
Pardos	157 (29,4)
Pretos	48 (8,9)
Asiático	1 (0,2)
<b>Retransplantados</b>	46 (8,6)
Retransplantados com dois ou mais TH durante o período do estudo	28 (5,2)
Retransplantados com primeiro TH prévio ao período de estudo	18 (3,4)
<b>Transplante combinado fígado-rim</b>	20 (3,7)
<b>Doenças de base</b>	
Hepatite viral crônica	232 (43,4)
Alcoólica	86 (16,1)
Esteato-hepatite não alcoólica	71 (13,1)
Criptogênica	37 (6,9)
Autoimune	34 (6,3)
Cirrose biliar	32 (6,0)
Outras	42 (7,8)
<b>Carcinoma hepatocellular</b>	220 (41,1)
<b>Hepatite fulminante</b>	7 (1,3)
<b>Escore MELD clínico</b>	15 (11-22)*
<b>Hipertensão arterial</b>	213 (39,9)
<b>Diabetes mellitus</b>	149 (27,9)
<b>Em UTI no momento do transplante</b>	26 (4,8)
<b>Infecção pelo HIV</b>	9 (1,6)
<b>Sorologia para CMV IgG reagente</b>	479 (89,7)
<b>Tipo de doador</b>	
Vivo	44 (8,2)
Falecido	490 (91,7)
<b>Transplante com enxerto dividido</b>	6 (1,1)
<b>Anastomose biliodigestiva</b>	78 (14,6)
<b>Tempo de isquemia fria (horas)</b>	6 (5-8)
<b>Indução com basiliximab</b>	8 (1,5)
<b>Indução com timoglobulina</b>	1 (0,1)
<b>Transfundidos com hemocomponentes celulares</b>	160 (29,9)
<b>Número de hemocomponentes celulares</b>	3 (1-9)*
<b>Infecção por CMV</b>	55 (10,3)
<b>TRS dentro de 7 dias pré ou pós-transplante</b>	118 (22,1)
<b>Reoperação (excluindo retransplante)</b>	78 (14,6)

\*Mediana (intervalo interquartil); TH: transplante hepático; HIV: vírus da imunodeficiência humana; CMV: citomegalovírus; MELD: “model for end stage liver disease” UTI: Unidade de terapia intensiva; TRS: terapia renal substitutiva

A hipertensão arterial e o diabetes mellitus foram comorbidades altamente prevalentes nesta coorte, cada uma delas acometendo cerca de 30% dos pacientes. Por outro lado, houve baixa proporção de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (26 casos; 4,8%) ou com infecção com infecção por HIV (9 casos; 1,6%). Os transplantes foram realizados majoritariamente a partir de doadores falecidos: 490 (91,7%) dos 534 receptores incluídos neste estudo. Transplante renal combinado ao transplante hepático foi realizado em 20 pacientes (3,7%). Transplantes com fígado dividido (*split transplant*) de doador falecido foram realizados em seis casos (1,1%). A anastomose biliodigestiva foi realizada em 78 (13,8%), incluindo-se entre estes 12 dos 44 casos de transplantes de doadores vivos e três dos seis procedimentos com enxerto dividido. A mediana do tempo de isquemia fria foram foi de seis horas (IIQ: 5 a 8 horas). Poucos pacientes usaram intervenções adicionais à rotina de indução de imunossupressão, tais como o uso de basiliximab em (8 casos; 1,5%) e de timoglobulina (um caso; 0,2%). A transfusão de hemocomponentes celulares foi administrada em 160 casos (28,4%). A quantidade de hemocomponentes celulares foi, em mediana, de três unidades (IIQ: 1-9 unidades). O número máximo de hemocomponentes celulares transfundidos por receptor foi de 22. Houve 55 (10,3%) casos de infecção ativa por CMV que demandaram tratamento antiviral. O tempo mediano decorrido após o TH até o diagnóstico da infecção foi de 41 dias (IIQ: 21 a 76 dias). Grande parte dos pacientes (118 casos; 22%) foi submetida a terapia renal substitutiva (TRS) no intervalo de uma semana antes ou após o transplante. Foi realizada TRS nos 7 dias anteriores ao transplante em 39 pacientes (7,3%), dos quais 16 pacientes (3%) necessitaram de TRS somente antes do transplante, e nos sete dias posteriores ao transplante em 98 pacientes (18,4%). Houve necessidade de nova intervenção cirúrgica abdominal (reoperação), não relacionada a retransplante, em 78 (14,6%) receptores.

## **6.2) Infecção de corrente sanguínea oculta de doadores no momento do transplante**

Hemoculturas do doador, obtidas no momento da captação dos órgãos, estiveram disponíveis em 471 dos 520 transplantes com doador falecido realizados no período. Em 155 casos (32,9%), as hemoculturas do doador foram positivas. Em 58 (12,3%) destas houve isolamento de bactérias da microbiota saprófita e foram considerados como contaminantes. Portanto, entre os doadores com hemoculturas disponíveis, 97 (20,5%)

tiveram bacteremia por microrganismos patogênicos não reconhecida antes da realização do transplante. Em 9 (2%) deles (tabela 5), houve isolamento de *Candida* spp.: *Candida tropicalis* em 3 casos (33%), *Candida parapsilosis* em 2 casos (22%), *Candida albicans*, *Candida haemulonii*, *Candida guilliermondii* e *Candida glabrata* foram isoladas em um caso, cada (11%). Não houve transmissão documentada de infecção fúngica derivada do doador em nenhum dos 9 receptores dos enxertos de doadores com candidemia oculta. Terapia antifúngica preemptiva foi administrada a sete (78%) destes receptores.

**Tabela 5: Casos de infecção de corrente sanguínea oculta por *Candida* spp. em doadores falecidos**

<b>Doador</b>	<b>Espécie de Candida</b>	<b>Terapia preemptiva</b>	<b>AF 1</b>	<b>AF 2</b>	<b>Duração (dias)</b>	<b>Transmissão para o receptor</b>
<b>1</b>	<i>C. albicans</i>	Sim	FLUCO	-	11	Não
<b>2</b>	<i>C. glabrata</i>	Sim	MICA	-	19	Não
<b>3</b>	<i>C. guilliermondii</i>	Sim	FLUCO	MICA	28	Não
<b>4</b>	<i>C. haemulonii</i>	Não	-	-	0	Não
<b>5</b>	<i>C. parapsilosis</i>	Sim	FLUCO	-	11	Não
<b>6</b>	<i>C. parapsilosis</i>	Sim	MICA	FLUCO	10	Não
<b>7</b>	<i>C. tropicalis</i>	Sim	FLUCO	VORI	13	Não
<b>8</b>	<i>C. tropicalis</i>	Sim	MICA	-	11	Não
<b>9</b>	<i>C. tropicalis</i>	Não	-	-	0	Não

AF 1: antifúngico 1, AF 2: antifúngico 2, FLUCO: fluconazol, MICA: micafungina, VORI: voriconazol

### 6.3) Epidemiologia de IFI após TH

Houve 22 (4,1%) casos de IFI entre os 534 receptores ao longo de todo o período de seguimento estudo, sendo 20 casos confirmados e dois casos prováveis, segundo as definições do EORTC/MSG, atualizadas em 2020. Quando considerado apenas o primeiro ano de seguimento, a proporção de pacientes acometidos por IFI foi de 2,9%. A tabela 6 descreve a etiologia e as características demográficas e clínicas dos casos de IFI observados durante o estudo. O diagnóstico mais frequente foi candidíase invasiva, totalizando 16 casos (72,7%). Entre os 14 casos de candidíase invasiva em que a espécie de *Candida* foi determinada, houve identificação de espécies não-*albicans* em 12 casos (86%) e *Candida albicans* em 2 casos (14%). Criptococose ocorreu em três casos (13,6%) e tricosporonose em um (4,5%). Dois casos de IFI prováveis foram identificados no período: um caso de histoplasmose pulmonar (4,5%), identificado 1578 dias após o transplante e um caso de aspergilose pulmonar (4,5%), identificado 22 dias após o transplante. A mediana de tempo transcorrido desde o transplante até o diagnóstico de IFI foi de 27,5 dias (IIQ: 9,75 a 382 dias).

A figura 1 representa graficamente a incidência acumulada de IFI ao longo do tempo após o TH, pelo método de Kaplan-Meier. Observou-se, como esperado, que os primeiros três meses de pós-operatório concentraram a maior parte dos casos dessa complicação infecciosa. A maior parte (14 de 16 casos; 87,5%) das IFI que ocorreram durante esse período de alto risco foram causadas por patógenos para os quais se direciona a recomendação de profilaxia antifúngica pós-transplante hepática, incluindo-se 13 casos de infecções por *Candida* spp. e o caso de aspergilose invasiva.

Entre os 13 casos precoces de candidíase invasiva diagnosticados na coorte, cinco (38,4%) ocorreram em 2020. Apesar da maior incidência de candidíase invasiva precoce no ano de 2020, na comparação com 2015 a 2019, todos os receptores acometidos apresentavam fatores de risco para IFI, incluindo reoperações em quatro e retransplante em um. Apenas um caso, ocorrido em paciente submetido a retransplante e que tinha como fatores de risco adicionais a realização de hemodiálise pós transplante, internação em UTI imediatamente antes do transplante, anastomose biliodigestiva e transfusão de 16 unidades de hemocomponentes celulares, teve como forma de apresentação candidemia isolada, sem candidíase abdominal. A figura 2 descreve o número de TH realizados em cada ano de estudo, além do número de casos de IFI por ano de realização do TH.

**Tabela 6: Características clínicas e demográficas dos casos de infecção fúngica invasiva após transplante hepático**

Caso	Idade	Causa da hepatopatia	Fatores de risco para IFI	Profilaxia Antifúngica	Tempo para IFI (dias)	IFI	Tipo da IFI	Fungo isolado	Método diagnóstico	Vivo em 30 dias
1	61	Hepatite C	Reoperação	FLUCO	1	Candidíase invasiva	Abdominal + Candidemia	<i>Candida albicans</i>	Cultura	Não
2	29	Idiopática	MELD> 30; Hemodiálise, biliodigestiva, transfusão 13 unidades, reoperação	FLUCO	2	Candidíase invasiva	Abdominal	<i>Candida krusei</i>	Cultura	Sim
3	42	Biliopatia hipertensiva portal	Hemodiálise, internado em UTI, biliodigestiva, reoperação, reoperação por infecção	FLUCO	7	Candidíase invasiva	Abdominal + Candidemia	<i>Candida glabrata</i>	Cultura	Sim
4	43	Colangite esclerosante primária	Doador vivo, biliodigestiva, reoperação	Não	9	Candidíase invasiva	Abdominal	<i>Candida spp.</i>	Cultura	Sim
5	40	Hemangioma gigante	Biliodigestiva, reoperação, complicação biliar	FLUCO	9	Candidíase invasiva	Abdominal	<i>Candida tropicalis</i>	Cultura	Sim
6	53	Álcool	MELD>30; Hemodiálise, retransplante, internado em UTI, biliodigestiva, transfusão 16 unidades	MICA	10	Candidíase invasiva	Candidemia	<i>Candida krusei</i>	Cultura	Sim
7	61	Hepatite C	MELD>30; Retransplante, hemodiálise, internado em UTI, biliodigestiva, reoperação, complicação biliar	FLUCO	13	Candidíase invasiva	Abdominal + Candidemia	<i>Candida parapsilosis</i>	Cultura	Sim

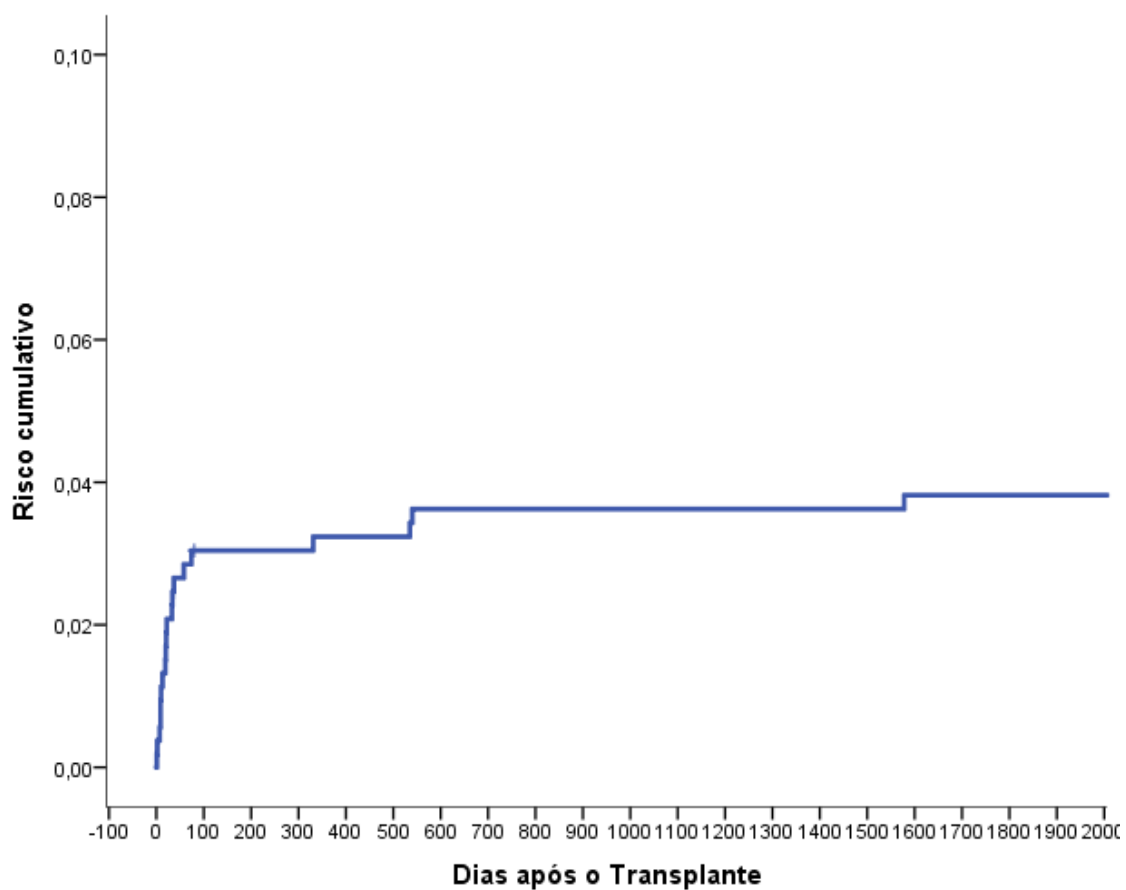
Continua...

Caso	Idade	Causa da hepatopatia	Fatores de risco para IFI	Profilaxia Antifúngica	Tempo para IFI (dias)	IFI	Tipo de IFI	Fungo isolado	Método diagnóstico	Vivo em 30 dias
8	58	EHNA	Hemodiálise, doador vivo, reoperação	FLUCO	21	Candidíase invasiva	Candidemia	<i>Candida glabrata</i>	Cultura	Não
9	47	Colangite esclerosante primária	Hemodiálise, retransplante, biliodigestiva, reoperação	MICA	19	Candidíase invasiva	Abdominal	<i>Candida krusei</i>	Cultura	Não
10	59	Hepatite C	Sem fatores de risco	Não	20	Candidíase invasiva	Abdominal + Candidemia	<i>Candida glabrata</i>	Cultura	Não
11	56	Álcool	Sem fatores de risco	Não	22	Aspergilose	Pneumonia	<i>Aspergillus spp.</i>	Biomarcador	Sim
12	58	Hepatite C	Hemodiálise, transfusão, reoperação, complicação biliar	FLUCO	33	Candidíase invasiva	Abdominal	<i>Candida krusei</i>	Cultura	Não
13	55	Álcool	Hemodiálise, transplante renal combinado	Não	34	Tricosporonose	Infecção do trato urinário	<i>Trichosporon mucoides</i>	Cultura	Sim
14	62	EHNA	Sem fatores de risco	Não	37	Candidíase invasiva	Candidemia	<i>Candida dubliniensis</i>	Cultura	Sim
15	54	Doença policística	Hemodiálise, reoperação, reoperação por infecção	MICA	58	Candidíase invasiva	Candidemia	<i>Candida tropicalis</i>	Cultura	Sim

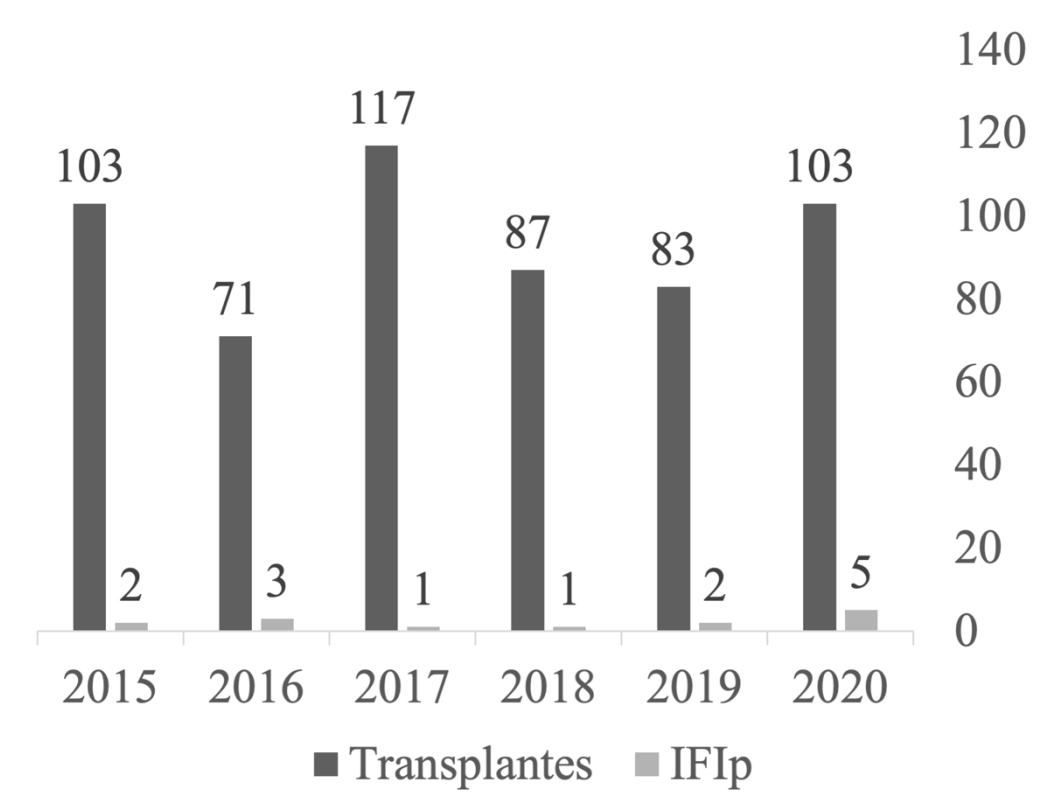
Continua...

Caso	Idade	Causa da hepatopatia	Fatores de risco para IFI	Profilaxia Antifúngica	Tempo para IFI (dias)	IFI	Tipo de IFI	Fungo isolado	Método diagnóstico	Vivo em 30 dias
16	57	Hepatite autoimune	Doador vivo	FLUCO	74	Criptococose	Disseminada	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Cultura	Sim
17	75	Idiopática	Retransplante	FLUCO	331	Candidíase invasiva	Abdominal	<i>Candida albicans</i>	Cultura	Sim
18	60	EHNA	Diabetes	Não	535	Criptococose	Pneumonia	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Biomarcador	Sim
19	68	Hepatite C	Biliodigestiva	Não	540	Candidíase invasiva	Candidemia	<i>Candida spp.</i>	Cultura	Não
20	58	Cirrose biliar primária	Hemodiálise	FLUCO	1578	Histoplasmose	Pneumonia	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Biomarcador	Sim
21	69	Hepatite C	Hemodiálise, diabetes	FLUCO	2503	Criptococose	Abdominal + Candidemia	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Biomarcador	Não
22	65	Hepatite C	Sem fatores de risco	FLUCO	2823	Candidíase invasiva	Candidemia	<i>Candida glabrata</i>	Cultura	Não

MELD: *model for end stage liver disease*; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica; FLUCO: fluconazol; MICA: micafungina; Tx: transplante; IFI: infecção fúngica invasiva



**Figura 1: Representação gráfica da incidência acumulada de infecções fúngicas invasivas ao longo do tempo após o transplante hepático, pelo método de Kaplan-Meier**



**Figura 2: Número de transplantes hepáticos realizados por ano, no período de 2015 a 2020, e número de casos de infecções fúngicas invasivas precoces (IFIp), por ano de realização do transplante**

#### 6.4) Prognóstico dos casos de IFI após TH

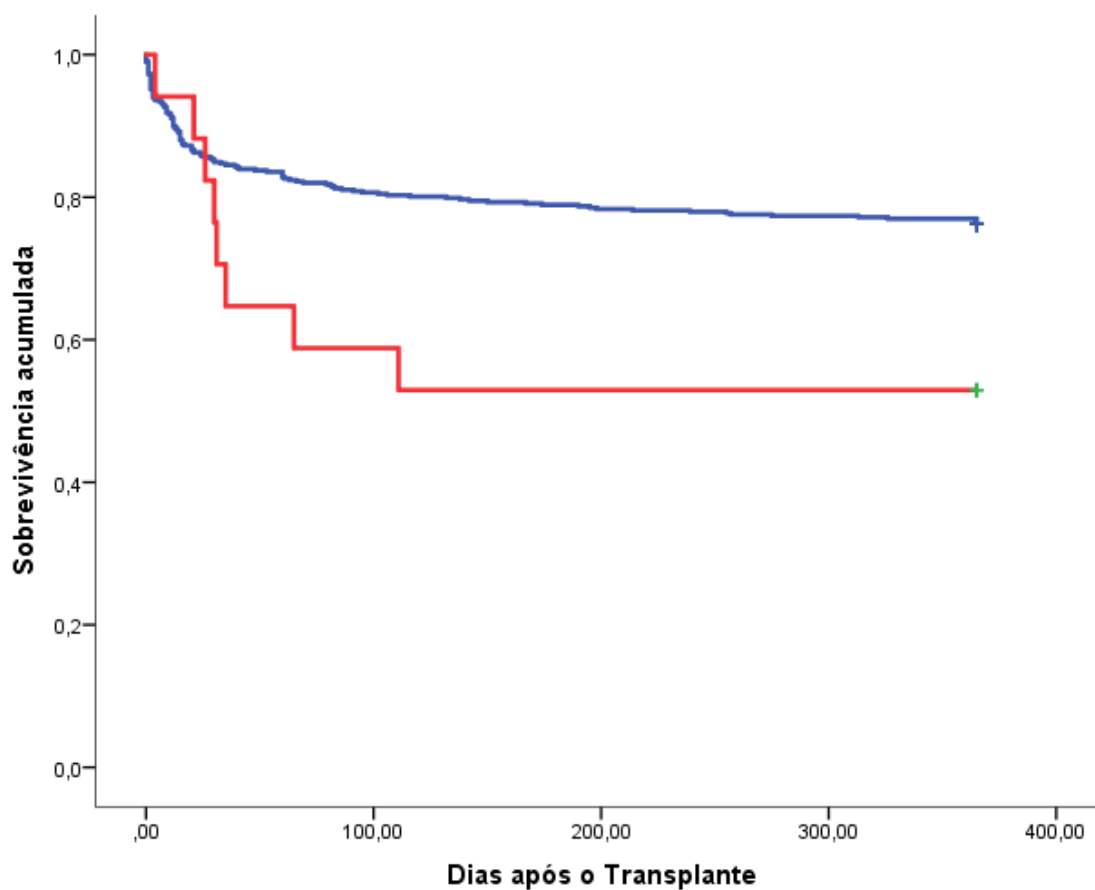
A mortalidade em 30 dias após o diagnóstico de IFI comprovada ou provável foi de 31,8%. Não houve diferença significativa na mortalidade observada em 30 dias ( $p=0,62$ ) para os casos precoces e tardios de IFI. A mortalidade observada para os 15 casos precoces de IFI, ocorridos até 90 dias após o transplante, foi de 31,3% em 30 dias. Entre os seis casos tardios de IFI, observou-se mortalidade de 50% em 30 dias.

#### 6.5) IFI e mortalidade no primeiro ano após TH

Dentro do primeiro ano de seguimento nesta coorte, houve 131 óbitos, correspondendo a mortalidade global de 24,5%. Houve 17 casos de IFI no primeiro ano com 9 óbitos nesse período, correspondendo a mortalidade de 53%, enquanto entre os demais 517 pacientes, houve 123 óbitos (mortalidade de 23,8%). A curva de sobrevivência apresentada na figura 3 traz a comparação da sobrevivência acumulada, em um ano, para pacientes com e sem o diagnóstico de IFI, realizada com o método de Kaplan-Meier. Houve diferença significativa entre os grupos ( $p=0,03$ , teste de log-rank).

Em análise univariável (tabela 7), utilizando o método de Cox, tendo a IFI como variável tempo-dependente, observou-se maior mortalidade em um ano para pacientes que desenvolveram a complicação (*Hazard ratio* [HR] 5,21, intervalo de confiança [IC] 95%: 2,52 a 10,75;  $p<0,001$ ). Outras covariáveis que apresentaram associação significativa com mortalidade em um ano foram: idade, por ano adicional (HR 1,01;  $p=0,015$ ); TRS nos sete dias anteriores ou posteriores ao transplante (HR 4,37;  $p<0,001$ ); reoperação em três meses (HR 3,036;  $p<0,001$ ); anastomose biliodigestiva (HR 1,64;  $p=0,022$ ); retransplante (HR 2,12;  $p=0,029$ ); internação em UTI no momento que antecedeu o transplante (HR 2,301;  $p=0,006$ ), MELD clínico, por ponto adicional do *score* (HR 1,031;  $p=0,003$ ) e infecção por CMV, também modelada como variável tempo-dependente (HR=7,538;  $p<0,001$ ). As variáveis sexo feminino ao nascimento (HR 1,39;  $p=0,059$ ) e hipertensão arterial (HR 0,703;  $p=0,058$ ) mostraram associação com mortalidade em um ano, com significância estatística limítrofe, sendo a segunda um fator de proteção. Doença de base, carcinoma hepatocelular, hepatite fulminante, hepatite C, tempo de isquemia fria, infecção pelo HIV, doador vivo, cor, diabetes mellitus, IgG

reagente para CMV, hemoderivados transfundidos (por unidade) e transplante combinado fígado-rim, não tiveram associação significativa com mortalidade em um ano.



**Figura 3: Representação gráfica da comparação da probabilidade de sobrevivência no primeiro ano após transplante hepático entre pacientes que desenvolveram (linha vermelha) ou não (linha azul) infecção fúngica invasiva ( $p=0,03$ )**

**Tabela 7: Análise univariável da associação entre ocorrência de infecção fúngica invasiva (IFI) e demais covariáveis estudadas e a mortalidade em um ano em pacientes submetidos a transplante hepático em um centro do Rio de Janeiro entre 2015 e 2020**

Variável	<i>Hazard ratio</i>	IC 95%	p-valor
IFI no primeiro ano	5,208	2,52-10,75	<0,001
Sexo feminino ao nascimento	1,39	0,98-1,96	0,059
Idade (por cada ano)	1,01	1,00-1,03	0,015
Doença de base (categoria de referência: “Outras causas”)			0,781
Álcool	0,7	0,32-1,49	
Hepatite viral crônica	0,942	0,49-1,79	
Autoimune	0,713	0,27-1,83	
Criptogênica	0,658	0,25-1,67	
EHNA	1,071	0,513-2,23	
Cirrose biliar	1,055	0,43-2,54	
Carcinoma hepatocelular	0,772	0,54-1,10	0,156
Hepatite fulminante	1,331	0,32-5,37	0,689
Hepatite C	1,253	0,88-1,76	0,199
TRS dentro de 7 dias pré ou pós-transplante	4,37	3,09-6,17	<0,001
Tempo de isquemia fria (por cada hora)	1,057	0,98-1,13	0,128
HIV	0,862	0,21-3,48	0,835
Doador vivo	1,456	0,85-2,49	0,171
Cor (categoria de referência: “Preta”)			0,186
Branca	1,108	0,57-2,14	
Parda	1,522	0,76-3,01	
Diabetes mellitus	1,017	0,69-1,48	0,929
Hipertensão arterial	0,703	0,48-1,01	0,058
CMV IgG reagente	1,566	0,68-3,55	0,284
Reoperação em 3 meses	3,036	2,08-4,42	<0,001
Anastomose biliodigestiva	1,64	1,07-2,50	0,022
Retransplante	2,12	1,08-4,19	0,029
Em UTI antes do transplante	2,301	1,27-4,16	0,006
MELD clínico (por ponto do <i>score</i> )	1,031	1,01-1,05	0,003
Hemoderivados transfundidos (por cada unidade)	1,015	0,96-1,07	0,586
Infecção por CMV	7,538	4,63 – 7,54	<0,001
Transplante combinado fígado-rim	1,822	0,89-3,72	0,1

IFI: infecção fúngica invasiva (modelada como variável tempo-dependente); EHNA: esteato-hepatite não alcoólica; HIV: vírus da imunodeficiência humana; CMV: citomegalovírus; MELD: “model for end stage liver disease”; UTI: Unidade de terapia intensiva; TRS: terapia renal substitutiva; IC 95%: intervalo de confiança 95%.

Na análise ajustada (tabela 8), a ocorrência de IFI, modelada como variável tempo-dependente, associou-se à maior mortalidade dentro do primeiro ano de pós-operatório, com nível limítrofe de significância estatística (HR 2,174;  $p=0,055$ ). Outros fatores independentemente associados a maior risco para este desfecho foram: idade (HR 1,030 por cada ano adicional;  $p<0,001$ ), sexo feminino (HR 1,577;  $p=0,001$ ), tempo de isquemia fria por hora adicional (HR 1,170;  $p<0,001$ ), reoperação não relacionada a retransplante (HR 2,030;  $p=0,001$ ), hemodiálise nas semanas anterior ou posterior ao TH (HR 2,840;  $p<0,001$ ) e infecção por CMV (HR=5,339;  $p<0,001$ ). Além disso, a escala MELD tendeu a associar-se a maior mortalidade, com significância limítrofe (HR=1,023;  $p=0,067$ ).

**Tabela 8: Modelo final ajustado mostrando as variáveis associadas à mortalidade em um ano entre pacientes que receberam transplante hepático em um centro do Rio de Janeiro entre 2015 e 2020**

	<b>HR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p-valor</b>
<b>IFI no primeiro ano</b>	2,174	0,98-4,81	0,055
<b>Idade (<i>por cada ano</i>)</b>	1,030	1,01-1,05	0,001
<b>Sexo feminino ao nascimento</b>	1,577	1,10-2,27	0,014
<b>Tempo de isquemia fria (<i>por cada hora</i>)</b>	1,170	1,07-1,28	<0,001
<b>Doador vivo</b>	4,381	2,05-9,36	<0,001
<b>Escore MELD clínico (<i>por cada ponto</i>)</b>	1,023	1,00-1,05	0,067
<b>Reoperação em 3 meses</b>	2,030	1,36-3,03	0,001
<b>TRS dentro de 7 dias pré ou pós-transplante</b>	2,840	1,89-4,28	<0,001
<b>Infecção por CMV</b>	5,339	3,17-8,99	<0,001

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; IFI: infecção fúngica invasiva (modelada como variável tempo-dependente); TRS: terapia renal substitutiva; CMV: citomegalovírus

## 6.6) Adesão ao protocolo de profilaxia antifúngica e risco de IFI

Entre os 534 indivíduos submetidos a TH, 232 (43,4%) receberam profilaxia antifúngica: 214 (40%) indivíduos usaram apenas fluconazol e 18 (3,4%) usaram micafungina, sendo em dois deles, precedida pelo uso de fluconazol.

Houve 16 (3%) casos de IFI nos primeiros 90 dias de pós-operatório. Entre estes, 14 casos foram IFI precoces causadas por espécies fúngicas que são alvo das recomendações de profilaxia (IFIp), incluindo 13 casos comprovados de infecção por *Candida* spp. e um caso provável de infecção por *Aspergillus*. A incidência global acumulada de IFIp nesta coorte foi de 2,6%. A incidência de casos de IFIp entre os pacientes para os quais a profilaxia antifúngica foi prescrita foi de 4,3% (10 casos entre 232 receptores), resultado maior que a proporção de 1,3% (4 casos/302 pacientes) verificada nos pacientes que não fizeram uso de profilaxia ( $p=0,032$ ). O anexo VII descreve os casos de IFIp ocorridos em pacientes com fatores de risco que receberam profilaxia.

A seguir, analisou-se em que medida a decisão de iniciar profilaxia antifúngica seguiu as recomendações do protocolo utilizado no centro. Considerando-se as mesmas, houve 223 (41,8%) receptores que preencheram os critérios para profilaxia para IFI. Destes, 171 efetivamente foram submetidos a esta intervenção, enquanto nos restantes 52 casos ela não foi implementada. Por outro lado, entre os 311 (58,2) indivíduos que não preenchiam critério, 61 foram submetidos à profilaxia. Assim, observou-se que a conduta adotada em 113 pacientes (21,2%) se desviou do protocolo, situando-se a adesão ao mesmo em 78,8%. Ao se analisar a proporção de desvios do protocolo de acordo com cada um dos seus fatores de predição de IFI, observamos frequências semelhantes de falhas na prescrição de profilaxia nos casos em que ela estaria indicada em função de: apresentar o receptor score MELD acima de 30 (7 falhas entre 41 casos; 17,1%); ter realizado reoperação (excluído o retransplante) nos primeiros três meses (17 falhas entre 78 casos; 21,8%); ter realizado anastomose biliodigestiva (17 falhas entre 78 casos; 21,8%), e ter necessitado hemodiálise no período de mais ou menos 7 dias da data do TH (18 falhas entre 118 casos; 15,3%). Por outro lado, todos os pacientes retransplantados ou em quem a indicação de TH deu-se por hepatite fulminante receberam profilaxia.

A análise da distribuição da frequência de IFI nos primeiros 90 dias causada por *Candida* spp. ou *Aspergillus* spp. (IFIp) entre subgrupos definidos não só pelo uso da

profilaxia como pelo preenchimento de critérios para a intervenção (tabela 9) evidenciou uma diferença significativa na incidência de IFIp entre os subgrupos ( $p=0,02$ ), sendo a frequência observada entre os 171 indivíduos em que a profilaxia foi prescrita em acordo com o protocolo do centro (10 casos entre 171 receptores; 5,8%), significativamente maior, na comparação *post-hoc* com a verificada no grupo sem indicação de profilaxia e que não a utilizou (três casos entre 250 receptores, 1,2%). As diferenças observadas na comparação com os outros dois subgrupos não alcançaram significância na análise *post-hoc*, provavelmente em função do número relativamente pequeno de indivíduos incluídas nos mesmos.

**Tabela 9: Comparação da incidência de infecções fúngicas invasivas precoces por *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. (IFIp) entre subgrupos definidos pela indicação e uso da profilaxia**

<b>Subgrupo</b>	<b>Indicação de profilaxia?</b>	<b>Iniciou profilaxia?</b>	<b>Total de pacientes</b>	<b>Casos de IFIp n (%)</b>
1*	Não	Não	250	3 (1,2)
2	Não	Sim	61	0 (0)
3	Sim	Não	52	1 (1,9)
4*	Sim	Sim	171	10 (5,8)

p=0,02 na comparação global entre os subgrupos. \*Na análise *post-hoc* pelo método de Bonferroni, houve diferença significativa entre os subgrupos 1 e 4

A seguir, foi realizada uma análise exploratória univariável para identificação de possíveis preditores de IFI apesar do uso de profilaxia (tabela 10). A frequência de IFI precoce no subgrupo de 171 pacientes de alto risco que receberam profilaxia foi maior nos pacientes de cor preta ( $p=0,009$ ) ou submetidos a reoperação dentro dos primeiros 90 dias após o TH ( $p=0,036$ ). Pacientes que desenvolveram IFI precoce apresentaram uma maior mediana de número de fatores de risco para esta complicação ( $p=0,06$ ) e maior frequência de uso de micafungina como droga profilática ( $p=0,07$ ), diferenças que se aproximaram da significância estatística.

Por outro lado, pacientes com diagnóstico pré-transplante de carcinoma hepatocelular apresentaram menor frequência de IFI precoce, também com significância estatística limítrofe ( $p=0,065$ ). Não houve associação significativa em relação a outros fatores analisados, que abrangeram: idade, sexo, hepatite fulminante e hepatite C crônica, escore MELD maior que 30, diabetes mellitus, hipertensão arterial, soropositividade para HIV, transplante com doador vivo, tempo de isquemia fria, número de unidades de hemoderivados transfundida durante o procedimento, infecção por CMV, retransplante nos primeiros 90 dias de seguimento, necessidade de diálise e transplante com derivação biliodigestiva.

**Tabela 10: Fatores associados à ocorrência de casos precoces de infecção fúngica invasiva (IFIp) em pacientes que receberam profilaxia antifúngica**

Variável	IFIp		p-valor
	SIM Total = 10 n (%)	NÃO Total = 161 n (%)	
Idade ( <i>anos</i> )	45 (29-61)*	56,5 (46-63)*	0,348
Sexo ao nascimento			0,189
Masculino	3 (30)	90 (56)	
Feminino	7 (70)	71 (44)	
Cor autodeclarada			0,031
Branco	3 (30)	101 (63)	
Pardos	4 (40)	51 (32)	
Pretos	3 (30)	8 (5)	
Hepatite C	3 (30)	51 (32)	1,0
Hepatite fulminante	0 (0)	7 (4)	1,0
Carcinoma hepatocelular	0 (0)	10 (6)	0,065
Diabetes mellitus	1 (10)	41 (25)	0,454
Hipertensão arterial	2 (20)	50 (31)	0,725
IgG reagente para CMV	9 (90)	144 (89)	0,445
Infecção pelo HIV	0 (0)	2 (1)	1,0
Tipo de doador			0,284
Vivo	2 (20)	16 (10)	
Falecido	8 (80)	145 (90)	
Tempo de isquemia fria	4,5(4-5)	6 (5-8)*	0,995
MELD > 30	1 (10)	33 (20)	0,689
TRS em +/- 7 dias do transplante	8 (80)	92 (57)	0,198
Retransplante	4 (40)	35 (22)	0,238
Reoperação em 3 meses	7 (70)	54 (34)	0,036
Anastomose biliodigestiva	3 (30)	58 (36)	1,0
Total de hemoderivados	10,5 (8-13)*	4 (2-10)*	0,239
Infecção por CMV	2 (20)	27 (17)	0,68
Contagem de fatores de predição	3 (2-4)*	2 (1-3)*	0,061
Medicamento profilático			0,07
Micafungina	3 (30)	15 (9)	
Fluconazol	7 (70)	146 (91)	

\* Mediana (intervalo interquartil); HIV: vírus da imunodeficiência humana; CMV: citomegalovírus; MELD: “model for end stage liver disease”; TRS: terapia substitutive renal

Tendo em vista o resultado numérico sugerindo maior risco de IFI<sub>p</sub> entre os usuários de micafungina, comparou-se a distribuição dos fatores de predição de IFI<sub>p</sub> entre os pacientes para os quais se prescreveu o uso profilático de fluconazol ou micafungina (tabela 11). Pacientes que receberam micafungina haviam mais frequentemente sido retransplantados ( $p=0,001$ ). Adicionalmente, os receptores que submetidos a profilaxia com micafungina apresentavam uma mediana de fatores de predição de IFI numericamente maior, em comparação aos usuários de fluconazol, diferença que se aproximou do nível de significância estatística ( $p=0,09$ ). Não observamos diferença significativa em relação aos demais preditores de IFI que faziam parte do protocolo.

**Tabela 11: Análise da associação entre a distribuição dos fatores de predição e escolha do medicamento usado para profilaxia antifúngica**

	<b>Fluconazol Total=214 n (%)</b>	<b>Micafungina Total=18 n (%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Reoperação em 3 meses</b>	54 (25)	7 (39)	0,264
<b>Anastomose biliodigestiva</b>	59 (27)	2 (11)	0,167
<b>MELD &gt; 30</b>	31 (14)	3 (17)	0,733
<b>TRS dentro de 7 dias pré ou pós-transplante</b>	90 (42)	10 (55)	0,267
<b>Hepatite fulminante</b>	7 (3)	0 (0)	1
<b>Retransplante</b>	30 (14)	9 (50)	0,001
<b>Número de fatores de risco</b>	3 (1-3)*	3,5 (2,25-4)*	0,09

\* Mediana (intervalo interquartil); MELD: “model for end stage liver disease”; TRS: terapia renal substitutiva

## 7) Discussão

Diante da escassez de dados nacionais a respeito da epidemiologia das IFI após TH e das práticas de profilaxia antifúngica em centros nacionais, destacando-se em particular a inexistência de publicações nacionais que apresentem dados de observações de um período recente, o presente estudo pretende contribuir para a compreensão atualizada do tema em nosso meio. Em um cenário caracterizado pelo uso da escala MELD para o ranqueamento de candidatos a transplante hepático, observou-se incidência acumulada de IFI de 2,9% em um ano e de 4,1% se considerado todo o período de seguimento. Esta frequência é semelhante aos 4,7% descritos no estudo da TRANSNET (Pappas et al., 2010c) e dentro da faixa de 1 a 10,8% descrita nos estudos publicados após 2010 (Campos-Varela et al., 2022; Carugati et al., 2024; Giannella et al., 2016; Kang et al., 2020; Lavezzo et al., 2014; Winston et al., 2014). A maior parte dos casos de IFI ocorreu nos primeiros 90 dias após o TH entre indivíduos identificados como de alto risco para IFI pelo sistema de predição aqui utilizado para direcionamento da profilaxia. Houve amplo predomínio de *Candida* spp. como etiologia de IFI, tendo-se mostrado rara a ocorrência de aspergilose invasiva apesar da alta prevalência de fatores de risco comuns para candidíase e aspergilose invasivas e do uso de protocolo de profilaxia baseada primordialmente em fluconazol, fato que sublinha a importância da consideração da epidemiologia local para a orientação das intervenções profiláticas. Em que pese a baixa incidência observada, a ocorrência de IFI associou-se a mortalidade significativamente maior no primeiro ano após TH, mesmo após ajuste por outras covariáveis. Diante da alta mortalidade observada, a análise exploratória dos fatores associados à ocorrência de IFI em indivíduos de alto risco apesar do uso da profilaxia contribui com informações que podem orientar o uso de terapia antifúngica empírica em circunstâncias de maior probabilidade clínica, ainda que se reconheça o limitado poder estatístico destas análises.

A tendência a menor incidência de IFI após TH neste e em outros estudos recentes em comparação com estudos mais antigos, nos quais a incidência de IFI em receptores de TH não submetidos à profilaxia sistêmica por vezes era superior a 20% (Collins et al., 1994b; Singh et al., 2001; Winston; Pakrasi; Busuttill, 1999), está provavelmente relacionada a avanços técnicos ocorridos nas últimas décadas, tanto em relação ao procedimento cirúrgico quanto ao manejo pós-operatório dos receptores de TH.

Desde a realização do primeiro transplante hepático humano por Thomas Starzl em 1963 (Song et al., 2014), ocorreram importantes avanços nas técnicas cirúrgicas, com

destaque para avanços nas técnicas de anastomose vascular e biliar, incluindo a introdução da técnica *piggyback* para preservação da veia cava inferior, que possibilitou importantes reduções do tempo cirúrgico, do tempo de isquemia quente e da necessidade de hemotransfusão, sem aumentar o risco de complicações pós-operatórias (Polak; Peeters; Slooff, 2009). Avanços cirúrgicos resultaram em menor instabilidade intraoperatória, facilitação de retransplantes, menor dissecação retrocaval (Polak; Peeters; Slooff, 2009), fatores que, no seu conjunto, tem-se associado a uma evolução clínica pós-operatória mais estável com redução de mortalidade após TH (Lee et al., 2017). É altamente provável que a maior estabilidade intra e pós-operatória proporcionada pela evolução técnica tenha indiretamente ensejado uma redução do risco de IFI nesta população, ao reduzir a gravidade clínica pós-operatória destes pacientes.

Paralelamente, avanços no manejo clínico podem ter contribuído para esta redução, com especial destaque para a adoção de protocolos de profilaxia antifúngica. Há evidências de que a profilaxia antifúngica reduza significativamente a incidência de IFI após TH, conforme demonstrado em duas revisões sistemáticas com meta-análise (Evans; Morris; Knight, 2014; Liu et al., 2022), além de, possivelmente, associar-se também a redução de mortalidade por IFI (Evans; Morris; Knight, 2014).

Além destes fatores gerais, outras características da população estudada e do período de estudo e que podem ter modulado seus resultados merecem ser comentados. O primeiro destes fatores diz respeito à etiologia da hepatopatia. Verificou-se, na coorte estudada, predomínio de hepatite C como etiologia da hepatopatia, seguida de hepatopatia alcoólica e esteato-hepatite não alcoólica. Tal distribuição foi similar à relatada no estado de São Paulo, no período de 2010 a 2015, em que as principais etiologias de doença hepática que motivaram inclusão de pacientes em lista de espera para TH foram hepatites virais em 35% dos casos, hepatopatia alcoólica em 11%, CHC em 10%, criptogênica ou esteato-hepatite não alcoólica em 10% e doenças autoimunes em 7% (Bittencourt; Farias; Couto, 2016). Todavia, é importante mencionar que vem sendo observada redução da parcela de pacientes submetidos a TH em decorrência de hepatite C ao longo do tempo, com aumento da proporção de indicação do procedimento em consequência de carcinoma hepatocelular e esteato-hepatite não alcoólica, como demonstrado em estudos populacionais da Europa e dos EUA (Belli et al., 2018; Younossi et al., 2025; Goldberg et al., 2017; Younossi et al., 2025). Atribui-se essa transição epidemiológica ao uso de antivirais de ação direta, altamente eficazes para a cura de infecções crônicas por VHC, somada ao crescente impacto da obesidade e síndrome metabólica na população geral.

Notavelmente, 41,1% dos receptores de TH desta coorte tiveram diagnóstico de CHC antes da realização do TH, proporção maior do que a descrita em grandes séries internacionais (Cron et al., 2024; Mahale et al., 2021; Yang et al., 2017), porém similar à observada em centro universitário localizado em Campinas/SP, que identificou que, no período de 2009 a 2019, 243 (50,1%) entre 485 transplantes realizados tiveram diagnóstico de CHC na análise dos explantes dos órgãos nativos (Greca et al., 2022). Este achado provavelmente se relaciona ao fato de que candidatos acometidos por CHC recebem, no Brasil, pontuação especial no ranqueamento para TH desde 2009, com o intuito de reduzir o tempo de espera em lista para estes pacientes que podem perder a indicação para o TH caso ocorra progressão da doença neoplásica. Isto ocasiona frequentemente acesso ao procedimento em contexto clínico de menor gravidade da doença hepática, tal como medida pelo escore MELD, cujo valor mediano para pacientes com CHC nesta coorte situou-se em 15, que pode ser considerado relativamente baixo. Este fato pode, em alguma medida, ter influenciado os resultados deste estudo, uma vez que valores menores deste escore tem sido associados a menor risco de IFI após TH (Saliba et al., 2013c).

Outro aspecto digno de nota foi a sobreposição da pandemia de covid-19 nos dois últimos anos de seguimento desta coorte. A associação de covid-19 com aumento da incidência IFI, particularmente candidemia e aspergilose pulmonar, foi amplamente documentada (Gangneux et al., 2022; Gold et al., 2023; López-Herrero et al., 2024). Adicionalmente, a mortalidade das IFI associadas à covid-19 mostrou-se maior que a dos casos de IFI não associados a esta infecção emergente (Bauer et al., 2023; Brandt; Sawazaki; Cavalcante, 2024; Endashaw et al., 2025; Henao-Martínez et al., 2023; Nucci et al., 2021). O impacto da pandemia foi mais intenso nos anos de 2020 e 2021, com redução progressiva dos casos e óbitos a partir de 2022, acompanhando o avanço da vacinação e mudanças nas variantes circulantes (Berra et al., 2024). Em 2020, o Brasil teve aproximadamente 7,7 milhões de casos e 194 mil mortes por covid-19. Em 2021, houve um aumento expressivo, com cerca de 22 milhões de casos e 425 mil mortes. Em 2022 e 2023, os números caíram significativamente, com menos de 10 mil mortes anuais em 2023 (Berra et al., 2024; Colonia et al., 2023). Apesar das dificuldades relacionadas à manutenção das atividades de transplante impostas pela pandemia, foram realizados 103 TH em 2020 no centro, número justificado pelo caráter não eletivo do procedimento. Além disso, o tempo de seguimento dos pacientes estendeu-se até o ano de 2021, incluindo, assim, o período de maior repercussão da pandemia. É necessário, portanto,

considerar em que medida este fator pode ter influenciado a incidência e a mortalidade associada a IFI aqui relatada. De fato, os dois casos tardios de candidemia observados nesta coorte ocorreram em receptores hospitalizados por complicações relacionadas a covid-19, tendo ambos evoluído ao óbito. Interessantemente, observou-se também um aumento numérico dos casos de candidíase invasiva precoce (diagnosticada dentro de 90 dias após o TH) durante o ano de 2020. Contudo, apesar de não termos analisado sistematicamente os diagnósticos de covid-19 entre os pacientes submetidos a TH em 2020, nenhum dos cinco pacientes acometidos por candidíase invasiva no referido ano tiveram diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2. Além disso, todos esses casos apresentavam fatores de risco para IFI. Acrescente-se que a mortalidade em um ano dos receptores acometidos por candidíase invasiva precoce em 2020 foi de 20%, valor inferior à taxa observada para casos de IFI associada à infecção por SARS-CoV-2 na própria instituição bem como no restante da literatura, que variou entre 59,6% e 80,8% (Bauer et al., 2023; Brandt; Sawazaki; Cavalcante, 2024; Endashaw et al., 2025; Nucci et al., 2021). Pode-se concluir, assim, que a ocorrência da pandemia de covid-19 pode ter contribuído para elevar de forma limitada as estimativas de incidência e mortalidade associada à IFI relatadas neste estudo, porém com impacto aparentemente circunscrito aos casos tardios de IFI.

O predomínio de candidíase invasiva (72,7% de todos os episódios de IFI e 92,3% dos casos de IFIp) como etiologia é consistente com os mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nesta infecção, incluindo a presença de *Candida* spp. como parte da microbiota do trato digestivo dos receptores, bem como sua clara associação com complicações técnicas cirúrgicas. Nossos resultados são muito similares ao descrito nas duas grandes coortes dos EUA da primeira década dos anos 2000, que observaram proporções de 68% e 79% de candidíase invasiva como etiologia das IFI em receptores de TH (Neofytos et al., 2010b; Pappas et al., 2010c), além de aproximar-se da proporção de 93% descrita na coorte suíça (Van Delden et al., 2020).

A elevada proporção observada de espécies de *Candida* não-*albicans*, correspondendo a 86% entre os episódios de candidíase invasiva, é consistente com o fato de a maior parte dos casos ter ocorrido entre pacientes expostos a profilaxia antifúngica, em concordância com a já conhecida associação do uso de profilaxia com fluconazol e a ocorrência de infecção por espécies menos sensíveis ou resistentes a este agente (Andes et al., 2016a; Neofytos et al., 2010b; Raghuram et al., 2012). Porém, a frequência de isolamento de espécies não-*albicans* foi expressivamente maior do que as proporções

observada nas principais séries, que variaram de 29 a 58% (Andes et al., 2016a; Bassetti et al., 2017b; Breikopf et al., 2023b; Neofytos et al., 2010b; Raghuram et al., 2012; Van Delden et al., 2020). Considerando o número pequeno de casos de IFI por *Candida* spp., não é possível inferir qual seria a causa mais provável dessa diferença, que pode decorrer de mera variação estocástica ou relacionar-se às características da população estudada ou do protocolo de profilaxia utilizado.

Existem evidências na literatura de casos de transmissão de infecção fúngica do doador falecido para o receptor de TH, relacionados à contaminação de líquido de preservação do enxerto por *Candida* spp. e associados com complicações graves para o receptor, incluindo aneurisma micótico e peritonite (Audet et al., 2011; Bachellier, 2014; Cerutti et al., 2006; Levesque et al., 2015). Não há, no entanto, publicações que avaliem o impacto da presença de candidemia oculta (não identificada no momento da captação do órgão) no doador de órgãos sobre a evolução do receptor. Entre os principais trabalhos que avaliaram a prevalência de ICS oculta em doadores e o impacto sobre o receptor, não houve descrição de casos de candidemia (Cerutti et al., 2006; Doucette et al., 2013; Freeman et al., 1999; González-Segura et al., 2005; Lumbreras et al., 2001), exceto por um estudo multicêntrico espanhol publicado em 2008, em que um entre 38 casos de ICS de doador foi causado por *Candida albicans*, sem transmissão documentada para o receptor (Len et al., 2008). Em um dos estudos anteriormente citados (Cerutti et al., 2006), proveniente de centro de transplante de Turim, Itália, houve quatro casos de transmissão de infecção por *Candida* spp. a partir de doadores de fígado para o receptor, porém sem relação com candidemia oculta, tendo sido associados a contaminação de líquido de preservação (dois casos) e colonização do trato da biliar do doador (dois casos). Destaque-se, porém, a mortalidade de 75% observada entre os receptores destes órgãos. Em nossa série, houve detecção de 9 casos de candidemia oculta de doador falecido, causados por espécies não-*albicans* em 89% dos casos. A maioria (78%) dos receptores destes órgãos iniciaram terapia antifúngica preemptiva direcionada para o isolado do doador, não tendo sido detectada transmissão da infecção fúngica em nenhum destes casos. Estes resultados sugerem que, num contexto em que o uso de terapia preemptiva direcionada é usada na maioria dos casos, o risco de transmissão de IFI a partir de doadores com candidemia oculta seja baixo.

A criptococose foi identificada como segunda causa mais frequente de IFI na coorte, com incidência de 0,6%, correspondendo a 13,6% dos casos de IFI, com apresentação tipicamente tardia, traduzida por mediana de tempo de 8,8 meses após

transplante em receptores de TH. No Brasil, a criptococose associa-se a elevada carga de doença entre pessoas vivendo com HIV, entre as quais figura como uma das IFI mais letais, embora casos em imunocompetentes – especialmente associados ao *Cryptococcus gattii* – também sejam frequentes nas regiões Norte e Nordeste (Dos Reis et al., 2022; Dos Santos Bentes et al., 2019; Souto et al., 2016; Trilles et al., 2008). As estimativas globais indicam 223.100 casos anuais de meningite criptocócica associada ao HIV, sendo a América Latina responsável por cerca de 5.300 casos/ano, com o Brasil figurando entre os países com maior incidência regional. A distribuição ambiental acompanha esses achados, com isolamento frequente do fungo em excretas de aves, ocos de árvores e ambientes urbanos e florestais de diversos estados brasileiros, reforçando o caráter endêmico (Do Carmo et al., 2022). Estes fatores ambientais são provavelmente a principal justificativa para a variação geográfica observada na proporção de casos de IFI causados por *Cryptococcus* spp. após TH. Em contraste com os resultados do presente estudo, nas grandes séries dos EUA, a criptococose foi identificada apenas como terceira causa de IFI em receptores de TH, achado semelhante ao observado em séries provenientes da Austrália, Japão e Coreia do Sul, assim como de centro localizado em São Paulo (Kim et al., 2019; Lum et al., 2020; Nagao et al., 2016; Neofytos et al., 2010b; Pappas et al., 2010c; Zicker et al., 2011). Divergência ainda mais extrema pode ser notada em relação aos resultados de estudos oriundos de outros países, tais como Suíça, Itália, Áustria, Alemanha e China, nos quais não foram identificados casos de criptococose entre receptores de TH (Breitkopf et al., 2023b; Karadag et al., 2021; Lavezzo et al., 2018; Sganga et al., 2014; Shi et al., 2008; Van Delden et al., 2020). A possibilidade da influência de fatores ambientais locais propiciarem uma maior participação de *Cryptococcus* spp. como causa de IFI após transplantes de órgãos no Rio de Janeiro é reforçada pelo resultado de estudo proveniente de centro universitário da Cidade do Rio de Janeiro, no qual a criptococose representou a principal causa de IFI em receptores de transplante renal (Guimarães et al., 2016), em oposição aos resultados de estudos internacionais nos quais a criptococose é descrita como segunda ou terceira causa de IFI em receptores de transplante renal (Gavaldà et al., 2014c; Guimarães et al., 2016; Neofytos et al., 2021; Pappas et al., 2010c).

O impacto da aspergilose invasiva nas séries de IFI em receptores de TH é bastante variável. Descrita geralmente como a segunda IFI mais frequente após TH, a aspergilose também apresenta considerável amplitude na incidência relatada por diferentes estudos, abrangendo valores de incidência acumulada que vão de menos de 1% a 9% (Briegel et

al., 1995; Brown et al., 1996; Husain; Camargo, 2019; Kusne et al., 1992; Lortholary et al., 2011; Melenotte et al., 2023; Pappas, 2005; Pappas et al., 2010c; Paterson; Singh, 1999; Van Delden et al., 2020; Zaoutis et al., 2006). Nesta coorte, apesar da considerável prevalência de fatores de risco associados à aspergilose invasiva e do uso de um protocolo de profilaxia primordialmente baseado no emprego de fluconazol, sem ação portanto sobre *Aspergillus* spp., esta IFI mostrou-se rara, tendo sido diagnosticada em apenas um paciente, frequência que corresponde a uma incidência acumulada de apenas 0,2%. Embora não se possa afastar a possibilidade de que o uso de equinocandina como droga profilática por alguns pacientes possa ter influenciado nossos resultados, a proporção muito pequena de pacientes (3,4%) submetidos a este regime profilático alternativo sugere que o impacto deste fator sobre nossos resultados não tenha sido de grande monta. A este respeito, é importante mencionar que o benefício da profilaxia antifúngica é evidente sobre a ocorrência de candidíase invasiva, mas o efeito sobre a ocorrência de aspergilose invasiva é mais incerto (Liu et al., 2022). Há dados limitados sobre eficácia da profilaxia antifúngica na prevenção de aspergilose invasiva no contexto de TH: os estudos de profilaxia não são, em geral, dimensionados para avaliar diferenças expressivas sobre a incidência de aspergilose, mas revisão sistemática de ensaios clínicos com meta-análise publicada em 2022 falhou em detectar eficácia da profilaxia sobre a ocorrência da complicação em receptores de TH (Liu et al., 2022). Todavia, as recomendações da Sociedade Americana de Transplantes, pacientes submetidos a retransplante, hemodiálise na ocasião do transplante ou dentro da primeira semana após mesmo e submetidos a reoperações abdominais ou torácicas deveriam receber profilaxia antifúngica com ação sobre *Aspergillus* spp., preferencialmente com equinocandinas ou voriconazol (Husain; Camargo, 2019). Em nossa coorte, a prevalência destes fatores de risco foi de 8,6% para retransplante, 14,6% para reoperações e 22,1% para hemodiálise, o que motivaria indicação de profilaxia contra aspergilose em proporção elevada dos receptores, sem benefício evidente, porém com possível aumento de custos, eventos adversos (quando consideradas opções como anfotericina B e voriconazol) e um potencial considerável de seleção de resistência, quando considerado o uso de equinocandinas. Acreditamos, assim, que nossos achados ratificam a importância de se considerar os dados epidemiológicos locais para definição das estratégias de profilaxia. Nossos resultados sugerem que, em centros com baixa incidência de aspergilose invasiva, o uso de fluconazol como agente profilático preferencial é adequado, tendo em vista sua eficácia, segurança, ampla disponibilidade e baixo custo. Em tal contexto, parece ser mais

racional reservar o uso de equinocandinas, azólicos de maior espectro e formulações lipídicas de anfotericina B para tratamento, direcionado ou empírico das IFI.

Entretanto, um fator a ser considerado na interpretação destes resultados é que o desempenho dos métodos disponíveis para o diagnóstico de aspergilose invasiva em receptores de TOS é limitado. A dosagem sérica de galactomanana não é sensível para detecção precoce de casos em receptores de TH e a sua utilização como parte de estratégia preemptiva não está recomendada (Husain; Camargo, 2019). A ocorrência de alterações radiológicas típicas em caso de aspergilose invasiva, tais como sinal do halo invertido e lesões nodulares, é menos comum em receptores de TOS, na comparação com pacientes submetidos a TCTH, de forma que a realização sistemática de broncoscopia e lavado broncoalveolar na investigação de infecções pulmonares pode levar a maior sensibilidade diagnóstica e à detecção mais precoce de casos de aspergilose (Gioia et al., 2021; Melenotte et al., 2023; Neofytos et al., 2021). Pacientes submetidos a TOS tipicamente não preenchem critérios para aspergilose invasiva comprovada, conforme os critérios da EORTC/MSG: entre 126 casos confirmados em coorte de TOS espanhola, 50,3% dos casos não seriam considerados casos comprovados, segundo os critérios EORTC/MSG (Donnelly et al., 2020; Gioia et al., 2021). No contexto do presente estudo, a broncoscopia diagnóstica foi, em geral, reservada para casos com elevada suspeição clínica e não fez parte da avaliação diagnóstica rotineira de casos de pneumonia. A dosagem de galactomanana não foi sistematicamente realizada em todo o período de estudo, mas sua dosagem em amostras de lavado broncoalveolar foi realizada em casos suspeitos. Estas limitações podem ter ocasionado subdiagnóstico, mas é preciso levar em consideração as tais práticas diagnósticas foram, em grande parte, similares às descritas em outras séries que avaliaram a epidemiologia de IFI em receptores de TH (Breitkopf et al., 2023b; Karadag et al., 2021; Lum et al., 2020; Nagao et al., 2016; Osawa et al., 2007; Pappas et al., 2010c; Rinaldi et al., 2021; Saliba et al., 2013b; Shi et al., 2008; Singh et al., 2006; Vera; Contreras; Guevara, 2011; Zhang et al., 2020).

Não houve casos confirmados ou prováveis de pneumocistose na coorte, fato que pode ser atribuído ao baixo risco de ocorrência desta complicação em pacientes submetidos a profilaxia com cotrimoxazol – prática rotineira no centro (Andreasen et al., 2022; Hosseini-Moghaddam et al., 2019; Neofytos et al., 2018). Todavia, é preciso reconhecer que a limitada disponibilidade de métodos diagnósticos para esta infecção no centro em que se realizou o estudo, onde havia acesso apenas ao diagnóstico por

microscopia direta de secreções respiratórias pode ter causado algum grau de subestimação do risco desta IFI nesta coorte.

Conquanto se tenha observado uma progressiva redução da ocorrência de IFI após o TH nas últimas décadas, o surgimento desta complicação mantém-se associado a pior prognóstico. A mortalidade detectada em 30 dias após o diagnóstico de IFI comprovada ou provável foi elevada, porém similar à descrita no estudo da TRANSNET e nas séries publicadas nos últimos 10 anos (Breitkopf et al., 2023a; Hosseini-Moghaddam et al., 2019; Kim et al., 2019; Lum et al., 2020). Interessantemente, não foi detectada diferença significativa na comparação da mortalidade de casos precoces e tardios de IFI. Os casos tardios na coorte tiveram como etiologia espécies de *Candida* em três casos (50%), criptococose em dois casos (33%) e histoplasmose em um caso (17%); os óbitos observados ocorreram em dois casos de candidemia e um caso de criptococose. Ainda que a ampla maioria dos casos de candidíase invasiva concentre-se no período pós-transplante inicial, sua ocorrência tardia caracteristicamente se dá em cenários clínicos de gravidade, associada a fatores de risco descritos para pacientes não transplantados somados à presença de imunossupressão farmacológica: a mortalidade de 67% entre os casos tardios de candidíase invasiva foi maior do que a descrita no estudo da TRANSNET e em estudo multicêntrico que incluiu um centro brasileiro (Andes et al., 2016a; Bassetti et al., 2017b). Como já mencionado anteriormente, é possível que a ocorrência de casos tardios de candidíase invasiva associados a covid-19 tenha contribuído para os resultados observados.

A elevada mortalidade associada à ocorrência de IFI pode resultar de um conjunto de fatores que abrangem aspectos relativos ao manejo destas infecções, como a reconhecida limitação dos meios diagnósticos, que frequentemente resulta em retardo na detecção da IFI, somada à ainda restrita variedade de opções terapêuticas, em que pese a melhora observada em relação a este aspecto nas últimas décadas. Por outro lado, o prognóstico nestes casos pode ser, em grande medida, influenciado por fatores determinantes da gravidade clínica do paciente que podem diretamente influenciar o risco de óbito, ao mesmo tempo que ensejam maior probabilidade de ocorrência de IFI. Neste estudo, foi realizada análise multivariável com o intuito de estimar o impacto da IFI sobre o risco de óbito no primeiro ano após TH, com ajuste por outras covariáveis que se mostraram influentes nesta coorte e que poderiam ser fonte de confundimento. Nesta análise, a ocorrência de IFI, modelada como variável tempo-dependente, associou-se a um risco aproximadamente três vezes maior de óbito no primeiro ano pós-TH, em

comparação com os pacientes não acometidos por esta complicação infecciosa. Embora os resultados desta análise ajustada sugiram que a IFI tenha um impacto direto significativo sobre o prognóstico do paciente, o desenho retrospectivo do estudo e o caráter exploratório da análise não permitem afastar a possibilidade de confundimento residual por alguma covariável não incluída nesta avaliação.

A associação de IFI com maior risco de morte no primeiro ano é consistente com os dados de mortalidade relacionada a IFI discutidos anteriormente. A modelagem da IFI pós-transplante como variável tempo-dependente é essencial para evitar distorções relacionadas ao momento de ocorrência do evento. A IFI pode surgir em diferentes fases do pós-operatório, e seu impacto sobre o risco de morte é particularmente pronunciado no período imediatamente subsequente ao diagnóstico. Ao empregar uma abordagem tempo-dependente, o modelo distingue corretamente o tempo em que o paciente permaneceu vivo e livre de IFI (tempo não exposto) do tempo após o desenvolvimento de IFI (tempo exposto), permitindo estimar de forma mais acurada o efeito da infecção sobre a mortalidade. Além de refletir com maior fidelidade a trajetória clínica dos receptores, essa estratégia evita o chamado viés de tempo imortal, inerente a análises que tratam complicações incidentes como variáveis fixas, e fornece uma avaliação mais válida do risco associado à IFI (Yadav; Lewis, 2021).

O modelo final ajustado de análise de sobrevivência indicou ainda associação significativa entre o risco de óbito dentro de um ano após TH e as seguintes variáveis: sexo feminino, tempo de isquemia fria, reoperação, TRS na semana anterior ou posterior ao transplante, idade e infecção por CMV. Houve ainda associação com significância estatística limítrofe entre o escore MELD e a sobrevivência no primeiro ano após TH. A seguir, discutimos brevemente a plausibilidade destes achados.

A observação, neste estudo, de pior prognóstico para receptores com sexo definido como feminino ao nascimento diverge do relatado por outros centros. Estudos de grandes coortes demonstram que homens apresentam maior mortalidade global e a longo prazo após transplante hepático, com risco aumentado de morte por recidiva de malignidade e por doenças hepáticas específicas, como cirrose não relacionada ao HCV e insuficiência hepática aguda. A sobrevida em 1, 5 e 10 anos é consistentemente menor em homens em comparação às mulheres, acentuando-se a diferença após os primeiros dois anos do transplante (Burra et al., 2013; Serrano et al., 2022). Mulheres, por outro lado, apresentam menor recorrência de carcinoma hepatocelular e menor mortalidade por malignidade, embora subgrupos específicos, como mulheres jovens com doença hepática alcoólica,

possam apresentar excesso de mortalidade (Lee; Dodge; Terrault, 2021). Não fica claro a que fator atribuir a causa da divergência entre nossos resultados e os de outros estudos no tocante a este aspecto. Tal investigação não estava incluída no escopo deste projeto e merece ser avaliada em estudos futuros.

A associação de maior tempo de isquemia fria com maior mortalidade é há muito tempo reconhecida (Adam et al., 1992). Análise de mais de 40.288 transplantes hepáticos realizados entre 1998 e 2017 demonstrou que cada hora adicional no tempo de isquemia fria eleva o risco de perda do enxerto em 3,4% (Lozanovski et al., 2020). Meta-análise envolvendo 26 estudos mostrou que a sobrevivência do paciente e do enxerto é máxima quando o tempo de isquemia fria está entre 7,5 e 12,5 horas, e que tempos superiores a esse intervalo estão correlacionados com aumento de disfunção primária do enxerto e redução da sobrevida (Stahl et al., 2008).

A maior mortalidade em pacientes submetidos a reoperação também é amplamente demonstrada em outras séries (Lim et al., 2019; Moghadamyeghaneh et al., 2018). Em estudo populacional que avaliou 12.075 transplantes de fígado realizados nos EUA entre 2002 e 2012, 12,5% dos receptores foram submetidos a reoperações, frequência muito semelhante aos 14,6% detectados em nossa coorte (Moghadamyeghaneh et al., 2018). No referido estudo, pacientes submetidos a reoperação tiveram mortalidade 2,9 vezes maior (11,5% vs. 3,8%) na comparação com pacientes não submetidos a reoperação.

A associação de necessidade de TRS no pós-operatório com maior mortalidade também é consistente na literatura. Estudo de base populacional que utilizou dados do sistema de saúde sul-coreano e avaliou 6.879 pacientes submetidos a TH entre 2006 e 2015 identificou 968 (14%) que necessitaram de diálise no período perioperatório (Lee et al., 2019). Observou-se aumento de mortalidade global (HR=1,73) nos pacientes que necessitaram de diálise, em análise ajustada por escore de propensão. Coorte retrospectiva de centro do estado de Nova Iorque que incluiu 743 transplantes de fígado encontrou associação semelhante com maior mortalidade, em análise ajustada, para pacientes submetidos a diálise após o transplante (HR 2,2) (Zand et al., 2011).

Diversos estudos também associaram a idade avançada do receptor com maior mortalidade após transplante hepático. Estudos de base populacional demonstram que receptores com idade superior a 60 ou 65 anos apresentam risco aumentado de óbito após

o transplante, mesmo após ajuste para comorbidades e complicações perioperatórias (Asrani et al., 2018; Chen et al., 2016a; Durand et al., 2019; Gil et al., 2018). O risco é progressivo com o aumento da idade, sendo mais pronunciado em pacientes acima de 70 anos (Gil et al., 2018). O excesso de mortalidade em idosos ocorre principalmente por causas não hepáticas, como infecções, complicações cardiovasculares e neurológicas, especialmente nos primeiros meses após o transplante (Durand et al., 2019).

A associação entre a ocorrência de infecção por CMV e a mortalidade após transplantes de órgãos é relatada na literatura e provavelmente decorre não só dos efeitos diretos dos acometimentos orgânicos associados ao CMV, mas também de efeitos indiretos relacionados ao efeito imunomodulador desta infecção que parecem determinar maior risco de ocorrência de outras infecções, bem como menor sobrevida do enxerto (Razonable; Humar, 2019).

Pacientes com MELD pré-transplante elevado apresentam risco aumentado de mortalidade, tanto no período perioperatório quanto a longo prazo após TH. O risco é particularmente elevado em pacientes com MELD superior a 35 ou 40, e em casos de rápida piora clínica (traduzida por Delta-MELD elevado), refletindo descompensação aguda imediatamente antes do transplante. Apesar do aumento do risco, a sobrevida pós-TH permanece aceitável para a maioria dos pacientes com MELD alto, especialmente quando há seleção criteriosa e manejo intensivo de fatores modificáveis, como controle de infecções e otimização do estado clínico pré-operatório (Brandão et al., 2009; Cholankeril et al., 2019; Klein; Stafinski; Menon, 2013; Molinari et al., 2019; Panchal et al., 2015; Schlegel et al., 2017; Suzuki et al., 2012). Em estudo que analisou 100 pacientes de centro suíço com MELD superior a 30, pareados por idade do doador, idade do receptor e tempo de isquemia fria por escore de propensão com outros 100 receptores de MELD mediano de 17, foram observados maiores tempo de internação em UTI, tempo de internação hospitalar e custo assistencial para pacientes com MELD elevado, mas a sobrevivência em 5 anos foi apenas 8% menor (Schlegel et al., 2017).

Como já mencionado, a utilização de profilaxia antifúngica nas primeiras semanas após o TH tem sido recomendada (Aslam; Rotstein; The AST Infectious Disease Community of Practice, 2019; Cornely et al., 2025; Gavaldà et al., 2014c; Husain; Camargo, 2019) como uma estratégia eficaz para a redução do risco de IFI durante o período de maior vulnerabilidade do receptor de TH. Todavia, tendo em vista heterogeneidade dos receptores quanto ao risco de IFI, os custos, potenciais efeitos adversos, risco de interação medicamentosa (especialmente com os azólicos) e o risco

potencial de seleção de cepas resistentes através da exposição rotineira às drogas antifúngicas, recomenda-se evitar o uso universal da profilaxia, direcionando-a para pacientes selecionados de acordo com fatores de predição de risco para aquela complicação. Os potenciais benefícios associados à menor exposição a antifúngicos incluem a redução da seleção de espécies fúngicas resistentes, menor frequência de toxicidade hepática, minimização de interações medicamentosas com os imunossupressores e redução de custos assistenciais, representando relevante oportunidade para programas de gerenciamento de antimicrobianos. Inquéritos realizados em grande número de centros de TH na América do Norte e na Europa, publicados na primeira década dos anos 2000, mostraram que 26 a 35% dos centros seguiam utilizando profilaxia universal (Singh et al., 2008; Vandecasteele et al., 2010b), o que não foi relatado em inquérito mais recente, realizado em centros franceses (Devauchelle et al., 2024).

Embora a aplicação seletiva da profilaxia antifúngica tenha se tornado estratégia predominante no TH, as regras de predição/classificação em relação ao risco de IFI variam entre centros. Os critérios de risco incluídos no protocolo empregado no centro em que se realizou este estudo contemplam fatores identificados nos estudos mais recentes, publicados entre 2010 e 2019 (Phoompoung et al., 2022). Entre os fatores de risco independentes para IFI identificados em recente revisão sistemática (Phoompoung et al., 2022), o único que não foi incluído no protocolo do centro foi a ocorrência de infecção bacteriana prévia. Os fatores de predição usados no protocolo de profilaxia do centro analisado permitiram discriminar grande proporção de pacientes de baixo risco, para os quais pôde-se evitar com segurança a exposição a antifúngicos profiláticos. Foram classificados como de baixo risco 321 (60%) dos 534 pacientes incluídos no estudo (Tabela 9). Em 61 (19%) destes pacientes chegou a ser iniciada, por falha de adesão ao protocolo. Excluindo-se estes casos, observou-se que o risco de IFI entre os pacientes classificados como de baixo risco foi de apenas 1,2%, reforçando a segurança e eficácia de evitar exposição a antifúngicos profiláticos nesta população. Estes resultados são similares a de outros estudos observacionais de profilaxia antifúngica que utilizaram protocolos de profilaxia guiados por fatores de risco, nos quais a proporção classificados como de baixo risco variou entre 38% a 85% (Carugati et al., 2024; Castroagudín et al., 2005; Eschenauer et al., 2015; Giannella et al., 2016; Jorgenson et al., 2019; Lavezzo et al., 2018; Saliba et al., 2013a; Sun; Cacciarelli; Singh, 2013). A frequência de IFI nos pacientes de baixo risco não submetidos a profilaxia foi similar à descrita nos estudos

mais recentes, que encontraram frequências que variaram de 0% a 2,4% (Antunes et al., 2014; Carugati et al., 2024; Giannella et al., 2016; Lavezzo et al., 2018).

Por outro lado, a incidência de IFIp de 5,8% em pacientes de alto risco submetidos a profilaxia foi compatível com a observada em estudos observacionais, que descreveram incidência de IFIp de 1% a 16,7% em pacientes de alto risco sob profilaxia (Antunes et al., 2014; Carugati et al., 2024; Castroagudín et al., 2005; Chen et al., 2016a; Eschenauer et al., 2015; Fortún et al., 2009, 2016; Giannella et al., 2016; Hadley et al., 2009; Jorgenson et al., 2019; Oriol et al., 2019; Reed et al., 2007; Saliba et al., 2013a; Sun; Cacciarelli; Singh, 2013; Trudeau et al., 2013) e ensaios clínicos, que descreveram incidências de 1,2% a 8% (Giannella et al., 2015; Kang et al., 2020; Winston et al., 2014). Se analisados exclusivamente pacientes sob profilaxia com fluconazol, a incidência de IFI variou de 1 a 12% em estudos observacionais (Carugati et al., 2024; Fortun, 2003; Giannella et al., 2016; Jorgenson et al., 2019) e de 0 a 13%, em ensaios clínicos (Hadley et al., 2009; Kang et al., 2020; Winston et al., 2014; Winston; Busuttil, 2002).

Ainda que a incidência de IFIp observada no centro seja compatível com a observada nas referências citadas, 9 entre os 10 casos de candidíase invasiva ocorridos em pacientes que receberam profilaxia com fluconazol foram causados por espécies não-*albicans*, sendo 4 causados por *Candida krusei*, o que suscita discussão sobre a adequação da escolha do antifúngico profilático e da posologia de fluconazol utilizada, de 200 mg por dia. A seleção desta dose de fluconazol, situada dentro da faixa recomendada pelas principais diretrizes e utilizada em parte dos ensaios clínicos e estudos observacionais listados, tem como principal justificativa reduzir o risco de interação medicamentosa, especialmente com os inibidores de calcineurina, em um momento do pós-operatório em que a elevação do nível sérico destes imunossupressores decorrente da interação com o azólico poderia potencializar o risco de disfunção renal, complicação que ocorre com elevada frequência após o TH. Há evidências de que esta interação seja dose-dependente, embora este seja um tópico não completamente esclarecido na literatura (Sud et al., 1999). Por outro lado, esta dose pode apresentar limitações de efetividade em cenários de risco aumentado. No estudo prospectivo observacional multicêntrico de base nacional FUNGINOS, conduzido pela *Fungal Infection Network of Switzerland*, entre 43 episódios de candidemia ocorridos durante profilaxia antifúngica ou até 48 horas após a suspensão da mesma, 37 (86%) ocorreram em pacientes sob uso de fluconazol, com dose diária de 200 mg por dia, em mediana (variando entre 50 mg e 800 mg diários). Entre os episódios de candidemia, 63% dos 16 episódios ocorridos em paciente sob uso de 10 dias ou mais

de fluconazol foram causados por espécies não-*albicans*, com predomínio de *C.krusei* e *C.glabrata* (Orasch et al., 2018). Estudo de farmacocinética em receptores de transplante hepático sugere que posologia de 200 mg por dia seria suficiente para atingir alvos de farmacodinâmica para *C.albicans*, *C.parapsilosis* e *C.tropicalis*, mas não para *C.glabrata* (Cojutti et al., 2018). Tais dados sugerem que a dose profilática empregada neste centro poderia aumentar a chance de seleção de cepas resistentes de *C. glabrata*. Todavia, é importante considerar que, mesmo em ensaio clínico em que a dose profilática de fluconazol após TH foi fixada em 400 mg/dia, *C. glabrata* foi a principal espécie a causar IFI em pacientes que haviam usado profilaxia (Winston; Pakrasi; Busutil, 1999). Além disso, não há dados de estudos comparativos que demonstrem haver diferença significativa quanto ao risco de infecções de escape por cepas resistentes de *C. glabrata* entre pacientes submetidos a regimes profiláticos com doses de 200mg ou 400 mg de fluconazol.

A despeito da efetividade da profilaxia antifúngica, particularmente para as infecções causadas por *Candida* spp., proporção significativa dos receptores de TH segue desenvolvendo IFI (Gatti et al., 2021). Este fato, somado aos desafios para diagnóstico de IFI nesta população, como resultado do abrandamento de suas manifestações clínicas decorrente da imunossupressão e do desempenho limitado dos métodos diagnósticos, e à elevada mortalidade associada às IFI, permitem supor que a indicação tempestiva de terapia antifúngica empírica seguirá tendo importância clínica no manejo de receptores de TH sob alto risco de IFI. Neste contexto, a avaliação de variáveis preditivas do risco de IFI apesar do uso da profilaxia, pode fornecer elementos úteis para orientar a tomada de decisão em tais casos. A análise exploratória conduzida neste estudo mostrou que a ocorrência de IFI durante ou logo após a suspensão da profilaxia foi significativamente associada à necessidade de reoperação e à cor/etnia autodeclarada preta. É importante destacar que a associação de reoperação com maior risco de IFI foi amplamente demonstrada, tanto em estudos anteriores a 2010 quanto em estudos mais recentes, no período de 2010 a 2019, em que pacientes submetidos a reoperação tiveram risco 5,45 vezes maior de desenvolvimento de IFI (Phoompoung et al., 2022). A ocorrência de reoperação aumenta a exposição a diferentes mecanismos que favorecem a ocorrência de IFI e funciona como marcador da presença de complicações biliares e vasculares, que podem estar envolvidos na patogênese dessas infecções. Cada reoperação implica maior manipulação cirúrgica, maior tempo de exposição de cavidades e tecidos, maior risco de hemorragias, lesão tecidual e deiscência de anastomoses, fatores que comprometem as barreiras anatômicas e favorecem a ocorrência de colonização e translocação fúngica

(Breitkopf et al., 2023a; Lum et al., 2020; Phoompoung et al., 2022; Shi et al., 2008). Além disso, pacientes submetidos a reoperações apresentam, frequentemente, maior gravidade clínica e maior prevalência de fatores de risco clássicos para candidemia, não relacionados diretamente ao transplante (Lau et al., 2015; Poissy et al., 2020; Thomas-Rüddel et al., 2022). No que diz respeito ao maior risco detectado em indivíduos de cor/etnia autodeclarada preta, dados de estudos de base populacional dos EUA mostram que a incidência de candidemia em pacientes negros não hispânicos é mais que o dobro em relação a pacientes não negros, com taxas de 12,8 versus 5,6 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (Jenkins et al., 2025; Tsay et al., 2020). Esse aumento de frequência não é explicado apenas por fatores biológicos, mas resulta de uma interação complexa entre determinantes sociais de saúde, disparidades no acesso ao sistema de saúde, comorbidades associadas e fatores ambientais. Fatores biológicos como polimorfismos genéticos relacionados à resposta imune, diferenças na microbiota intestinal e vaginal, e possíveis variações farmacogenéticas podem contribuir para a diferença de risco de infecção por *Candida* em pessoas de cor preta (Brooks et al., 2018; Jaeger et al., 2019; Jenks et al., 2023; Smeekens et al., 2013; Tortelli et al., 2020).

Foram observadas, ainda, outras diferenças numéricas entre os pacientes que desenvolveram ou não IFIp durante ou após o uso de profilaxia que se aproximaram do nível de significância estatística e que, por isso, merecem ser consideradas. Entre os pacientes que desenvolveram IFIp, observou-se maior mediana de números de fatores de risco para IFI e maior proporção de indivíduos que iniciaram micafungina profilaticamente. Por outro lado, indivíduos com diagnóstico pré-operatório de CHC apresentaram menor risco de IFIp. A observação de que pacientes que acumularam maior número de condições predisponentes para IFI apresentaram maior risco desta complicação é plausível, tendo sido previamente apontada em outro estudo epidemiológico (Collins et al., 1994b). Por seu turno, tendência de maior frequência de IFI entre os pacientes que receberam profilaxia com equinocandinas deve ser interpretada com cautela. De fato, tal associação tem sido sugerida por alguns estudos recentes (Gatti et al., 2021; Rinaldi et al., 2021), podendo relacionar-se a aspectos farmacocinéticos, como a menor concentração das drogas desta classe no trato gastrointestinal, e à ocorrência de infecção por espécies menos suscetíveis. Contudo, no presente estudo, o uso de equinocandina como profilaxia foi significativamente mais frequente entre indivíduos submetidos a retransplante e naqueles com maior contagem de fatores de risco, refletindo um grupo de pacientes mais vulneráveis à IFI, o que sugere que a associação

observada tenha sido influenciada por viés de seleção. Por fim, a possível conexão entre o diagnóstico pré-transplante de CHC e a menor incidência de IFI em usuários de profilaxia também apresenta elementos sugestivos de plausibilidade. Tais pacientes costumam apresentar menor gravidade de doença hepática do TH, traduzida pelo fato de que eles tendem a ser transplantados com menor valor de MELD (Berry; Ioannou, 2015; Toso et al., 2014).

É importante reconhecer que, por causa do limitado poder estatístico decorrente do número relativamente pequeno de casos de IFIp analisados, outros fatores relevantes para a ocorrência de IFIp, como retransplante, escore MELD superior a 30 e a necessidade de TRS, podem não ter sido detectados. Além disso, é necessário ressaltar que a identificação dos fatores de risco baseou-se em análises univariáveis exploratórias, não controladas para potenciais fatores de confusão.

Outro aspecto a ser considerado para a correta interpretação das análises referentes aos fatores de risco para IFIp é que, como todos os casos desta complicação foram causados por *Candida* spp., é possível que os potenciais fatores de predição detectados se refiram especificamente às infecções causadas por estes patógenos fúngicos não podendo tais associações extrapoladas para a predição de IFIp causadas por outros fungos, como *Aspegillus* spp..

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas na interpretação dos seus resultados, entre elas aquelas inerentes ao delineamento ao seu observacional retrospectivo, incluindo a dependência da acurácia e completude dos registros clínicos, a possibilidade de vieses de seleção e informação que restringem a determinação de relações causais. A ausência de padronização prospectiva da coleta de dados e as potenciais variações na prática assistencial ao longo do período analisado também podem ter influenciado os achados. É possível que casos tardios de IFI, quando diagnosticados fora do centro de transplante, não tenham sido incluídos na coorte, ainda que a maior parte dos pacientes mantenha seguimento ambulatorial no centro e os registros ambulatoriais tenham representado uma das fontes de consulta para identificação dos casos. A não inclusão de casos possíveis de IFI pode ter ocasionado algum grau de subestimação de sua incidência. É importante ter em mente que os critérios EORTC/MSG foram originalmente desenvolvidos para populações com neoplasias hematológicas e transplante de células-tronco, e sua extrapolação para receptores de TOS é frequentemente considerada limitada devido a diferenças nos fatores de risco, apresentações clínicas e desempenho dos testes diagnósticos. Todavia, a não inclusão de

casos possíveis de IFI tem sido o padrão na maior parte dos estudos observacionais e nos ensaios clínicos que avaliam a ocorrência de IFI em receptores de TH e outros TOS e, por isso, acreditamos que tal limitação não afete a comparação dos nossos resultados com os de outros estudos realizados nesse mesmo grupo de pacientes.

Por fim, é oportuno apontar a necessidade de estudos futuros que contribuam para aprimorar a eficiência das rotinas de profilaxia antifúngica após TH. Neste estudo, 19% dos indivíduos considerados de baixo risco de acordo como o protocolo utilizado no centro foram expostos ao esquema antifúngico profilático. A realização de intervenções de caráter educacional, tais como educação continuada, auditorias clínicas e integração das recomendações ao prontuário eletrônico que melhorassem a adesão ao protocolo institucional, poderiam reduzir a exposição desnecessária a antifúngicos. Por outro lado, a observação de que a frequência de IFI em um subgrupo dos receptores de TH que apresentava fatores de risco para IFI, mas não recebeu profilaxia antifúngica, foi comparável com a frequência observada entre os pacientes de baixo risco, sugere que exista espaço para refinamento do sistema de predição, de maneira a reduzir ainda mais a proporção de pacientes sob indicação de profilaxia. Os fatores que levaram os médicos assistentes a desviarem-se da implementação do protocolo não estão claros neste estudo, estando possivelmente relacionados à percepção de menor gravidade clínica e evolução favorável no pós-operatório neste subgrupo de pacientes. Futuros estudos, destinados a explorar as características que podem predizer menor risco de IFI ainda que na presença de fatores considerados de risco poderão contribuir adicionalmente para a racionalização do uso de antifúngicos. Outros aspectos a serem elucidados em futuros estudos seriam o nível de incidência de aspergilose invasiva que justificaria o uso de profilaxia específica para estes patógenos e qual a dose de fluconazol para a profilaxia de IFI por *Candida* em TH proporcionaria o melhor equilíbrio entre efetividade e segurança, dentro do espectro atualmente recomendado para a profilaxia de IFI em TH, considerando-se tanto as interações medicamentosas com os imunossupressores quanto a possibilidade de espécies resistentes.

## 8) Conclusões

Nesta coorte recente de receptores de TH, em um centro que utiliza protocolo de profilaxia direcionado por fatores de risco e predominantemente baseado no uso de fluconazol, a incidência global de IFI foi de 4,1% entre 534 pacientes submetidos ao procedimento. Esta incidência se assemelha à descrita nos estudos mais recentes em outros centros com a utilização de protocolos variados de profilaxia.

Como esperado, houve amplo predomínio de candidíase invasiva como etiologia das IFI, correspondendo a 72,7% dos casos diagnosticados, com elevada proporção de espécies não-*albicans*. Por outro lado, a criptococose foi a segunda etiologia mais frequente, respondendo por 13,6% dos casos, enquanto a aspergilose invasiva, usualmente a segunda IFI mais frequente após TH, foi rara, apresentando incidência global de 0,2% e respondendo por 4,5% dos casos diagnosticados.

A maior parte dos casos de IFI ocorreu nos primeiros 90 dias após o procedimento. A mediana de tempo transcorrido desde a o transplante até o diagnóstico de IFI foi de 27,5 dias.

Pacientes que desenvolveram IFI tiveram mortalidade de 31,8% em 30 dias. A ocorrência de IFI no primeiro ano associou-se, em análise multivariável, a maior mortalidade no primeiro ano após o transplante hepático com *hazard ratio* de 2,174, porém significância estatística limítrofe. Este achado sugere que a ocorrência de IFI após TH continua sendo um elemento de predição de pior prognóstico para esta população.

O protocolo de profilaxia antifúngica utilizado no centro classificou como de baixo risco 58% dos receptores nesta coorte, proporção semelhante à observada com a utilização de protocolos de profilaxia direcionada por fatores de risco em outros centros. A incidência acumulada de infecções por *Candida* spp. ou por *Aspergillus* spp., patógenos que são os alvos das recomendações de profilaxia após TH na literatura, nos receptores classificados como de baixo risco e que não iniciaram profilaxia foi de 1,2% nos primeiros três meses de pós-operatório, resultado semelhante ao descrito para pacientes de baixo risco em outros centros. Esta frequência foi significativamente menor que a de 5,8% observada entre pacientes classificados como de alto risco e que efetivamente receberam profilaxia nesta coorte. Em conjunto, estes resultados indicam que o protocolo utilizado proporcionou adequada capacidade discriminatória e segurança para os receptores.

A adesão observada ao protocolo de profilaxia antifúngica adotado no centro foi de 78,8%, sugerindo a necessidade de intervenções educacionais que possam melhorar a

adesão, particularmente com a redução do emprego do antifúngico profilático em receptores de baixo risco.

Entre os indivíduos de alto risco submetidos a profilaxia, a ocorrência de IFI precoce foi mais frequente em indivíduos de cor preta ou submetidos a reoperação dentro dos primeiros 90 dias após o TH. Pacientes que desenvolveram IFI precoce apresentaram outras diferenças numéricas que se aproximaram do nível de significância estatística, incluindo maior mediana de fatores de risco para IFI e maior frequência de uso de micafungina como antifúngico profilático, enquanto pacientes com diagnóstico pré-transplante de carcinoma hepatocelular apresentaram menor frequência de IFI precoce. Tais informações podem, provisoriamente, orientar a decisão clínica de iniciar terapia antifúngica empírica no período de maior risco (primeiros três meses) após TH, conquanto se reconheça a necessidade de futuros estudos para a confirmação destes achados.

## 9) Referências bibliográficas

ABAD, Cybele Lara R.; RAZONABLE, Raymund R. Donor-derived endemic mycoses after solid organ transplantation: A review of reported cases. *Clinical Transplantation*, v. 38, n. 1, p. e15199, jan. 2024.

ADAM, R. *et al.* Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet (London, England)*, v. 340, n. 8832, p. 1373–1376, 5 dez. 1992.

ALBILLOS, Agustín *et al.* Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 19, n. 2, p. 112–134, fev. 2022.

ANDES, David R. *et al.* The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, v. 18, n. 6, p. 921–931, dez. 2016a.

ANDES, David R. *et al.* The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, v. 18, n. 6, p. 921–931, dez. 2016b.

ANDREASEN, Philip B. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in liver transplant recipients in an era of routine prophylaxis. *Immunity, Inflammation and Disease*, v. 10, n. 1, p. 93–100, 2022.

ANTUNES, A. M. *et al.* Prophylactic Use of Liposomal Amphotericin B in Preventing Fungal Infections Early After Liver Transplantation: A Retrospective, Single-Center Study. *Transplantation Proceedings*, v. 46, n. 10, p. 3554–3559, dez. 2014.

ASLAM, Saima; ROTSTEIN, Coleman; THE AST INFECTIOUS DISEASE COMMUNITY OF PRACTICE. *Candida* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, p. e13623, set. 2019.

ASRANI, Sumeet K. *et al.* Recipient characteristics and morbidity and mortality after liver transplantation. *Journal of Hepatology*, v. 69, n. 1, p. 43–50, jul. 2018.

ASSIMAKOPOULOS, Stelios F. *et al.* The role of gut barrier dysfunction in postoperative complications in liver transplantation: pathophysiological and therapeutic considerations. *Infection*, v. 52, n. 3, p. 723–736, jun. 2024.

AUDET, M. *et al.* Incidence and clinical significance of bacterial and fungal contamination of the preservation solution in liver transplantation. *Transplant Infectious Disease*, v. 13, n. 1, p. 84–88, fev. 2011.

BACHELLIER, Philippe. *Candida albicans* arteritis transmitted by preservation fluid after liver transplantation. *Annals of Transplantation*, v. 19, p. 64–67, 2014.

BAJAJ, Jasmohan S. *et al.* Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *Journal of Hepatology*, v. 60, n. 5, p. 940–947, maio 2014.

BAJAJ, Jasmohan S. *et al.* Fungal dysbiosis in cirrhosis. *Gut*, v. 67, n. 6, p. 1146–1154, jun. 2018.

BARCHIESI, Francesco *et al.* Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: Epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transplantation*, v. 21, n. 2, p. 204–212, fev. 2015.

BASSETTI, Matteo *et al.* Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study. *Intensive Care Medicine*, v. 43, n. 4, p. 509–518, abr. 2017a.

BASSETTI, Matteo *et al.* Invasive *Candida* Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality. *Transplantation Direct*, v. 3, n. 5, p. e156, maio 2017b.

BASSETTI, Matteo *et al.* Invasive *Candida* Infections in Liver Transplant Recipients: Clinical Features and Risk Factors for Mortality. *Transplantation Direct*, v. 3, n. 5, p. e156, maio 2017c.

BAUER, Karri A. *et al.* Morbidity and mortality of hospitalised patients with candidemia during the various severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic waves: A multicentre evaluation of 248 US hospitals. *Mycoses*, v. 66, n. 6, p. 483–487, jun. 2023.

BELLI, Luca Saverio *et al.* Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *Journal of Hepatology*, v. 69, n. 4, p. 810–817, out. 2018.

BERRA, Thaís Zamboni *et al.* The COVID-19 pandemic in Brazil: space-time approach of cases, deaths, and vaccination coverage (February 2020 - April 2024). *BMC infectious diseases*, v. 24, n. 1, p. 704, 18 jul. 2024.

BERRY, Kristin; IOANNOU, George N. Comparison of Liver Transplant-Related Survival Benefit in Patients With Versus Without Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Gastroenterology*, v. 149, n. 3, p. 669–680; quiz e15-16, set. 2015.

BITTENCOURT, Paulo Lisboa; FARIAS, Alberto Queiroz; COUTO, Claudia Alves. Liver Transplantation in Brazil. *Liver Transplantation*, v. 22, n. 9, p. 1254–1258, set. 2016.

BRANDÃO, Ajacio *et al.* MELD and other predictors of survival after liver transplantation. *Clinical Transplantation*, v. 23, n. 2, p. 220–227, 2009.

BRANDT, Flávio Pasa; SAWAZAKI, Jonas Atique; CAVALCANTE, Ricardo de Souza. Epidemiology of candidemia during COVID-19 pandemic era in a teaching hospital: A non-concurrent cohort study. *Medical Mycology*, v. 62, n. 7, p. myae069, 4 jul. 2024.

BRAUN, F. *et al.* Is Liposomal Amphotericin B (Ambisome) an Effective Prophylaxis of Mycotic Infections After Liver Transplantation? *Transplantation Proceedings*, v. 30, n. 4, p. 1481–1483, jun. 1998.

BREITKOPF, Robert *et al.* Incidence of Invasive Fungal Infections in Liver Transplant Recipients under Targeted Echinocandin Prophylaxis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, p. 1520, 14 fev. 2023a.

BREITKOPF, Robert *et al.* Incidence of Invasive Fungal Infections in Liver Transplant Recipients under Targeted Echinocandin Prophylaxis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, p. 1520, 14 fev. 2023b.

BRIEGEL, J. *et al.* Risk factors for systemic fungal infections in liver transplant recipients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, v. 14, n. 5, p. 375–382, maio 1995.

BROOKS, Andrew W. *et al.* Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States. *PLoS biology*, v. 16, n. 12, p. e2006842, dez. 2018.

BROWN, R. S. *et al.* Incidence and significance of *Aspergillus* cultures following liver and kidney transplantation. *Transplantation*, v. 61, n. 4, p. 666–669, 27 fev. 1996.

BURRA, Patrizia *et al.* Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, v. 19, n. 2, p. 122–134, fev. 2013.

CAMPOS-VARELA, Isabel *et al.* What is the optimal antimicrobial prophylaxis to prevent postoperative infectious complications after liver transplantation? A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clinical Transplantation*, v. 36, n. 10, p. e14631, out. 2022.

CARUGATI, M. *et al.* Limitations of antifungal prophylaxis in preventing invasive *Candida* surgical site infections after liver transplant surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 68, n. 3, p. e01279-23, 6 mar. 2024.

CASTROAGUDÍN, J. F. *et al.* Prospective Interventional Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Liposomal Amphotericin B as Prophylaxis of Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, v. 37, n. 9, p. 3965–3967, nov. 2005.

CERUTTI, Elisabetta *et al.* Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: Clinical impact in liver transplantation. *Liver Transplantation*, v. 12, n. 8, p. 1253–1259, ago. 2006.

CHEN, Hsiu-Pin *et al.* Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *PloS One*, v. 11, n. 3, p. e0152324, 2016a.

CHEN, Yi-Chan *et al.* Effect of Prophylactic Antifungal Protocols on the Prognosis of Liver Transplantation: A Propensity Score Matching and Multistate Model Approach. *BioMed Research International*, v. 2016, p. 1–7, 2016b.

CHOLANKERIL, George *et al.* Pre-Operative Delta-MELD is an Independent Predictor of Higher Mortality following Liver Transplantation. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 8312, 5 jun. 2019.

CHUANG, Y. M. *et al.* Disseminated cryptococcosis in HIV-uninfected patients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 27, n. 4, p. 307–310, abr. 2008.

COJUTTI, Pier Giorgio *et al.* Population pharmacokinetics of fluconazole in liver transplantation: implications for target attainment for infections with *Candida albicans* and non-*albicans* spp. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 74, n. 11, p. 1449–1459, nov. 2018.

COLLINS, L. A. *et al.* Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 170, n. 3, p. 644–652, set. 1994a.

COLLINS, L. A. *et al.* Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 170, n. 3, p. 644–652, set. 1994b.

COLONIA, Saditt Rocio Robles *et al.* Assessing COVID-19 pandemic excess deaths in Brazil: Years 2020 and 2021. *PloS One*, v. 18, n. 5, p. e0272752, 2023.

CORNELY, Oliver A. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 25, n. 5, p. e280–e293, maio 2025.

CRON, David C. *et al.* Sex and Size Disparities in Access to Liver Transplant for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surgery*, v. 159, n. 11, p. 1291–1298, 1 nov. 2024.

DĄBROWSKA, Alicja *et al.* The Impact of Liver Failure on the Immune System. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 17, p. 9522, 1 set. 2024.

DANIEL, Kim E.; EICKHOFF, Jens; LUCEY, Michael R. Why do patients die after a liver transplantation? *Clinical Transplantation*, v. 31, n. 3, mar. 2017.

DE HOOG, Sybren *et al.* A conceptual framework for nomenclatural stability and validity of medically important fungi: a proposed global consensus guideline for fungal name changes supported by ABP, ASM, CLSI, ECMM, ESCMID-EFISG, EUCAST-AFST, FDLC, IDSA, ISHAM, MMSA, and MSGERC. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 61, n. 11, p. e00873-23, 21 nov. 2023.

DENNING, David W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 24, n. 7, p. e428–e438, jul. 2024.

DEVAUCHELLE, Pauline *et al.* Perioperative Management During Liver Transplantation: A National Survey From the French Special Interest Group in “Liver Anesthesiology and Intensive Care”. *Transplantation*, 6 nov. 2024.

DO CARMO, Fabíolla Nascimento *et al.* Cryptococcus spp. and Cryptococcosis: focusing on the infection in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 53, n. 3, p. 1321–1337, 29 abr. 2022.

DONNELLY, J. Peter *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*, v. 71, n. 6, p. 1367–1376, 12 set. 2020.

DORIA, Cataldo *et al.* A retrospective analysis of the use of caspofungin in recipients of liver transplant with a modified high index of suspicion for fungal infection. A critical review of mortality, acute cellular rejection, infections, and changes in the liver function tests while on caspofungin. *Clinical Transplantation*, v. 25, n. 4, p. 569–575, jul. 2011.

DOS REIS, Danielle Saraiva Tuma *et al.* Cryptococcosis: Identification of Risk Areas in the Brazilian Amazon. *Microorganisms*, v. 10, n. 7, p. 1411, 13 jul. 2022.

DOS SANTOS BENTES, Amaury *et al.* Cryptococcus gattii VGII isolated from native forest and river in Northern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*: [publication of the Brazilian Society for Microbiology], v. 50, n. 2, p. 495–500, abr. 2019.

DOUCETTE, K. E. *et al.* Donor-Derived Bacteremia in Liver Transplant Recipients Despite Antibiotic Prophylaxis: Donor-Derived Bacteremia in Liver Recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 13, n. 4, p. 1080–1083, abr. 2013.

DUKE, Graeme J. *et al.* A brief review of recent trends in Victorian intensive care, 2000–2011. *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, v. 16, n. 1, p. 24–28, mar. 2014.

DURAND, François *et al.* Age and liver transplantation. *Journal of Hepatology*, v. 70, n. 4, p. 745–758, abr. 2019.

ECKARDT, Kai-Uwe; KASISKE, Bertram L.; ZEIER, Martin G. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 9, p. S1–S155, 1 nov. 2009.

ENDASHAW, Melat *et al.* Impact of COVID-19 on Candidemia: Risk Factors and Outcomes in a Southeastern U.S. Cohort. *Medical Mycology*, p. myaf103, 4 nov. 2025.

ERLIK, D. *et al.* Cadaveric renal transplantation in man: first report from Israel. *Israel Journal of Medical Sciences*, v. 3, n. 1, p. 88–92, fev. 1967.

ESCHENAUER, G. A. *et al.* Targeted Versus Universal Antifungal Prophylaxis Among Liver Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 15, n. 1, p. 180–189, fev. 2015.

ESCHENAUER, Gregory A.; LAM, Simon W.; CARVER, Peggy L. Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, v. 15, n. 8, p. 842–858, ago. 2009.

EVANS, J. D. W.; MORRIS, P. J.; KNIGHT, S. R. Antifungal Prophylaxis in Liver Transplantation: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*, v. 14, n. 12, p. 2765–2776, dez. 2014.

FERREIRA, Gustavo De Sousa Arantes *et al.* Transmission of cryptococcosis by liver transplantation: A case report and review of literature. *World Journal of Hepatology*, v. 12, n. 5, p. 253–261, 27 maio 2020.

FISHMAN, J. A. Infection in Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*, v. 17, n. 4, p. 856–879, 2017.

FISHMAN, Jay A. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *The new england journal of medicine*, 2007.

FORTUN, J. Prevention of invasive fungal infections in liver transplant recipients: the role of prophylaxis with lipid formulations of amphotericin B in high-risk patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 52, n. 5, p. 813–819, 30 set. 2003.

FORTÚN, Jesús *et al.* Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, v. 8, n. 11, p. 1065–1070, nov. 2002.

FORTÚN, Jesus *et al.* Prophylaxis With Caspofungin for Invasive Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients. *Transplantation*, v. 87, n. 3, p. 424–435, 15 fev. 2009.

FORTÚN, Jesús *et al.* Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis. *Liver Transplantation*, v. 22, n. 4, p. 427–435, abr. 2016.

FREEMAN, R. B. *et al.* Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation*, v. 68, n. 8, p. 1107–1111, 27 out. 1999.

GAGLIOTTI, Carlo *et al.* Infections in liver and lung transplant recipients: a national prospective cohort. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, v. 37, n. 3, p. 399–407, mar. 2018.

GANGNEUX, Jean-Pierre *et al.* Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, v. 10, n. 2, p. 180–190, fev. 2022.

GARCIA, José Huygens; FERREIRA, Gustavo Fernandes; FERNANDES, Paulo M. Pêgo. *Registro Brasileiro de Transplantes* 2024. v. XXV, n. 4, 2024.

GATTI, Milo *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*, v. 64, n. 11, p. 1317–1327, nov. 2021.

GAVALDA, J. *et al.* Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 41, n. 1, p. 52–59, 1 jul. 2005.

GAVALDÀ, J. *et al.* Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, p. 27–48, set. 2014a.

GAVALDÀ, J. *et al.* Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, p. 27–48, set. 2014b.

GAVALDÀ, J. *et al.* Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 20, p. 27–48, set. 2014c.

GIACOMAZZI, Juliana *et al.* The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses*, v. 59, n. 3, p. 145–150, mar. 2016.

GIANNELLA, M. *et al.* Antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: one size does not fit all. *Transplant Infectious Disease*, v. 18, n. 4, p. 538–544, ago. 2016.

GIANNELLA, Maddalena *et al.* High-dose Weekly Liposomal Amphotericin B Antifungal Prophylaxis in Patients Undergoing Liver Transplantation: A Prospective Phase II Trial. *Transplantation*, v. 99, n. 4, p. 848–854, abr. 2015.

GIL, Eunmi *et al.* Recipient Age and Mortality After Liver Transplantation: A Population-based Cohort Study. *Transplantation*, v. 102, n. 12, p. 2025–2032, dez. 2018.

GIOIA, Francesca *et al.* Invasive aspergillosis in solid organ transplantation: Diagnostic challenges and differences in outcome in a Spanish national cohort (Diaspersot study). *Mycoses*, v. 64, n. 11, p. 1334–1345, 2021.

GOLD, Jeremy A. W. *et al.* Increased Deaths From Fungal Infections During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic-National Vital Statistics System, United States, January 2020-December 2021. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 76, n. 3, p. e255–e262, 8 fev. 2023.

GONZÁLEZ-SEGURA, C. *et al.* Donors With Positive Blood Culture: Could They Transmit Infections to the Recipients? *Transplantation Proceedings*, v. 37, n. 9, p. 3664–3666, nov. 2005.

GRECA, Raquel D. *et al.* Prevalence of Hepatocellular Carcinoma and Its Characteristics in 10 Years of Transplantation in a University Hospital in Brazil. *Transplantation Proceedings*, v. 54, n. 5, p. 1304–1307, jun. 2022.

GUIMARÃES, L. F. A. *et al.* Invasive Fungal Disease in Renal Transplant Recipients at a Brazilian Center: Local Epidemiology Matters. *Transplantation Proceedings*, v. 48, n. 7, p. 2306–2309, set. 2016.

GUSTOT, Thierry *et al.* Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*, v. 60, n. 2, p. 267–274, fev. 2014.

HADLEY, S. *et al.* Major infectious complications after orthotopic liver transplantation and comparison of outcomes in patients receiving cyclosporine or FK506 as primary immunosuppression. *Transplantation*, v. 59, n. 6, p. 851–859, 27 mar. 1995.

HADLEY, S. *et al.* Outcomes of antifungal prophylaxis in high-risk liver transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, v. 11, n. 1, p. 40–48, fev. 2009.

HENAO-MARTÍNEZ, Andrés F. *et al.* Invasive pulmonary aspergillosis real-world outcomes: Clinical features and risk factors associated with increased mortality. *Medical Mycology*, v. 61, n. 8, p. myad074, 2 ago. 2023.

HOGEN, Rachel; DHANIREDDY, Kiran K. Invasive fungal infections following liver transplantation: Current Opinion in Organ Transplantation, v. 22, n. 4, p. 356–363, ago. 2017.

HOSSEINI-MOGHADDAM, S. M. *et al.* A Multicenter Case-control Study of the Effect of Acute Rejection and Cytomegalovirus Infection on Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 68, n. 8, p. 1320–1326, 8 abr. 2019.

HOSSEINI-MOGHADDAM, Seyed M. *et al.* Incidence and outcomes of invasive fungal infection among solid organ transplant recipients: A population-based cohort study. *Transplant Infectious Disease*, v. 22, n. 2, p. e13250, abr. 2020.

HUPRIKAR, S.; SHOHAM, S.; THE AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE. Emerging Fungal Infections in Solid Organ Transplantation: Emerging Fungal Infections. *American Journal of Transplantation*, v. 13, n. s4, p. 262–271, mar. 2013.

HUSAIN, Shahid *et al.* Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study1: *Transplantation*, v. 75, n. 12, p. 2023–2029, jun. 2003.

HUSAIN, Shahid; CAMARGO, Jose F. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, p. e13544, set. 2019.

HUSAIN, Shahid; WAGENER, Marilyn M.; SINGH, Nina. Cryptococcus neoformans Infection in Organ Transplant Recipients: Variables Influencing Clinical Characteristics and Outcome. *Emerging Infectious Diseases*, v. 7, n. 3, 2001.

J. STEPHEN DUMMER. Risk Factors and Approaches to Infections in Transplant Recipients. *In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th edition ed. [S.l.: S.n.]. p. 3809–3819.

JAEGER, Martin *et al.* A Genome-Wide Functional Genomics Approach Identifies Susceptibility Pathways to Fungal Bloodstream Infection in Humans. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 220, n. 5, p. 862–872, 31 jul. 2019.

JENKINS, Emily N. *et al.* Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia - 10 Sites, United States, 2017-2021. *Morbidity and Mortality Weekly*

Report. Surveillance Summaries (Washington, D.C.: 2002), v. 74, n. 4, p. 1–15, 29 maio 2025.

JENKS, Jeffrey D. *et al.* Social determinants of health as drivers of fungal disease. *eClinicalMedicine*, v. 66, p. 102325, 18 nov. 2023.

JIMÉNEZ-ROMERO, Carlos *et al.* Long-Term Outcomes of Liver Transplant Recipients. What Do Patients Die From? *World Journal of Surgery*, v. 49, n. 6, p. 1632–1642, jun. 2025.

JORGENSON, Margaret R. *et al.* A targeted fungal prophylaxis protocol with static dosed fluconazole significantly reduces invasive fungal infection after liver transplantation. *Transplant Infectious Disease*, v. 21, n. 5, p. e13156, out. 2019.

JUNG, In Young *et al.* A multicenter retrospective analysis of the antifungal susceptibility patterns of *Candida* species and the predictive factors of mortality in South Korean patients with candidemia. *Medicine*, v. 99, n. 11, p. e19494, mar. 2020.

KAHAN, B. D. Cyclosporine: a revolution in transplantation. *Transplantation Proceedings*, v. 31, n. 1- 2A, p. 14S-15S, mar. 1999.

KANG, Woo-Hyoung *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. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 24, n. 4, p. 832–840, abr. 2020.

KARADAG, Halil-Ibrahim *et al.* Invasive Fungal Infections After Liver Transplantation: A Retrospective Matched Controlled Risk Analysis. *Annals of Transplantation*, v. 26, 30 jun. 2021.

KHALID, Madiha *et al.* Fungal infections following liver transplantation. *World Journal of Hepatology*, v. 13, n. 11, p. 1653–1662, 27 nov. 2021.

KIM, Sang Il. Bacterial infection after liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 20, p. 6211, 2014.

KIM, Youn Jeong *et al.* Invasive fungal infection in liver transplant recipients in a prophylactic era: A multicenter retrospective cohort study in Korea. *Medicine*, v. 98, n. 26, p. e16179, jun. 2019.

KLEIN, Kristin B.; STAFINSKI, Taenia D.; MENON, Devidas. Predicting survival after liver transplantation based on pre-transplant MELD score: a systematic review of the literature. *PloS One*, v. 8, n. 12, p. e80661, 2013.

KOTTON, C. N. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *American Journal of Transplantation*, v. 13, p. 24–40, fev. 2013.

KULKARNI, Anand V.; GUSTOT, Thierry; REDDY, K. Rajender. Liver transplantation for acute liver failure and acute-on-chronic liver failure. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, v. 24, n. 11, p. 1950–1962, nov. 2024.

KUSNE, S. *et al.* Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive *Aspergillus* culture after liver transplantation. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 166, n. 6, p. 1379–1383, dez. 1992.

KUSNE, Shimon; IWATSUKI, Shunzaburo. *Infections after Liver Transplantation*: 2010.

LAHMER, Tobias *et al.* Invasive fungal infections in acute and chronic liver impairment: A systematic review. *Mycoses*, v. 65, n. 2, p. 140–151, fev. 2022.

LAU, Anna F. *et al.* *Candida* colonization as a risk marker for invasive candidiasis in mixed medical-surgical intensive care units: development and evaluation of a simple, standard protocol. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 53, n. 4, p. 1324–1330, abr. 2015.

LAVEZZO, B. *et al.* Invasive *Candida* Infections in Low Risk Liver Transplant Patients Given No Antifungal Prophylaxis in the Post-operative Period. *Transplantation Proceedings*, v. 46, n. 7, p. 2312–2313, set. 2014.

LAVEZZO, B. *et al.* A simplified regimen of targeted antifungal prophylaxis in liver transplant recipients: A single-center experience. *Transplant Infectious Disease*, v. 20, n. 2, p. e12859, abr. 2018.

LEE, Brian P.; DODGE, Jennifer L.; TERRAULT, Norah A. Excess Mortality After Liver Transplantation in Young Women With Alcohol-Associated Liver Disease. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 116, n. 3, p. 551–559, 1 mar. 2021.

LEE, David D. *et al.* Looking inward: The impact of operative time on graft survival after liver transplantation. *Surgery*, v. 162, n. 4, p. 937–949, out. 2017.

LEE, Soojin *et al.* Long-term impact of dialysis-requiring AKI during the perioperative period of liver transplantation on postdischarge outcomes. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 8, p. e13649, ago. 2019.

LEIBOVICI-WEISSMAN, Yaara *et al.* Early post-liver transplantation infections and their effect on long-term survival. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, v. 23, n. 4, p. e13673, ago. 2021.

LEN, O. *et al.* Donor infection and transmission to the recipient of a solid allograft. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, v. 8, n. 11, p. 2420–2425, nov. 2008.

LEVESQUE, Eric *et al.* Fungal complications after *Candida* preservation fluid contamination in liver transplant recipients. *Transplant International*, v. 28, n. 11, p. 1308–1316, nov. 2015.

LIM, Manuel *et al.* Early reoperation after adult living-donor liver transplantation is associated with poor survival. *Korean Journal of Transplantation*, v. 33, n. 4, p. 128–134, 31 dez. 2019.

LIU, Xia *et al.* Invasive fungal infections in liver transplantation. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 15, n. 5, p. e298–e304, maio 2011.

LIU, Yusi *et al.* Efficacy of anti-fungal agents for invasive fungal infection prophylaxis in liver transplant recipients: A network meta-analysis. *Mycoses*, v. 65, n. 10, p. 906–917, out. 2022.

LOPES, Mateus Eustáquio *et al.* Susceptibility to Infections During Acute Liver Injury Depends on Transient Disruption of Liver Macrophage Niche. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 892114, 2022.

LÓPEZ-HERRERO, R. *et al.* Epidemiology of fungal infection in COVID 19 in Spain during 2020 and 2021: a nationwide study. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 5203, 3 mar. 2024.

LORTHOLARY, O. *et al.* Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, v. 17, n. 12, p. 1882–1889, dez. 2011.

LOZANOVSKI, Vladimir J. *et al.* The Differential Influence of Cold Ischemia Time on Outcome After Liver Transplantation for Different Indications-Who Is at Risk? A Collaborative Transplant Study Report. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 892, 2020.

LUCEY, Michael R.; FURUYA, Katryn N.; FOLEY, David P. Liver Transplantation. *New England Journal of Medicine*, v. 389, n. 20, p. 1888–1900, 16 nov. 2023.

LUM, Lionel *et al.* Epidemiology and risk factors for invasive fungal disease in liver transplant recipients in a tertiary transplant center. *Transplant Infectious Disease*, v. 22, n. 6, p. e13361, dez. 2020.

LUMBRERAS, C. *et al.* Randomized Trial of Fluconazole versus Nystatin for the Prophylaxis of Candida Infection following Liver Transplantation. *Journal of Infectious Diseases*, v. 174, n. 3, p. 583–588, 1 set. 1996.

LUMBRERAS, Carlos *et al.* Clinical Significance of Donor-Unrecognized Bacteremia in the Outcome of Solid-Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33, n. 5, p. 722–726, set. 2001.

MAHALE, Parag *et al.* The Impact of Liver Transplantation on Hepatocellular Carcinoma Mortality in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 30, n. 3, p. 513–520, 1 mar. 2021.

MALINIS, Maricar; BOUCHER, Helen W.; ON BEHALF OF THE AST INFECTIOUS DISEASES COMMUNITY OF PRACTICE. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation—Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, p. e13548, set. 2019.

MARINELLI, Tina *et al.* Very early-onset of *Cryptococcus neoformans* disease following liver transplantation: Report of two cases and a review of the literature. *Transplant Infectious Disease*, v. 22, n. 1, p. e13227, fev. 2020.

MELENOTTE, Cléa *et al.* Invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*, v. 25, n. 3, p. e14049, jun. 2023.

- MENZIN, Joseph *et al.* The economic costs to United States hospitals of invasive fungal infections in transplant patients. *American Journal of Infection Control*, v. 39, n. 4, p. e15-20, maio 2011.
- MIN, Eun-Ki *et al.* Risk factors for late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in liver transplant recipients. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 131, p. 166–172, jun. 2023.
- MOGHADAMYEGHANEH, Zhobin *et al.* A nationwide analysis of re-exploration after liver transplant. *HPB*, v. 20, n. 3, p. 216–221, mar. 2018.
- MOLINARI, Michele *et al.* Prediction of Perioperative Mortality of Cadaveric Liver Transplant Recipients During Their Evaluations. *Transplantation*, v. 103, n. 10, p. e297–e307, out. 2019.
- MURRAY, J. E. Human organ transplantation: background and consequences. *Science (New York, N.Y.)*, v. 256, n. 5062, p. 1411–1416, 5 jun. 1992.
- NAGAO, Miki *et al.* Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*, v. 22, n. 2, p. 84–89, fev. 2016.
- NASHAN, Björn. mTOR Inhibition and Clinical Transplantation: Liver. *Transplantation*, v. 102, n. 2S Suppl 1, p. S19–S26, fev. 2018.
- NEOFYTOS, D. *et al.* Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients: Invasive fungal infections in SOT. *Transplant Infectious Disease*, v. 12, n. 3, p. 220–229, 25 jan. 2010a.
- NEOFYTOS, D. *et al.* Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients: Invasive fungal infections in SOT. *Transplant Infectious Disease*, v. 12, n. 3, p. 220–229, 25 jan. 2010b.
- NEOFYTOS, D. *et al.* Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society*, v. 12, n. 3, p. 220–229, jun. 2010c.
- NEOFYTOS, Dionysios *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in solid organ transplant recipients: a descriptive analysis for the Swiss Transplant Cohort. *Transplant Infectious Disease*, v. 20, n. 6, p. e12984, dez. 2018.
- NEOFYTOS, Dionysios *et al.* Invasive aspergillosis in solid organ transplant patients: diagnosis, prophylaxis, treatment, and assessment of response. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, p. 296, dez. 2021.
- NIETO-RODRIGUEZ, Jose A. *et al.* Factors Associated with the Development of Candidemia and Candidemia-Related Death Among Liver Transplant Recipients. *Annals of Surgery*, v. 223, n. 1, p. 70, jan. 1996.
- NUCCI, Marcio *et al.* Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*, v. 64, n. 2, p. 152–156, fev. 2021.

OHKUBO, Takao *et al.* The risk factors of fungal infection in living-donor liver transplantations. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, v. 19, n. 4, p. 382–388, jul. 2012.

ORASCH, Christina *et al.* Fluconazole non-susceptible breakthrough candidemia after prolonged low-dose prophylaxis: a prospective FUNGINOS study. *The Journal of Infection*, v. 76, n. 5, p. 489–495, maio 2018.

ORIOLO, I. *et al.* The Impact of Culturing the Organ Preservation Fluid on Solid Organ Transplantation: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 6, n. 6, 26 abr. 2019.

OSAWA, Makoto *et al.* Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Living Donor Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, v. 13, n. 4, p. 566–570, abr. 2007.

PANCHAL, Hina J. *et al.* Survival outcomes in liver transplant recipients with Model for End-stage Liver Disease scores of 40 or higher: a decade-long experience. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, v. 17, n. 12, p. 1074–1084, dez. 2015.

PAPPAS, P. G. *et al.* Invasive Fungal Infections in Low-Risk Liver Transplant Recipients: A Multi-Center Prospective Observational Study. *American Journal of Transplantation*, v. 6, n. 2, p. 386–391, fev. 2006.

PAPPAS, Peter G. *et al.* Cryptococcosis in Human Immunodeficiency Virus–Negative Patients in the Era of Effective Azole Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, v. 33, n. 5, p. 690–699, set. 2001.

PAPPAS, Peter G. Amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections: results of the Collaborative Exchange of Antifungal Research (CLEAR), an industry-supported patient registry. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 40 Suppl 6, p. S379-383, 1 maio 2005.

PAPPAS, Peter G. *et al.* Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, n. 8, p. 1101–1111, 15 abr. 2010a.

PAPPAS, Peter G. *et al.* Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 50, n. 8, p. 1101–1111, 15 abr. 2010b.

PAPPAS, Peter G. *et al.* Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, n. 8, p. 1101–1111, 15 abr. 2010c.

PASQUIER, Estelle *et al.* Long term mortality and disability in Cryptococcal Meningitis: a systematic literature review. *Clinical Infectious Diseases*, 4 out. 2017.

PATERSON, D. L.; SINGH, N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine*, v. 78, n. 2, p. 123–138, mar. 1999.

PATTERSON, Thomas F. *et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, v. 63, n. 4, p. e1–e60, 15 ago. 2016.

PFALLER, Michael A.; JONES, Ronald N.; CASTANHEIRA, Mariana. Regional data analysis of *Candida non-albicans* strains collected in United States medical sites over a 6-year period, 2006-2011. *Mycoses*, v. 57, n. 10, p. 602–611, out. 2014.

PHOOMPOUNG, Pakpoom *et al.* Risk factors of invasive fungal infections in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation*, v. 22, n. 4, p. 1213–1229, abr. 2022.

POISSY, Julien *et al.* Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Critical Care (London, England)*, v. 24, n. 1, p. 109, 18 mar. 2020.

POLAK, Wojciech G.; PEETERS, Paul M. J. G.; SLOOFF, Maarten J. H. The evolution of surgical techniques in clinical liver transplantation. A review. *Clinical Transplantation*, v. 23, n. 4, p. 546–564, 2009.

Portaria GM\_MS N° 8041, DE 1° DE setembro DE 2025\_250927\_084121. , [S.d.]

PRATTES, Juergen *et al.* Invasive aspergillosis in patients with underlying liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Medical Mycology*, v. 55, n. 8, p. 803–812, 1 nov. 2017.

RAGHURAM, Anupama *et al.* Invasive fungal infections following liver transplantation: Incidence, risk factors, survival, and impact of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* (2003-2007). *Liver Transplantation*, v. 18, n. 9, p. 1100–1109, set. 2012.

RAZONABLE, Raymund R.; HUMAR, Atul. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, v. 33, n. 9, p. e13512, set. 2019.

REED, Alan *et al.* Effect of Prophylaxis on Fungal Infection and Costs for High-Risk Liver Transplant Recipients. *Liver Transplantation*, v. 13, n. 12, p. 1743–1750, dez. 2007.

RINALDI, Matteo *et al.* Breakthrough invasive fungal infection after liver transplantation in patients on targeted antifungal prophylaxis: A prospective multicentre study. *Transplant Infectious Disease*, v. 23, n. 4, p. e13608, ago. 2021.

SALIBA, Faouzi *et al.* Outcomes associated with amphotericin B lipid complex (ABLC) prophylaxis in high-risk liver transplant patients. *Medical Mycology*, v. 51, n. 2, p. 155–163, fev. 2013a.

SALIBA, Faouzi *et al.* Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clinical Transplantation*, v. 27, n. 4, jul. 2013b.

SALIBA, Faouzi *et al.* Fungal infections after liver transplantation: outcomes and risk factors revisited in the MELD era. *Clinical Transplantation*, v. 27, n. 4, p. E454-461, ago. 2013c.

SALIBA, Faouzi *et al.* Randomized Trial of Micafungin for the Prevention of Invasive Fungal Infection in High-Risk Liver Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, v. 60, n. 7, p. 997–1006, 1 abr. 2015.

SAN-JUAN, Rafael *et al.* Universal Prophylaxis With Fluconazole for the Prevention of Early Invasive Fungal Infection in Low-Risk Liver Transplant Recipients. *Transplantation*, v. 92, n. 3, p. 346–350, 15 ago. 2011.

SCHLEGEL, A. *et al.* Risk Assessment in High- and Low-MELD Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, v. 17, n. 4, p. 1050–1063, abr. 2017.

SCHREIBER, Peter W. *et al.* Surgical Site Infections, Risk Factors, and Outcomes After Liver Transplant. *JAMA Network Open*, v. 8, n. 3, p. e251333, 21 mar. 2025.

SENONER, Thomas *et al.* Invasive Fungal Infections after Liver Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 9, p. 3238, 30 abr. 2023.

SERRANO, M. Trinidad *et al.* Mortality and Causes of Death After Liver Transplantation: Analysis of Sex Differences in a Large Nationwide Cohort. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*, v. 35, p. 10263, 2022.

SGANGA, G. *et al.* Fungal Infections After Liver Transplantation: Incidence and Outcome. *Transplantation Proceedings*, v. 46, n. 7, p. 2314–2318, set. 2014.

SHA, Meng *et al.* Cluster of Donor-Derived Cryptococcosis after Liver and Kidney Transplantation. *Emerging Infectious Diseases*, v. 28, n. 10, p. 2112–2114, out. 2022.

SHARPE, Michael D. *et al.* Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation*, v. 76, n. 6, p. 977–983, set. 2003.

SHI, Shao-hua *et al.* Spectrum and risk factors for invasive candidiasis and non-Candida fungal infections after liver transplantation. *Chinese Medical Journal*, v. 121, n. 7, p. 625–630, abr. 2008.

SHIGEMURA, Katsumi *et al.* Comparison of the clinical risk factors between *Candida albicans* and *Candida non-albicans* species for bloodstream infection. *The Journal of Antibiotics*, v. 67, n. 4, p. 311–314, abr. 2014.

SILVEIRA, Fernanda P.; HUSAIN, Shahid. Fungal infections in solid organ transplantation. *Medical Mycology*, v. 45, n. 4, p. 305–320, jan. 2007a.

SILVEIRA, Fernanda P.; HUSAIN, Shahid. Fungal infections in solid organ transplantation. *Medical Mycology*, v. 45, n. 4, p. 305–320, jun. 2007b.

SINGAL, Amit G. *et al.* AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, v. 78, n. 6, p. 1922–1965, dez. 2023.

SINGH, N. *et al.* Antifungal Management Practices in Liver Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 8, n. 2, p. 426–431, fev. 2008.

SINGH, Nina *et al.* PREEMPTIVE PROPHYLAXIS WITH A LIPID PREPARATION OF AMPHOTERICIN B FOR INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS REQUIRING RENAL REPLACEMENT THERAPY1: *Transplantation*, v. 71, n. 7, p. 910–913, abr. 2001.

SINGH, Nina *et al.* *Cryptococcus neoformans* Infection in Patients With Cirrhosis, Including Liver Transplant Candidates. *Medicine*, v. 83, n. 3, p. 188–192, maio 2004.

SINGH, Nina *et al.* Invasive aspergillosis in the recipients of liver retransplantation. *Liver Transplantation*, v. 12, n. 8, p. 1205–1209, ago. 2006.

SINGH, Nina *et al.* *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 195, n. 5, p. 756–764, 1 mar. 2007.

SINGH, Nina *et al.* Cryptococcosis in Patients With Cirrhosis of the Liver and Posttransplant Outcomes. *Transplantation*, v. 99, n. 10, p. 2132–2141, out. 2015a.

SINGH, Nina *et al.* Performance Characteristics of Galactomannan and  $\beta$ -d-Glucan in High-Risk Liver Transplant Recipients. *Transplantation*, v. 99, n. 12, p. 2543–2550, dez. 2015b.

SMEEKENS, Sanne P. *et al.* Genetic susceptibility to *Candida* infections. *EMBO molecular medicine*, v. 5, n. 6, p. 805–813, jun. 2013.

SOLÉ, Cristina *et al.* Alterations in Gut Microbiome in Cirrhosis as Assessed by Quantitative Metagenomics: Relationship With Acute-on-Chronic Liver Failure and Prognosis. *Gastroenterology*, v. 160, n. 1, p. 206–218.e13, jan. 2021.

SONG, Alice Tung Wan *et al.* Liver transplantation: Fifty years of experience. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, v. 20, n. 18, p. 5363–5374, 14 maio 2014.

SOUTO, Ana C. P. *et al.* Population Genetic Analysis Reveals a High Genetic Diversity in the Brazilian *Cryptococcus gattii* VGII Population and Shifts the Global Origin from the Amazon Rainforest to the Semi-arid Desert in the Northeast of Brazil. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 10, n. 8, p. e0004885, ago. 2016.

STAHL, James E. *et al.* Consequences of cold-ischemia time on primary nonfunction and patient and graft survival in liver transplantation: a meta-analysis. *PloS One*, v. 3, n. 6, p. e2468, 25 jun. 2008.

STEFONI, Sergio *et al.* The history of clinical renal transplant. *Journal of Nephrology*, v. 17, n. 3, p. 475–478, 2004.

STEWART, Adam G. *et al.* Population-based longitudinal study over two decades of *Candida* and *Candida*-like species bloodstream infection reveals gender and species differences in mortality, recurrence and resistance. *Journal of Infection*, v. 91, n. 1, p. 106513, jul. 2025.

STICKEL, D. L. *et al.* Renal transplantation with donor-recipient tissue-matching. Preliminary report of first case in North Carolina. *North Carolina Medical Journal*, v. 26, n. 9, p. 379–383, set. 1965.

SUD, K. *et al.* Unpredictable cyclosporin--fluconazole interaction in renal transplant recipients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, v. 14, n. 7, p. 1698–1703, jul. 1999.

SUN, Donglei *et al.* Fungal dissemination is limited by liver macrophage filtration of the blood. *Nature Communications*, v. 10, n. 1, p. 4566, 8 out. 2019.

SUN, Hsin-Yun; CACCIARELLI, Thomas V.; SINGH, Nina. Micafungin Versus Amphotericin B Lipid Complex for the Prevention of Invasive Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients. *Transplantation*, v. 96, n. 6, p. 573–578, set. 2013.

SUZUKI, H. *et al.* High model for end-stage liver disease score as a predictor of survival during long-term follow-up after liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, v. 44, n. 2, p. 384–388, mar. 2012.

THOMAS-RÜDDEL, Daniel O. *et al.* Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*, v. 161, n. 2, p. 345–355, fev. 2022.

THOMPSON III, George R. *et al.* Mortality patterns in candidemia: Insights from a multispecies analysis using a global research network. *Medical Mycology*, v. 63, n. 1, p. myae122, 27 dez. 2024.

TORTELLI, Brett A. *et al.* Associations between the vaginal microbiome and Candida colonization in women of reproductive age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 222, n. 5, p. 471.e1-471.e9, maio 2020.

TOSO, C. *et al.* Toward a better liver graft allocation that accounts for candidates with and without hepatocellular carcinoma. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, v. 14, n. 10, p. 2221–2227, out. 2014.

TRILLES, Luciana *et al.* Regional pattern of the molecular types of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Brazil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 103, n. 5, p. 455–462, ago. 2008.

TRUDEAU, Raelene E. *et al.* Once weekly fluconazole for antifungal prophylaxis post-liver transplantation. *HPB*, v. 15, n. 7, p. 541–547, jul. 2013.

TSAY, Sharon V. *et al.* Burden of Candidemia in the United States, 2017. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 9, p. e449–e453, 1 nov. 2020.

VAN DELDEN, Christian *et al.* Burden and Timeline of Infectious Diseases in the First Year After Solid Organ Transplantation in the Swiss Transplant Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 7, p. e159–e169, 23 out. 2020.

VANDECASTEELE, Els *et al.* Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients – a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transplant International*, v. 23, n. 2, p. 182–190, fev. 2010a.

VANDECASTEELE, Els *et al.* Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients – a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transplant International*, v. 23, n. 2, p. 182–190, fev. 2010b.

VERA, A.; CONTRERAS, F.; GUEVARA, F. Incidence and risk factors for infections after liver transplant: single-center experience at the University Hospital Fundación Santa Fe de Bogotá, Colombia. *Transplant Infectious Disease*, v. 13, n. 6, p. 608–615, dez. 2011.

VERMA, Nipun *et al.* Invasive fungal infections amongst patients with acute-on-chronic liver failure at high risk for fungal infections. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, v. 39, n. 3, p. 503–513, mar. 2019.

WALLACE, David J. *et al.* Critical care bed growth in the United States. A comparison of regional and national trends. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 191, n. 4, p. 410–416, 15 fev. 2015.

WINSTON, D. J. *et al.* Randomized, Double-Blind Trial of Anidulafungin Versus Fluconazole for Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in High-Risk Liver Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*, v. 14, n. 12, p. 2758–2764, dez. 2014.

WINSTON, D. J.; PAKRASI, A.; BUSUTTIL, R. W. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, v. 131, n. 10, p. 729–737, 16 nov. 1999.

WINSTON, Drew J.; BUSUTTIL, Ronald W. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients<sup>1</sup>: *Transplantation*, v. 74, n. 5, p. 688–695, set. 2002.

XIROUCHAKIS, Elias *et al.* A Systematic Review of Microbiota in Cirrhosis: A Change Towards a More Pathogenic Predisposition. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 2, p. 527, 9 jan. 2025.

YADAV, Kabir; LEWIS, Roger J. Immortal Time Bias in Observational Studies. *JAMA*, v. 325, n. 7, p. 686–687, 16 fev. 2021.

YANG, Ju Dong *et al.* Hepatocellular Carcinoma Is the Most Common Indication for Liver Transplantation and Placement on the Waitlist in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, v. 15, n. 5, p. 767- 775.e3, maio 2017.

YOUNOSSI, Zobair M. *et al.* Steatotic liver disease is the dominant indication for liver transplantation in both Europe and the United States: Trends and outcomes in the past 2 decades. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 18 jul. 2025.

ZAND, Martin S. *et al.* High mortality in orthotopic liver transplant recipients who require hemodialysis. *Clinical Transplantation*, v. 25, n. 2, p. 213–221, 2011.

ZAOUTIS, Theoklis E. *et al.* Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics*, v. 117, n. 4, p. e711-716, abr. 2006.

ZENKER, R. *et al.* [First experience with the transplantation of cadaveric kidneys in man]. *Munchener Medizinische Wochenschrift* (1950), v. 109, n. 12, p. 613–620, 24 mar. 1967.

ZHANG, Lei *et al.* Surveillance of antifungal susceptibilities in clinical isolates of *Candida* species at 36 hospitals in China from 2009 to 2013. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, v. 33, p. 1–4, abr. 2015.

ZHANG, Weili *et al.* Bacterial and Fungal Infections After Liver Transplantation: Microbial Epidemiology, Risk Factors for Infection and Death with Infection. *Annals of Transplantation*, v. 25, 24 abr. 2020.

ZICKER, Michelle *et al.* Epidemiology of fungal infections in liver transplant recipients: a six-year study of a large Brazilian liver transplantation centre. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 106, n. 3, p. 339–345, maio 2011.

# Anexo I – Ficha de coleta de dados do projeto “Doadores com bacteremia por bactérias Gram-negativas multirresistentes e o impacto para os resultados do transplante”

14/05/2021

<https://icsd.posgrad.com.br/QuestionarioWord.asp?idpage=510>

## Infecção da corrente sanguínea de doadores

impacto das bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos no resultado dos receptores de transplantes de órgãos sólidos

### 0-Dados pessoais

#### 2) Iniciais

---

#### 3) Data de nascimento

---

#### 4) Gênero

1) Feminino  2) Masculino

#### 5) Raça/Etnia

1) Branca  2) Parda  3) Asiática  4) Negra  98) Outra  99) Não Informado

### I-Dados do receptor e doador

#### 6) Transplante renal Rim

1) Sim  2) Não

#### 6.1) Causa do transplante renal

1) Hipertensão  2) Infecção  3) Alterações urológicas  4) Glomerulonefrite  5) Medicamentosa  6) Indeterminada  7) Diabetes mellitus  98) Outras causas  99) Não Informado

#### 6.2) Tempo de isquemia fria do rim (horas)

Informe o valor em horas. Para meia hora informe 0,5.

#### 6.3) Doador critério expandido

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

Doador com idade maior que 60 anos ou entre 50 e 59 anos e que atenda 2 ou mais dos seguintes critérios:a) história de hipertensão, b) creatinina final maior que 1,5 mg por dl, c) AVC como causa morte do doador.

#### 6.4) Creatinina final do doador

---

#### 6.5) DGF (delayed graft function)

1) Sim  2) Não , definida como necessidade de diálise na primeira semana após o transplante.

#### 7) Transplante Pâncreas

1) Sim  2) Não

#### 7,1) Tempo de isquemia fria

---

#### 8) Transplante hepático

1) Sim  2) Não

#### 8,1) Meld Score para o transplante hepático

---

#### 8.2) Causa do transplante hepático

1) Alcoólica  2) Hepatite viral crônica  3) Autoimune  4) Indeterminada  5) Nonalcoholic steatohepatitis (Nash)  6) Alterações genéticas e metabólicas  7) Medicamentosa  98) Outras  99) Não Informado

#### 8.3) Carcinoma hepatocelular

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

#### 8.4) Hepatite fulminante

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

#### 8.5) Tempo de isquemia fria do fígado

---

#### 8.6) Necessidade de diálise na primeira semana após o transplante

1) Sim  2) Não  99) Não informado

#### 9) Sobre o doador

1) Doador vivo  2) Doador falecido

#### 10) Data do transplante

---

#### 11) Retransplante

1) Sim  2) Não

#### 12) Hepatite C

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

#### 13) Diabetes mellitus

1) Sim  2) Não  99) Não informado

#### 13.1 - Sorologia do receptor para CMV no momento do transplante

#### 13,11) IgG Positivo (Receptor)

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

14/05/2021

<https://icsd.posgrad.com.br/QuestionarioWord.asp?idpage=510>

## Infecção da corrente sanguínea de doadores

Impacto das bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos no resultado dos receptores de transplantes de órgãos sólidos

### 13.12) IgM Positivo (Receptor)

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

### 14) Hipertensão

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

### 15) HIV Positivo

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

### 16) Profilaxia cirúrgica antimicrobiana para o receptor

1) Sim  2) Não

### 16.1) Se sim responda

1) Cefalosporina (1ª geração)  2) Cefalosporina (2ª geração)  3) Cefalosporina (3ª geração)  4) Cefalosporina (4ª geração)  5) Carbapenems  6) Lincosamidas  7) Penicilinas/ Inibidores de ? lactamase  8) Quinolonas  9) Glicopeptídeos  10) Aminoglicosídeos  98) Outras  99) Não Informado

### 16.2) Tempo de uso (em dias)

\_\_\_\_\_

### 17) Terapia imunossupressora de indução

1) Sim  2) Não

### 17.1) Se sim, qual droga

1) Timoglobulina  2) Metilprednisolona  3) OKT3  4) Basiliximab  98) Outras  99) Não Informado

## II- Dados do doador

### 18) Idade(anos)

Informe a idade do doador no momento do transplante

### 19) Causa do óbito

1) Doença cardiovascular  2) Trauma  3) Infecção  98) Outras  99) Não Informado

### 20) Relato de febre

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

### 21) Tempo de internação hospitalar (dias)

Informe o tempo de internação em dias

### 22) Relato de uso de antibióticos no momento do transplante (captção)

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

### 22.1) Se sim, qual

1) Cefalosporinas  2) Carbapenems  3) Lincosamidas  4) Quinolonas  5) Glicopeptídeos  98) Outras  99) Não Informado

### 22.6 - Sorologia do doador para CMV no momento do transplante

### 22.61) IgG Positivo (Doador)

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

### 22.62) IgM Positivo (Doador)

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

## III-Hemocultura coletada no momento do transplante (doador)

### 23) Hemocultura positiva do doador coletada no momento do transplante

1) Sim  2) Não

Se sim, preencha o antibiograma

Perfil de sensibilidade antimicrobiana do isolado

### 23.01) Data da cultura(1)

\_\_\_\_\_

### 23.02) Micro-organismo(1)

\_\_\_\_\_

### 23.03) Imipenem(1)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

### 23.04) Meropenem(1)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

### 23.05) Ertapenem(1)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

### 23.06) Ceftriaxone(1)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

### 23.07) Cefazidime(1)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

14/05/2021

<https://icsd.posgrad.com.br/QuestionarioWord.asp?idpage=510>

## Infecção da corrente sanguínea de doadores

impacto das bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos no resultado dos receptores de transplantes de órgãos sólidos

23.08) Cefepime(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.09) Amicacina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.1) Gentamicina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.11) Piperacilina/Tazobactam(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.12) Norfloxacin(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.13) Ciprofloxacina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.14) Fosfomicina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.15) Polimixina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.16) Tigeciclina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.17) Oxacilina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.18) Ampicilina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.19) Sulfametoxazol+TMP(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.2) Vancomicina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.21) Teicoplanina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.22) Daptomicina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.23) Linezolida(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.24) Equinocandinas(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.25) Fluconazol(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado  5) Sensibilidade dose-dependente

23.26) Anfotericina(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado  5) Sensibilidade dose-dependente

23.27) ceftazidima/AVB(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.28) ceftalozane/TZB(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.29) Outro(1)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

Perfil de sensibilidade antimicrobiana do isolado 2

23.312) Data da Cultura(2)

23.313) Micro-organismo(2)

23.32) Imipenem(2)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.33) Meropenem(2)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.34) Ertapenem(2)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.34) Piperacilina/Tazobactam(2)

 1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

<https://icsd.posgrad.com.br/QuestionarioWord.asp?idpage=510>

3/5

14/05/2021

<https://icsd.posgrad.com.br/QuestionarioWord.asp?idpage=510>

## Infecção da corrente sanguínea de doadores

impacto das bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos no resultado dos receptores de transplantes de órgãos sólidos

23.35) Ceftriaxone(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.36) Cefazidime(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.37) Cefepime(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.38) Amicacina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.39) Gentamicina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.41) Norfloxacin(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.42) Ciprofloxacina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.43) Fosfomicina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.44) Polimixina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.45) Tigeciclina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.46) Oxacilina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.47) Ampicilina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.48) Sulfametoxazol+TMP(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.49) Vancomicina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.5) Teicoplanina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.51) Daptomicina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.52) Linezolida(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.53) Equinocandina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado  5) Sensibilidade dose-dependente

23.54) Flucanazol(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado  5) Sensibilidade dose-dependente

23.55) Amfotericina(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.56) ceftazidima/AVB(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.57) ceftalozane/TZB(2)

1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

23.58) Outro(2)

\_\_\_\_\_  1) Sensível  2) Intermediário  3) Resistente  4) Não realizado

### IV-Dados dos receptores após o transplante

24) Houve perda do enxerto pancreático no primeiro ano após o transplante (Marque não se aplica para o paciente que não for transplantado pancreático):

1) Sim  2) Não  99) Não se aplica

Perda do enxerto pancreático: enxertectomia (pâncreas), necessidade do uso de insulina  $\geq 0,5$  UI/kg/dia por 90 dias consecutivos, necessidade de retransplante

24.1) Qual data

\_\_\_\_\_

24.2) Houve perda do enxerto renal no primeiro ano após o transplante? (Marque não se aplica para o paciente que não for transplantado renal):

1) Sim  2) Não  99) Não se aplica

Perda do enxerto renal: retorno a diálise ou necessidade de retransplante

24.21) Qual a data

\_\_\_\_\_

14/05/2021

<https://icsd.posgrad.com.br/QuestionarioWord.asp?idpage=510>

## Infecção da corrente sanguínea de doadores

impacto das bactérias gram-negativas resistentes aos carbapenêmicos no resultado dos receptores de transplantes de órgãos sólidos

24.3) Houve perda do enxerto hepático no primeiro ano após o transplante? (Marque não se aplica para o paciente que não for transplantado hepático):

1) Sim  2) Não  99) Não se aplica

Perda do enxerto hepático: necessidade de retransplante

24.32) Qual a data

25) Óbito do receptor no primeiro ano pós transplante

1) Sim  2) Não

25.1) Qual data

26) Infecção relacionada à assistência à saúde IRAS

1) Sim  2) Não

Infecções relacionadas a internação do transplante. Em infecção do sítio cirúrgico considerar até 30 dias após o transplante, mesmo que ocorra após a alta.

26.1) Se teve IRAS informe

1) Pneumonia  2) Infecção de corrente sanguínea  3) Infecção intra-abdominal  4) Infecção do sítio cirúrgico  5) Infecção do trato urinário  98) Outras

27) Duração da internação do transplante (em dias)

Informe o número de dias

28) Readmissão nos três meses após o transplante

1) Sim  2) Não

28.1) Qual a causa

1) Infecção  2) Rejeição  3) Doença Cardiovascular  98) Outra

29) Reoperação nos três meses após o transplante

1) Sim  2) Não

Abortagem cirúrgica abdominal ou em loja do órgão transplantado por qualquer causa até 90 dias do transplante

29.1) Causa da reoperação com três meses após o transplante

1) Infecçiosa  2) Não infecciosa

30) Rejeição no primeiro ano após o transplante

1) Sim  2) Não

Rejeição diagnosticada por biópsia

30.1) Qual a data

31) Regime de imunossupressão inicial

1) Prednisona  2) Tacrolimus  3) Ciclosporina  4) Azatioprina  5) Micofenolato  6) Sirolimus  7) Everolimus  8) Metilprednisolona

Imunossupressão utilizada na internação do Transplante

32) Uso de Sulfametoxazol/Trimetoprim para profilaxia

1) Sim  2) Não  99) Não Informado

33) Houve transmissão de infecção do doador para o receptor (No caso de doador com hemocultura negativa, marque não se aplica).

1) Sim  2) Não  99) Não se aplica

isolar em qualquer amostra clínica relevante do receptor, o mesmo agente isolado na hemocultura do doador, em relação ao gênero, espécie e com o mesmo padrão fenotípico de resistência antimicrobiana

33.1) Sítio de infecção do receptor

1) Pneumonia  2) Infecção de corrente sanguínea  3) Infecção intra-abdominal  4) Infecção de sítio cirúrgico  5) Infecção do trato urinário  98) Outras

33.2) Foi utilizado algum esquema antimicrobiano para tratar ou prevenir a infecção do receptor (No caso de doador com hemocultura negativa, marque não se aplica)

1) Sim  2) Não  99) Não se aplica

34) Registrar os antimicrobianos iniciados nos primeiros 10 dias após o transplante, mesmo que não tenham sido adequados para o agente isolado na hemocultura do doador (Responder apenas para receptores cujo doadores possuam hemocultura positiva)

Esquema	Data Inicio	Data fim
Esquema	Data Inicio	Data fim
Esquema	Data Inicio	Data fim
Esquema	Data Inicio	Data fim
Esquema	Data Inicio	Data fim
Esquema	Data Inicio	Data fim

35) Se utilizou outro esquema especifique

Descreva se utilizou outro esquema

## Anexo II - Ficha de coleta de dados de casos de infecções fúngicas invasivas

Casos IFI		Exportar o objeto selecionado para um arquivo de texto.
Sigla	<input type="text"/>	IdQuestionario <input type="text"/>
Q2_Iniciais	<input type="text"/>	Q3_Datadenascimento <input type="text"/>
Infecção fúngica invasiva? (0=Não; 1=Sim; 99=Desc)	<input type="text"/>	Data do diagnóstico <input type="text"/>
Tempo (em dias) entre Tx e IFI	<input type="text"/>	Tipo (Sítio) de IFI <input type="text"/>
Fungo isolado	<input type="text"/>	Critério EORTC? (0= provável; 1=provado) <input type="text"/>
Método diagnóstico (1=Cultura; 2=Biomarcador; 3=Hlstopatológico)	<input type="text"/>	Tratou IFI? (0=Não; 1=Sim) <input type="text"/>
Início da Terapia (data)	<input type="text"/>	Antifúngico <input type="text"/>
Antifúngico 2	<input type="text"/>	Antifúngico 3 <input type="text"/>
Vivo 7 dias após IFI (1=Sim; 2=Não; 99=Desc)	<input type="text"/>	Vivo 30 dias após IFI (1=Sim; 2=Não; 99=Desc) <input type="text"/>
Vivo 365 dias após IFI (1=Sim; 2=Não; 99=Desc)	<input type="text"/>	
ProfilaxiaAntifúngica?	<input type="text"/>	Dias de Profilaxia <input type="text"/>

### Anexo III - Ficha de coleta adicional de fatores de risco para Infecções Fúngicas Invasivas

IFI Fatores de Risco Adicionais			
Sigla	<input type="text"/>	IdQuestionario	<input type="text"/>
Q2_Iniciais	<input type="text"/>	Q3_Datadenascimento	<input type="text"/>
Q10_Datadotransplante	<input type="text"/>		
MELD clínico	<input type="text"/>	Diálise nos 7 dias prévios ao Tx	<input type="text"/>
Na UTI no momento do Tx?	<input type="text"/>	Biliodigestiva?	<input type="text"/>
Split?	<input type="text"/>	Transfusão em sala no Tx?	<input type="text"/>
Unidades de Concent. de Hemacias	<input type="text"/>	Unidades de Concent. de Plaquetas	<input type="text"/>
Reoperação em 3 meses?	<input type="text"/>		
Data reoperação 1	<input type="text"/>	Causa da Reoperação 1	<input type="text"/>
Data Reoperação 2	<input type="text"/>	Causa da Reoperação 2	<input type="text"/>
Tratou CMV no primeiro ano?	<input type="text"/>	Data Inicial do Tratamento	<input type="text"/>

## Anexo IV – Casos comprovados de Infecções Fúngicas Invasivas, conforme definido pelo EORTC/MSG (Donnelly et al., 2020)

**Table 1. Criteria for Proven Invasive Fungal Disease**

Fungus	Microscopic Analysis: Sterile Material	Culture: Sterile Material	Blood	Serology	Tissue Nucleic Acid Diagnosis
Molds <sup>a</sup>	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination <sup>b</sup> of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Recovery of a hyaline or pigmented mold by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding BAL fluid, a paranasal or mastoid sinus cavity specimen, and urine	Blood culture that yields a mold <sup>c</sup> (eg, <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Not applicable	Amplification of fungal DNA by PCR combined with DNA sequencing when molds are seen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue
Yeasts <sup>a</sup>	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy from a normally sterile site (other than mucous membranes) showing yeast cells, for example, <i>Cryptococcus</i> species indicating encapsulated budding yeasts or <i>Candida</i> species showing pseudohyphae or true hyphae <sup>d</sup>	Recovery of a yeast by culture of a sample obtained by a sterile procedure (including a freshly placed [ $<24$ hours ago] drain) from a normally sterile site showing a clinical or radiological abnormality consistent with an infectious disease process	Blood culture that yields yeast (eg, <i>Cryptococcus</i> or <i>Candida</i> species) or yeast-like fungi (eg, <i>Trichosporon</i> species)	Cryptococcal antigen in cerebrospinal fluid or blood confirms cryptococcosis	Amplification of fungal DNA by PCR combined with DNA sequencing when yeasts are seen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue
Pneumocystis	Detection of the organism microscopically in tissue, BAL fluid, expectorated sputum using conventional or immunofluorescence staining	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Endemic mycoses	Histopathology or direct microscopy of specimens obtained from an affected site showing the distinctive form of the fungus	Recovery by culture of the fungus from specimens from an affected site	Blood culture that yields the fungus	Not applicable	Not applicable

Abbreviations: BAL, bronchoalveolar lavage; PCR, polymerase chain reaction.

<sup>a</sup>If culture is available, append the identification at the genus or species level from the culture results.

<sup>b</sup>Tissue and cells submitted for histopathologic or cytopathologic studies should be stained using Grocott-Gomori methenamine silver stain or periodic acid Schiff stain to facilitate inspection of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from foci related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (eg, calcofluor or blankophor).

<sup>c</sup>Recovery of *Aspergillus* species from blood cultures rarely indicates endovascular disease and almost always represents contamination.

<sup>d</sup>*Trichosporon* and yeast-like *Geotrichum* species and *Blastoschizomyces capitatus* may also form pseudohyphae or true hyphae.

## Anexo V – Casos prováveis de Infecções Fúngicas Invasivas pulmonares por fungos filamentosos, conforme definido pelo EORTC/MSG (Donnelly et al., 2020)

**Table 2. Probable Invasive Pulmonary Mold Diseases**

<b>Host factors</b>
Recent history of neutropenia ( $<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L [ $<500$ neutrophils/ $\text{mm}^3$ ] for $>10$ days) temporally related to the onset of invasive fungal disease
Hematologic malignancy <sup>a</sup>
Receipt of an allogeneic stem cell transplant
Receipt of a solid organ transplant
Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of $\geq 0.3$ mg/kg corticosteroids for $\geq 3$ weeks in the past 60 days
Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- $\alpha$ blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days
Treatment with recognized B-cell immunosuppressants, such as Bruton's tyrosine kinase inhibitors, eg, ibrutinib
Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, or severe combined immunodeficiency)
Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids
<b>Clinical features</b>
<i>Pulmonary aspergillosis</i>
The presence of 1 of the following 4 patterns on CT:
Dense, well-circumscribed lesions(s) with or without a halo sign
Air crescent sign
Cavity
Wedge-shaped and segmental or lobar consolidation
<i>Other pulmonary mold diseases</i>
As for pulmonary aspergillosis but also including a reverse halo sign
<i>Tracheobronchitis</i>
Tracheobronchial ulceration, nodule, pseudomembrane, plaque, or eschar seen on bronchoscopic analysis
<i>Sino-nasal diseases</i>
Acute localized pain (including pain radiating to the eye)
Nasal ulcer with black eschar
Extension from the paranasal sinus across bony barriers, including into the orbit
<i>Central nervous system infection</i>
1 of the following 2 signs:
Focal lesions on imaging
Meningeal enhancement on magnetic resonance imaging or CT
<b>Mycological evidence</b>
Any mold, for example, <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> species or Mucorales recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate
Microscopical detection of fungal elements in sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate indicating a mold
<i>Tracheobronchitis</i>
<i>Aspergillus</i> recovered by culture of BAL or bronchial brush
Microscopic detection of fungal elements in BAL or bronchial brush indicating a mold
<i>Sino-nasal diseases</i>
Mold recovered by culture of sinus aspirate samples
Microscopic detection of fungal elements in sinus aspirate samples indicating a mold
<i>Aspergillosis only</i>
<i>Galactomannan antigen</i>
Antigen detected in plasma, serum, BAL, or CSF
Any 1 of the following:
Single serum or plasma: $\geq 1.0$
BAL fluid: $\geq 1.0$
Single serum or plasma: $\geq 0.7$ and BAL fluid $\geq 0.8$

**Table 2. Continued**


---

CSF: $\geq 1.0$
<i>Aspergillus</i> PCR
Any 1 of the following:
Plasma, serum, or whole blood 2 or more consecutive PCR tests positive
BAL fluid 2 or more duplicate PCR tests positive
At least 1 PCR test positive in plasma, serum, or whole blood and 1 PCR test positive in BAL fluid
<i>Aspergillus</i> species recovered by culture from sputum, BAL, bronchial brush, or aspirate

---

Probable invasive fungal diseases (IFD) requires the presence of at least 1 host factor, a clinical feature and mycologic evidence and is proposed for immunocompromised patients only, whereas proven IFD can apply to any patient, regardless of whether the patient is immunocompromised. Probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical feature, and mycologic evidence. Cases that meet the criteria for a host factor and a clinical feature but for which mycological evidence has not been found are considered possible IFD. (1,3)-beta-D glucan was not considered to provide mycological evidence of any invasive mold disease.

Abbreviations: BAL, bronchoalveolar lavage; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; PCR, polymerase chain reaction.

<sup>a</sup>Hematologic malignancy refers to active malignancy, in receipt of treatment for this malignancy, and those in remission in the recent past. These patients would comprise largely acute leukemias and lymphomas, as well as multiple myeloma, whereas patients with aplastic anemia represent a more heterogeneous group of individuals and are not included.

---

## Anexo VI – Outras Infecções Fúngicas Invasivas prováveis, conforme definido pelo EORTC/MSG (Donnelly et al., 2020)

**Table 3. Other Probable Invasive Diseases**

<b>Candidiasis</b>
<i>Host factors</i>
Recent history of neutropenia $<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L ( $<500$ neutrophils/ $\text{mm}^3$ for $>10$ days) temporally related to the onset of invasive fungal disease
Hematologic malignancy
Receipt of an allogeneic stem cell transplant
Solid organ transplant recipient
Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of $\geq 0.3$ mg/kg corticosteroids for $\geq 3$ weeks in the past 60 days
Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- $\alpha$ blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days
Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, CARD9 deficiency, STAT-1 gain of function, or severe combined immunodeficiency)
Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids
<i>Clinical features</i>
At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:
Small, target-like abscesses in liver or spleen (bull's-eye lesions) or in the brain, or, meningeal enhancement
Progressive retinal exudates or vitreal opacities on ophthalmologic examination
<i>Mycological evidence</i>
$\beta$ -D-glucan (Fungitell) $\geq 80$ ng/L (pg/mL) detected in at least 2 consecutive serum samples provided that other etiologies have been excluded
Positive T2Candida <sup>a</sup>
<b>Cryptococcosis</b>
<i>Host factors</i> <sup>b</sup>
Human immunodeficiency virus infection
Solid organ or stem cell transplant recipient
Hematologic malignancy
Antibody deficiency (eg, common variable immunoglobulin deficiency)
Immunosuppressive therapy (including monoclonal antibodies)
End-stage liver or renal disease
Idiopathic CD4 lymphocytopenia
<i>Clinical features</i>
Meningeal inflammation
Radiological lesion consistent with cryptococcal disease
<i>Mycological evidence</i>
Recovery of <i>Cryptococcus</i> from a specimen obtained from any nonsterile site
<b>Pneumocystosis</b> <sup>c</sup>
<i>Host factors</i>
Low CD4 lymphocyte counts $<200$ cells/ $\text{mm}^3$ ( $200 \times 10^6$ cells/L) for any reason
Exposure to medication (antineoplastic therapy, antiinflammatory, or immunosuppressive treatment) associated with T-cell dysfunction
Use of therapeutic doses of $\geq 0.3$ mg/kg prednisone equivalent for $\geq 2$ weeks in the past 60 days
Solid organ transplant
<i>Clinical features</i>
Any consistent radiographic features particularly bilateral ground glass opacities, consolidations, small nodules or unilateral infiltrates lobar infiltrate, nodular infiltrate with or without cavitation, multifocal infiltrates, miliary pattern <sup>d</sup>
Respiratory symptoms with cough, dyspnea, and hypoxemia accompanying radiographic abnormalities including consolidations, small nodules, unilateral infiltrates, pleural effusions, or cystic lesions on chest X-ray or computed tomography scan

**Table 3. Continued**

<i>Mycological evidence</i>
β-D-glucan (Fungitell) ≥80 ng/L (pg/mL) detection in ≥2 consecutive serum samples provided other etiologies have been excluded
Detection of <i>Pneumocystis jirovecii</i> DNA by quantitative real-time polymerase chain reaction in a respiratory tract specimen

**Endemic mycoses**

<i>Host factors</i>
Not applicable as these diseases affect both healthy and less healthy hosts

<i>Clinical features</i>
Evidence for geographical or occupational exposure (including remote) to the fungus and compatible clinical illness

<i>Mycological evidence</i>
<i>Histoplasma</i> or <i>Blastomyces</i> antigen in urine, serum, or body fluid
Antibody to <i>Coccidioides</i> in cerebrospinal fluid or 2-fold rise in 2 consecutive serum samples

Probable invasive fungal diseases (IFD) requires the presence of at least 1 host factor, a clinical feature and mycologic evidence and is proposed for immunocompromised patients only, whereas proven invasive fungal disease can apply to any patient, regardless of whether the patient is immunocompromised. Except for endemic mycoses, probable IFD requires the presence of a host factor, a clinical feature, and mycologic evidence, whereas cases that meet the criteria for a host factor and a clinical feature but for which mycological evidence has not been found are considered possible IFD.

<sup>a</sup>T2Candida is US Food and Drug Administration approved for the detection of *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, and *Candida glabrata* in blood.

<sup>b</sup>Cryptococcosis also occurs in phenotypically normal hosts.

<sup>c</sup>Definitions for human immunodeficiency virus-associated pneumocystosis are not included here.

<sup>d</sup>Bilateral, diffuse ground glass opacities with interstitial infiltrates are more common than other features such as consolidations, small nodules, thin-walled cavities, and unilateral infiltrates.

**Anexo VII - Descrição dos casos de Infecções Fúngicas Invasivas precoces (IFI<sub>p</sub>) ocorridos em pacientes com fatores de risco que receberam profilaxia**

<b>Data do transplante</b>	<b>Tempo (em dias) para IFI</b>	<b>Profilaxia Antifúngica</b>	<b>Dias de Profilaxia</b>	<b>IFI durante profilaxia</b>	<b>Tempo (em dias) entre suspensão da profilaxia e IFI</b>	<b>Tipo de Candidíase Invasiva</b>	<b>Espécie de <i>Candida</i> isolada</b>
14/01/2015	33	FLUCO	17	Não	12	Abdominal	<i>Candida krusei</i>
18/10/2015	21	FLUCO	21	Sim	-	Candidemia	<i>Candida glabrata</i>
31/03/2016	19	MICA	21	Sim	-	Abdominal	<i>Candida krusei</i>
21/12/2017	58	MICA	51	Sim	-	Candidemia	<i>Candida tropicalis</i>
15/03/2019	13	FLUCO	13	Sim	-	Abdominal + Candidemia	<i>Candida parapsilosis</i>
02/02/2020	1	FLUCO	2	Sim	-	Abdominal + Candidemia	<i>Candida albicans</i>
03/02/2020	2	FLUCO	2	Sim	-	Abdominal	<i>Candida krusei</i>
14/02/2020	9	FLUCO	7	Sim	-	Abdominal	<i>Candida tropicalis</i>

IFI: infecção fúngica invasiva; FLUCO: fluconazol; MICA: micafungina

## Anexo VIII – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Infecções após Transplante de Fígado: Etiologia, Epidemiologia, Fatores de Risco e Prognóstico.

**Pesquisador:** Luiz Felipe de Abreu Guimarães

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48832921.6.0000.5253

**Instituição Proponente:** INSTITUICAO ADVENTISTA NORDESTE BRASILEIRA DE EDUCACAO E

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.849.774

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do projeto", "Objetivo da Pesquisa", e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas do Projeto (PB\_Informações\_Básicas\_1784460, de 29/06/2021) e ou do Projeto Detalhado/ Brochura Investigador (Projotodetalhadofinal.docx, de 29/06/2021).

#### Resumo:

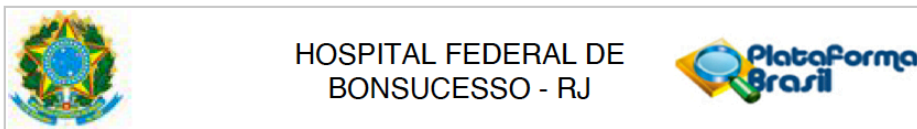
Estudo retrospectivo descritivo da epidemiologia de complicações infecciosas ocorridas em receptores de transplante hepático, através da avaliação de pacientes submetidos ao procedimento em dois centros de transplante no período de 2016 a 2020 no município do Rio de Janeiro.

#### Hipótese:

O melhor conhecimento da frequência, momento de apresentação e características clínicas das infecções ocorridas em receptores de transplante de fígado da cidade do Rio de Janeiro, assim como tratamentos e medidas preventivas empregados e avaliação dos desfechos dos pacientes que desenvolveram infecções poderá contribuir para o diagnóstico mais precoce e prevenção de infecções em futuros receptores de transplantes.

#### Metodologia Proposta:

**Endereço:** Av. Londres, 616, Prédio 5 - 5º andar  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.041-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3977-9833 **E-mail:** cepghbrj@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.849.774

#### Desenho e local do estudo

O estudo será desenvolvido em dois centros localizados no município do Rio de Janeiro: Hospital Adventista Silvestre (HAS) e no Hospital São Francisco na Providência de Deus (HSF). Os hospitais constituem dois dos principais centros de transplante de fígado no país, já tendo sido realizados mais de 780 transplantes no HAS, entre 2010 e 2020, e mais de 600 no HSF, entre 2013 e 2020.

Desenho do estudo: o estudo será composto de duas fases.

A primeira fase consistirá em estudo observacional, descritivo, que avaliará retrospectivamente, em duas cortes de pacientes submetidos a TH, os aspectos clínicos, a frequência de infecções e os desfechos em pacientes que desenvolveram infecções.

A segunda fase do estudo utilizará um desenho do tipo caso-controle aninhado na coorte retrospectiva, em que os pacientes "caso" serão comparados com pacientes do grupo controle (sem a infecção de interesse), de forma pareada, para a identificação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das infecções mais frequentes nesta população.

Amostra: Será utilizada uma amostragem por conveniência (não-probabilística), incluindo os pacientes submetidos a transplante de fígado no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020. Serão excluídos os pacientes que tiverem falecido durante o ato cirúrgico e os que não possuírem dados suficientes para serem incluídos nas análises estatísticas. Com base nesses critérios, estima-se que a primeira etapa do estudo totalizará 834 pacientes.

Crítérios de seleção dos pacientes: serão elegíveis para o estudo pacientes que receberam transplantes de fígado no HAS e no HSF no período citado.

Para o estudo caso-controle, serão definidos como casos os pacientes submetidos a transplante hepático no HAS e no HSF com diagnóstico das infecções de interesse realizado em qualquer momento no período de acompanhamento pós-transplante. Serão definidos como controles pacientes submetidos a transplante de fígado no HAS e no HSF, sem a infecção de interesse documentada no período pós-transplante. Os controles serão pareados aos casos de acordo com a época da realização do transplante e tipo de órgão transplantado. Para cada caso serão selecionados aleatoriamente 4 controles que tenham sido transplantados dentro de  $\pm 60$  dias da data do transplante do paciente caso.

#### Coleta de Dados

**Endereço:** Av. Londres, 616, Prédio 5 - 5º andar  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.041-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3977-9833 **E-mail:** cephgbrj@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.849.774

De cada paciente serão coletados, a partir de seu prontuário, e registrados em ficha específica:

- A) dados demográficos;
- B) dados clínico-epidemiológicos;
- C) dados relacionados ao episódio de infecção;
- D) dados do doador e da captação e preservação do órgão transplantado.

#### Metodologia de Análise de Dados:

As variáveis categóricas serão descritas pela frequência absoluta e percentual, enquanto as numéricas serão descritas pela mediana e intervalo interquartil. Será calculada a densidade de incidência de diferentes tipos de infecção dividindo-se o número de eventos observados pelo somatório do tempo de seguimento dos pacientes em meses e multiplicando-se o resultado observado por 100. O cálculo da densidade de incidência será realizado para 3 diferentes períodos do pós-operatório, a saber: (a) os primeiros trinta dias de seguimento, (b) o período compreendido entre o segundo e o sexto mês, e (c) o período de seguimento após 6 meses. A análise dos fatores de risco associados à ocorrência das principais causas de infecção nessa população empregará técnica de regressão logística condicional múltipla. Serão considerados significativos os valores de  $p < 0,05$  em análise bicaudada. Análise estatística será realizada com o programa estatístico SPSS v.18 software.

#### Objetivo da Pesquisa:

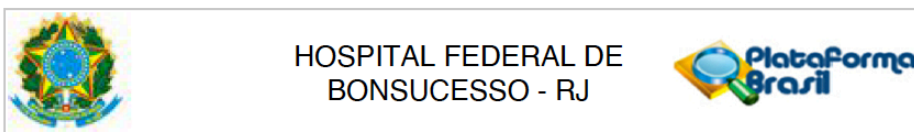
##### Objetivo Primário:

Descrever a frequência de infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias ocorridas na população de estudo, achados clínicos e laboratoriais relacionados às infecções, etiologia, métodos diagnósticos empregados, perfil de sensibilidade a antimicrobianos e tratamentos utilizados.

##### Objetivo Secundário:

Descrever a sobrevivência de pacientes com diagnóstico de infecção, 7 e 30 e 365 dias após o diagnóstico.  
Descrever a sobrevivência em 30 dias e 365 dias após o transplante, do paciente e do enxerto, em pacientes com e sem o diagnóstico de infecções.  
Descrever a frequência de utilização de profilaxia antibacteriana, antiviral, antifúngica e

**Endereço:** Av. Londres, 616, Prédio 5 - 5º andar  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.041-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3977-9833 **E-mail:** cephgbrj@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.849.774

antiparasitária.

Descrever a frequência de infecções diagnosticadas no doador, a frequência de positividade de hemoculturas do doador e de culturas do líquido de preservação, microrganismos isolados e perfis de sensibilidade a antimicrobianos, além da frequência de transmissão provável ou comprovada de infecções do doador ao receptor.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Trata-se de estudo retrospectivo, para o qual não serão realizados quaisquer procedimentos diagnósticos ou terapêuticos que não estejam incluídos na rotina assistencial da população estudada. Não haverá qualquer interferência do estudo nos cuidados oferecidos aos pacientes submetidos a transplante. A coleta de dados será feita a partir de dados registrados no prontuário do paciente.

Será garantido o anonimato pessoal dos indivíduos incluídos na pesquisa. Na publicação do estudo, as identidades dos pacientes observados permanecerão confidenciais. Bancos de dados utilizarão códigos para identificação dos participantes, com a identificação nominal dos mesmos permanecendo protegida por senha sob responsabilidade do coordenador do estudo. Pelos motivos expostos, os participantes do estudo estarão expostos a riscos mínimos.

Benefícios:

O melhor conhecimento das complicações infecciosas ocorridas em receptores de transplante de fígado em dois centros da cidade do Rio de Janeiro poderá contribuir para o conhecimento relativo à prevenção, diagnóstico precoce, reconhecimento de fatores de risco e fatores prognósticos, trazendo potenciais benefícios para futuros pacientes submetidos ao procedimento e para pacientes já submetidos a transplante que venham a desenvolver infecções.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

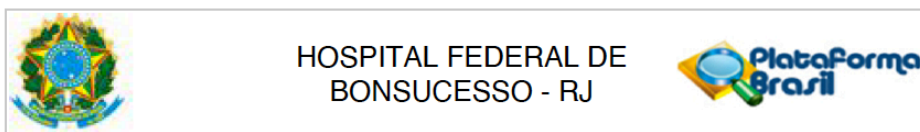
Estudo nacional, unicêntrico, retrospectivo, propõe dispensa de TCLE.

Financiamento próprio.

Número de Participantes: 834

Previsão de Início: 01/08/2021

<b>Endereço:</b> Av. Londres, 616, Prédio 5 - 5º andar	
<b>Bairro:</b> Bonsucesso	<b>CEP:</b> 21.041-030
<b>UF:</b> RJ	<b>Município:</b> RIO DE JANEIRO
<b>Telefone:</b> (21)3977-9833	<b>E-mail:</b> cephgbrj@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.849.774

Previsão de Término:31/12/2022

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram identificados óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios da pesquisa, por meio da Plataforma Brasil, via notificação do tipo "Relatório", para que sejam devidamente apreciadas no CEP, conforme Resolução CNS nº 466/12, item XI.2.d e Resolução CNS nº 510/16, art. 28, item V.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1784460.pdf	29/06/2021 16:11:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	PedidolsencaoTCLE.pdf	29/06/2021 16:10:53	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Outros	Cartaapresentacao.pdf	29/06/2021 16:10:22	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	29/06/2021 16:08:44	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Declaração de concordância	AutorizacaoHAS.pdf	29/06/2021 16:08:31	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Outros	Curriculo.pdf	29/06/2021 16:08:14	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/06/2021 16:07:52	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Outros	AnuenciaHSF.pdf	29/06/2021 16:07:37	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Outros	AnuenciaHAS.pdf	29/06/2021 16:07:21	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetodetalhadofinal.docx	29/06/2021 16:07:00	Luiz Felipe de Abreu Guimaraes	Aceito

**Endereço:** Av. Londres, 616, Prédio 5 - 5º andar  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.041-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3977-9833 **E-mail:** cepghbrj@gmail.com



Continuação do Parecer: 4.849.774

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	29/06/2021 16:04:21	Luiz Felipe de Abreu Guimarães	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoFadba.pdf	29/06/2021 16:03:55	Luiz Felipe de Abreu Guimarães	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 15 de Julho de 2021

---

**Assinado por:**  
**CRISTINA CARVALHO VIANA DE ARAUJO**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Londres, 616, Prédio 5 - 5º andar  
**Bairro:** Bonsucesso **CEP:** 21.041-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3977-9833 **E-mail:** cephgbrj@gmail.com