Análise de custo-efetividade entre a dosagem dos níveis séricos de galactomanana, D-index e D-index cumulativo no diagnóstico de aspergilose invasiva em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas atendidos no Hospital de Clínicas da Unicamp

Breno Kobayashi Hiratsuka*, Plínio Trabasso

Resumo

Uma das grandes complicações decorrente dos transplantes de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a imunossupressão gerada pelo procedimento. O paciente deve estar totalmente apto a receber o enxerto e, para isso, deve passar por um regime de condicionamento para que os componentes do seu sistema imunológico não reajam contra as células transplantadas. Dessa forma, esse indivíduo torna-se extremamente vulnerável a diversas formas de infecção, em particular, infecções fúngicas, como a aspergilose. O estudo visa avaliar de maneira mais aprofundada a associação entre os diferentes graus de imunossupressão dos pacientes e a ocorrência de aspergilose pulmonar invasiva (API), a fim de compreender melhor esta complicação infecciosa nos receptores de TCTH.

Palavras-chave: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, Neutropenia, Infecção fúngica invasiva

Introdução

A neutropenia que decorre dos regimes de condicionamento pré-TCTH e persiste até que ocorra o sucesso da enxertia das células transplantadas, torna os pacientes altamente vulneráveis a infecções oportunistas (1). Uma das principais, nesse contexto, é a aspergilose pulmonar invasiva (API), cujo principal fator de risco é neutropenia prolongada. A despeito das medidas protetivas adotadas, tais como o tratamento do ar através de filtros de alta eficiência (HEPA) e profilaxia com fármacos antifúngicos, a frequência de API varia entre 5% e 15% em receptores de TCTH e aproxima-se de 70% após 34 dias de neutropenia em indivíduos com qualquer malignidade hematológica (2). A mortalidade associada a API varia entre 35,6 a 70% (3). Galactomanana é um polissacarídeo presente na parede celular de certos fungos patogênicos e, dentro do contexto de pacientes imunossuprimidos, o aumento de sua quantidade na corrente sanguínea foi validado como critério diagnóstico de API (4).

Este trabalho tem como objetivo analisar a relação custo-efetividade entre a dosagem dos níveis séricos de galactomanana, D-index e D-index cumulativo no diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes com leucemia aguda (LA) e receptores de TCTH atendidos no Hospital de Clínicas da Unicamp.

Resultados e Discussão

Pacientes e métodos: Trata-se de um estudo descritivo, prospectivo, longitudinal, envolvendo receptores de TCTH atendidos no Hospital de Clínicas da Unicamp entre Setembro de 2018 e Julho de 2019. D-index é uma medida estática, avaliada a cada dia, da diferença entre 500 e o número de neutrófilos presentes na corrente sanguínea do paciente neutropênico. D-index cumulativo é a soma desse indicador durante todo o período de neutropenia (5). Até o momento foram incluídos 14 receptores de TCTH e 14 de pacientes com leucemia aguda. Contudo, como 3 pacientes do grupo TCTH e 5 pacientes do grupo LA ainda estão internados, alguns dados serão apresentados de forma parcial.

Referências bibliográficas

(1) Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. Eighth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014

(2) Freitas DBA, Piovesan AC, Szarf G, Jasinowodolinski D, Meirelles GSP. Surto de aspergilose pulmonar em receptores de transplante de medula óssea: achados tomográficos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35:931-6

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos no estudo, Setembro de 2018 até Julho de 2019.

Característica	Grupo	
	TCTH n(%)	LA n(%)
Gênero masculino	9 (64)	9 (64)
Idade anos (MD, [faixa])	48 [19-66]	32 [18-63]
Doença	LMA	5 (37)
	LMC	3 (21)
	SMD	2 (14)
	LL	2 (14)
	MF	1 (7)
	MM	1 (7)
Fonte de células tronco	Periférica	9 (64)
	MO	5 (36)
Dias de neutropenia* (MD, [faixa])	15 [2-23]	13 [5-25]
Episódios neutropenia febril	7	7
GM coletadas (N, (MD))	79 (7)	61 (7)
GM positivas	1**	1**
Óbitos	0 (0)	3 (21)
Óbitos por API	0 (0)	0 (0)

Obs.: MD, mediana; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; LA, leucemia aguda; LMA, leucemia mielocítica aguda; LMC, leucemia mielocítica crônica; SMD, síndrome mielodisplásica; LL, linfoma linfoblástico; MF, mielofibrose; MM, mieloma múltiplo; LLA, leucemia linfocítica aguda; MO, medula óssea; GM, galactomanana; *, dados parciais; **, pacientes desenvolveram aspergilose pulmonar invasiva comprovada.

Conclusões

A mudança recente de fluconazole para voriconazole como profilaxia antifúngica implementada em pacientes internados nas enfermarias de Hematologia e de Transplante de Medula Óssea, proporcionou uma redução drástica nos casos de infecção por *Aspergillus* spp., fato extremamente positivo para os pacientes e para a equipe de saúde mas que, no entanto, limitou os resultados desse estudo. Percebemos, contudo, que esses pacientes permanecem vulneráveis às diversas infecções oportunistas e, por isso, estudos sobre esses cenários mostram-se importantes e pertinentes.

(3) Sun K-S, Tsai C-F, Chen SC-C, Huang W-C. Clinical outcome and prognostic factors associated with invasive pulmonary aspergillosis: An 11-year follow-up report from Taiwan. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186422. doi: 10.1371/journal.pone.0186422

(4) Marchetti O et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jun;47(6):846-54. doi: 10.1038/bmt.2011.178.

(5) Garnica M, Sinhorcelo A, Madeira L, Portugal R, Nucci M. Diagnostic-driven antifungal therapy in neutropenic patients using the D-index and serial serum galactomannan testing. *Braz J Infect Dis*. 2016 Jul-Aug;20(4):354-9. doi: 10.1016/j.bjid.2016.04.007.