

FACULDADE IMED
CURSO DE ODONTOLOGIA

RICARDO BORIN

**PRESENÇA DE CANDIDÍASE ORAL E IDENTIFICAÇÃO DE
LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS**

PASSO FUNDO
2018

RICARDO BORIN

**PRESENÇA DE CANDIDÍASE ORAL E IDENTIFICAÇÃO DE
LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado pelo acadêmico de Odontologia Ricardo Borin, da Faculdade IMED, como requisito indispensável para a obtenção de grau em Odontologia.

PASSO FUNDO

2018

RICARDO BORIN

**PRESENÇA DE CANDIDÍASE ORAL E IDENTIFICAÇÃO DE
LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida* EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS**

Professora orientadora:

Profa. Me. Clarice Elvira Saggin Sabadin

PASSO FUNDO

2018

APRESENTAÇÃO

Acadêmico

Nome: Ricardo Borin

E-mail: rickborin@hotmail.com

Telefones: Residencial: (54) 3343-1320

Celular: (54) 9 9634-6861

Comercial: (54) 3343-1320

Área de Concentração: Clínica Odontológica.

Linha de Pesquisa: Epidemiologia em Saúde Bucal.

DEDICATÓRIA

A Deus,

por me sustentar nesta caminhada, e em tantas outras. Por me abençoar em cada passo dado e por nunca me desamparar.

Aos meus familiares,

pelo amor incondicional, pelo esforço em me motivar a seguir em frente, e pelo aconchego nos momentos difíceis. Nunca terei palavras para agradecer tudo o que vocês fazem por mim. Meu amor e gratidão serão eternos!

A minha Mãe Vera Lucia Borin,

que embora não estando mais entre nós, sempre me resguarda proteção divina por todos os passos que dou. Que sempre parou para me ouvir, e permitiu que fosse em seu colo que eu aprendesse os valores mais sinceros de um homem. O meu eterno, obrigado!

AGRADECIMENTO

A minha irmã Grazieli Borin,

por todo carinho, disponibilizando-se em tempo integral ao longo da vida a responder todas minhas dúvidas e acalmar meus anseios. Pelos puxões de orelha, e por suprir com efetivo sucesso a ausência da personalidade feminina da casa. Meu eterno amor. Muito obrigado!

Ao meu pai Celso Borin,

Pelo incansável empenho em sustentar como um alicerce a nossa família, mesmo na ausência da nossa mãe, pelos concelhos e mimos. Amor para toda a vida. Muito obrigado!

A minha orientadora Clarice Sabadin,

Minha grande admiração e reconhecimento, pela dedicação e paciência, pelo tempo disponibilizado para comigo, por me dar o apoio necessário para tornar real o sonho da graduação em odontologia. Muito obrigado!

A minha professora Lílian Rigo,

Pela disponibilidade e paciência, para com o meu trabalho, e por todo conhecimento agregado no de correr desta caminhada. Muito obrigado!

A todos meus amigos,

Pela troca de experiências, por todo o apoio e parceria. Levo comigo as histórias e risadas, de um período inesquecível. Hoje amigos e amanhã colegas de profissão. Muito obrigado pela amizade!

*“O importante é não parar de questionar.
A curiosidade tem sua própria razão de existência”
(Albert Einstein)*

RESUMO

Pacientes transplantados hepáticos encontram-se em condições sistêmicas de imunossupressão, tornando-se suscetíveis a infecções, entre elas, as causadas por fungos. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a presença de candidíase oral e fungos do gênero *Candida* em 97 pacientes submetidos a transplantes de fígado que frequentam a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT) e Organização por Procura de Órgãos e Tecidos (OPO) do Hospital São Vicente de Paulo em Passo Fundo – RS. A coleta dos dados foi realizada a partir da aplicação de uma ficha padronizada, na qual foram recolhidas informações sociodemográficas e clínicas dos pacientes. As infecções fúngicas foram diagnosticadas através de exame clínico oral, após foi coletado material oral de todos os pacientes com *Swab* estéril, semeado em Ágar *Sabouraud Dextrose* acrescido de Cloranfenicol, incubadas a 35°C em estufa bacteriológica e observadas em 48 horas. A identificação fenotípica das espécies foi realizada em microscopia e CHROMagar® *Candida* e a genotípica por PCR espécie específico para *C. albicans* e *C. dubliniensis*, para as demais espécies foi realizado sequenciamento molecular pelo método de Sanger. Dos 97 indivíduos avaliados, 8 (8,2%) submetidos ao exame clínico visual apresentaram candidíase oral, sendo (5,2%) do tipo atrófica e (3,0%) do tipo pseudomembranosa. Quanto ao tipo de colonização, 64 (66,0%) indivíduos apresentaram crescimento de leveduras sendo as espécies identificadas 37 (38,1%) *C. Albicans*, *C. glabrata* 11 (11,3%), *C. dubliniensis* 6 (6,2%), *C. tropicalis* 7 (7,2%), *Geotrichum* 1 (1,0%), *S. cerevisiae* 1 (1,0%), *Meyerozyma caribbica* (1,0%). Concluiu-se que pacientes transplantados de fígado e imunossuprimidos por medicação em (8,2%) apresentam candidíase oral, e (66,0%) colonização de leveduras na cavidade oral.

Palavras-chave: Candidíase oral. Transplante hepático. *Candida*.

ABSTRACT

Hepatic transplanted patients are under systemic conditions of immunosuppression, becoming susceptible to infections, among them, those caused by fungi. The objective of the present study was to evaluate the presence of oral candidiasis and fungi of the genus *Candida* in 97 patients submitted to liver transplants attending the Intra-Hospital Organ Donation and Transplant Tissue Commission (CIHDOTT) and Organization for Organ Procurement and Tissues (OPO) of the Hospital de Vicente de Paulo in Passo Fundo - RS. The data collection was done by applying a standardized form, in which patients' sociodemographic and clinical information were collected. Fungal infections were diagnosed by oral clinical examination after oral material was collected from all patients with sterile Swab, seeded in Sabouraud Agar Dextrose plus Chloramphenicol, incubated at 35 ° C in a bacteriological oven and observed in 48 hours. The phenotypic identification of the species was carried out under microscopy and CHROMagar® *Candida* and the genotypic by PCR species specific for *C. albicans* and *C. dubliniensis*, for the other species was carried out molecular sequencing by the method of Sanger. Of the 97 individuals evaluated, 8 (8.2%) had oral candidiasis, being (5.2%) of the atrophic type and (3,0%) of the pseudomembranous type. Regarding the type of colonization, 64 (66.0%) individuals presented yeast growth, with 37 (38.1%) being *C. albicans*, *C. glabrata* 11 (11.3%), *C. dubliniensis* 6 (6.2 %), *C. tropicalis* 7 (7.2%), *Geotrichum* 1 (1.0%), *S. cerevisiae* 1 (1.0%), *Meyerozyma caribbica* (1.0%). It was concluded that patients transplanted from the liver and immunosuppressed by medication in (8.2%) presented oral candidiasis, and (66.0%) colonization of yeasts in the oral cavity.

Key Words: Oral candidiasis. Liver transplantation. *Candida*.

LISTA DE TABELAS E ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Distribuição das variáveis sociodemográficas dos pacientes receptores de transplante de fígado	27
Tabela 2 - Distribuição das variáveis: tempo de transplante, causa do transplante, tipo de imunossupressão, ocorrência de complicações e tipo de complicação	28
Tabela 3 - Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto a diferentes variáveis	29
Figura 1 - Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto à aparição de candidíase oral presente ao exame visual	31
Figura 2 - Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto à identificação do tipo de candidíase presente ao exame visual	31
Figura 3 - Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto ao número de pacientes que apresentaram crescimento fúngico	32
Figura 4 - Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto à identificação das diferentes espécies encontradas na coleta	33
Figura 5 - Identificação das espécies de <i>c. albicans</i> e <i>c. dubliniensis</i> por PCR espécie específico.....	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	TRANSPLANTE HEPÁTICO.....	15
2.2	IMUNOSSUPRESSÃO.....	17
2.3	INFECÇÕES FÚNGICAS.....	18
2.4	CANDIDÍASE ORAL E GÊNERO <i>Candida</i>	20
3	OBJETIVOS	22
3.1	OBJETIVO GERAL.....	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	QUESTÕES ÉTICAS.....	23
4.2	DELINEAMENTO E AMOSTRA DO ESTUDO.....	23
4.2.1	Crítérios de Inclusão	24
4.2.2	Crítérios de Exclusão	24
4.3	COLETA DE DADOS E PROCEDIMENTOS.....	24
4.4	PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS.....	25
4.4.1	Identificação Fenotípica	25
4.4.2	Identificação Genotípica	25
4.5	ANÁLISE DOS DADOS.....	26
5	RESULTADOS	27
5.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	27

5.2	DADOS DO TRANSPLANTE.....	28
5.3	VARIÁVEIS.....	29
5.4	PRESENÇA, CRESCIMENTO E IDENTIFICAÇÃO FÚNGICA.....	30
6	DISCUSSÃO.....	35
7	CONCLUSÃO.....	39
	REFERÊNCIAS.....	40
	ANEXOS.....	44
	APÊNDICES.....	49

1 INTRODUÇÃO

A técnica cirúrgica de transplante hepático surgiu na década de sessenta para fins de tratamento dos pacientes portadores de doenças hepáticas em estágio terminal, proporcionando significativo aumento de sobrevida (DI PROFIO et al., 2016). Desde o primeiro transplante hepático, realizado em 1963 na cidade de Denver nos Estados Unidos, por Starzl, aconteceram inúmeras medidas evolutivas nas técnicas cirúrgicas, nos modos de condução de imunossupressão e nos intensivos cuidados perioperatórios (KAUFFELS et al., 2017).

Inicialmente, a escassez de conhecimento, as técnicas precárias, a deficiência de fármacos imunossupressores eficientes, além de equipes não multiprofissionais contribuíram para resultados negativos nos primeiros transplantes hepáticos realizados no mundo (SACERDOTE, 2014).

O transplante hepático é considerado uma das técnicas cirúrgicas mais complexas da atualidade, devido à interferência em múltiplas funções do organismo - cardiovascular, renal, metabólico, respiratório - associada com a imunossupressão necessária para reduzir as chances de rejeição do órgão transplantado, tornando-a uma porta de entrada para infecções oportunistas, como por exemplo, as de origem fúngica e bacteriana (VIEIRA et al., 2017).

As complicações pós-operatórias de transplantados hepáticos, como nos casos de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos complexos, podem acontecer a qualquer momento. O primeiro mês pós-cirúrgico é considerado o tempo de maior risco, pois o paciente encontra-se mais vulnerável devido aos fatores cirúrgicos e anestésicos, com dificuldade de higienização bucal e, na maioria das vezes, com hipossalivação (que possui relação com a medicação administrada neste período). Estes fatores citados servem como agravantes ao acontecimento de infecções fúngicas, sendo também o período de maior rejeição celular, em que a maior administração de imunossupressores é indispensável (FARMAKIOTIS; KONTOYIANNIS, 2015).

Infecções invasivas são complicações pós-transplante hepático, de frequente ocorrência, na qual se estima que entre 60% e 80% dos indivíduos submetidos são

acometidos por processos infecciosos, fato associado à alta taxa de morbidade e mortalidade. As infecções pós-transplante, nos primeiros trinta dias, podem ter relação com o procedimento, sendo originadas de microrganismos hospitalares, microbiota do próprio hospedeiro ou transmitidos pelo doador do órgão. Após sessenta dias, as infecções podem ter origem de microrganismos oportunistas e possuir relação direta com o tratamento imunossupressor administrado (DI PROFIO et al., 2016).

A incidência de infecção fúngica invasiva, após o transplante de órgãos sólidos em geral, varia de 7% a 42%. Embora o leque de espécies fúngicas com capacidade patológica seja numeroso, as leveduras do gênero *Candida* são as que prevalecem, constituindo o patógeno causador predominante das infecções invasivas, sendo responsáveis por mais de 80% das ocorrências, seguidas das espécies de *Aspergillus* (SGANGA et al., 2014).

A cavidade oral possui a mais complexa microbiota do organismo e nela encontram-se leveduras que compõem a flora normal dos seres humanos, assim como a *Candida* spp (GUERRA, 2015). Entretanto, a colonização da mucosa oral por *Candida* spp é, entre outras, a fonte mais comum dessas infecções oportunistas ocorridas no pós-transplante (SIMÕES; CASTRO, 2017). Historicamente, as espécies de *Candida* têm sido de longe os organismos infecciosos mais comuns entre fungos (SGANGA et al., 2014).

A patogenicidade de algumas destas leveduras da cavidade oral independe da condição imunológica do paciente, enquanto outras atuam como oportunistas e aproveitam-se das condições imunológicas desfavoráveis do mesmo (GUERRA, 2015).

Nas últimas três décadas, a ocorrência de infecções fúngicas superficiais e invasivas relacionadas a óbitos e insucessos pós-operatórios teve um aumento significativo. Levando em consideração a limitação de conhecimento destes dados epidemiológicos, a identificação dessas leveduras torna-se fundamental ao sucesso dos transplantes (PFALLER et al., 2010).

O diagnóstico correto das espécies envolvidas nas infecções fúngicas tem interesse não só epidemiológico, mas também clínico, pois sua resposta à terapêutica varia em função das várias espécies relacionadas, uma vez que a escolha do medicamento antifúngico precisa desencadear um esquema terapêutico eficaz (COLOMBO; GUIMARÃES, 2007).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TRANSPLANTE HEPÁTICO

Os transplantes de órgãos sólidos são considerados uma das maiores conquistas da história evolutiva da medicina, entretanto, os receptores de transplantes ainda apresentam a expectativa e qualidade de vida significativamente reduzida, quando comparados à população em geral, sendo que a imunossupressão de manutenção responsável pela prevenção da rejeição do órgão transplantado aparece como a maior agravante (SIMÕES; CASTRO, 2017).

A técnica cirúrgica de transplante hepático surgiu na década de sessenta para fins de tratamento dos pacientes portadores de doenças hepáticas em estágio terminal (DI PROFIO et al., 2016). Assim, o primeiro transplante de fígado foi realizado em 1963 por Thomas Starzl; o paciente era uma criança de três anos que veio a óbito durante o procedimento. Ainda nesse mesmo ano, outros dois transplantes foram realizados, mas a sobrevida dos pacientes se mostrou insignificante ao esperado, não ultrapassando 20 dias pós-operatórios (VIEIRA et al., 2017).

Nos anos seguintes até 1967, foram realizadas dezenas de tentativas em diferentes países por inúmeros autores, até que então, nesse mesmo ano, houve o registro do primeiro resultado favorável, no qual o paciente apresentou sobrevida de 13 meses (MIES, 1998). Com um pouco mais de 200 procedimentos já relatados, apareciam entre a principal causa de morte a deficiência da imunossupressão e o controle de infecção pós-transplante. Anos após, em 1979, outro marco relevante ocorreu: Calne utilizou pela primeira vez o fármaco ciclosporina em dois pacientes submetidos ao transplante de fígado e conseguiu observar resultados significativos (MEIRELES JR et al., 2015).

Então em 1983, Thomas Starzl conseguiu apresentar, durante uma conferência nacional, que a sobrevida de pacientes transplantados de fígado no primeiro ano era de 80% a 90%, demonstrando que o transplante apresentava resultados positivos e que

poderia ser considerado como atitude terapêutica e não mais como um procedimento experimental (SILVA JR et al., 2002).

Sabe-se que fatores como técnicas precárias, o escasso conhecimento sobre o assunto, a deficiência de fármacos imunossupressores eficientes, além de equipes não multiprofissionais, inicialmente contribuiu para resultados negativos nos primeiros transplantes hepáticos realizados no mundo, problema que foi sanado ao passar dos anos, devido ao aumento da casuística e avanço da medicina, proporcionando o aumento da sobrevida de pacientes submetidos ao transplante (SACERDOTE, 2014).

No Brasil, os primeiros transplantes foram realizados no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), em 1968. Nos anos seguintes, o que se pôde observar foi um grande avanço no desenvolvimento desses procedimentos no Brasil, com ampliação significativa no número de centros especializados, resultando no consequente aumento no número dos transplantes hepáticos (PACHECO, 2016).

Segundo dados publicados pela Associação Brasileira de Transplante de Órgãos em 2013, do período de janeiro a dezembro, o Brasil apresentou-se em segundo lugar em um ranking de trinta países, apenas superado pelos Estados Unidos da América (EUA), pelo número absoluto de transplantes hepáticos realizados no mesmo ano (AGUIAR et al., 2016).

Junto à crescente demanda de pacientes hepatopatas crônicos pelo transplante hepático, tornou-se necessária a adoção de um sistema de filas de espera, capaz de identificar o paciente com maior necessidade de receber o órgão, substituindo o velho esquema, no qual os pacientes recebiam o benefício apenas por ordem de inscrição na lista de espera nacional (SALVALAGGIO et al., 2012).

Até o mês de fevereiro de 2002, nos EUA, e junho de 2006, no Brasil, os pacientes na fila de espera pelo transplante hepático eram classificados segundo o escore *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) e o tempo de espera era dosado unicamente pela disponibilidade de um doador (DAVID, 2012).

Para resolver este problema, o Ministério da Saúde, a partir de maio de 2006, seguindo o modelo desenvolvido anteriormente nos EUA, adotou a escala de MELD (Modelo para Doença Hepática Terminal), que regulamentou, desde então, as inscrições de pacientes segundo a classificação da doença hepática pela gravidade do paciente,

em substituição ao modelo antigo em todo território brasileiro, direcionando o atendimento prioritário àqueles em estado mais grave de saúde ou com alto risco de morte (VIEIRA et al., 2017). Esta nova medida adotada visou não só amenizar os efeitos da maior procura pelo transplante, mas também minimizar o número de pré-trasplantados que vinham a óbito durante o tempo de espera (DAVID, 2012).

Adverso às melhorias na maneira de direcionamento do órgão proporcionado pela escala MELD e aos gatilhos que esta escala pode efetuar ao remanejamento para prioridade máxima de determinado paciente, o Brasil ainda sofre com o baixo número de doadores, que não consegue suprir a procura pelo órgão, elevando as taxas de mortalidade pré-operatória. O pós-operatório traz como principais causas de complicações a coagulopatia intratável, a rejeição e as infecções (FERRAZO, 2014).

2.2 IMUNOSSUPRESSÃO

Assim como o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, o desenvolvimento de fármacos imunossupressores modificou definitivamente o cenário dos transplantes de órgãos sólidos, propagando positivamente o aumento das chances de sobrevivência dos pacientes pós-transplantados para 80% após um ano e 62% após oito anos, devido à redução dos casos de rejeição e consequentemente a perda dos órgãos transplantados (MILOH et al., 2017).

A introdução da imunossupressão se deu na década de cinquenta, antes mesmo da técnica de transplante ser executada em seres humanos, por meio da utilização de soros heterólogos. Durante a década de sessenta foram desenvolvidos os soros de ação antilinfocitária, que ainda apresentavam pouca especificidade; o passo seguinte foi o aprimoramento destes fármacos, com o objetivo de que a ação fosse restrita à eliminação das células imunocompetentes (SILVA, 2015).

A primeira droga imunossupressora a ser lançada foi a cortisona, porém, seu efeito colateral restringiu sua aplicação. Em 1959, surgiu a azatioprina, sendo caracterizada como mais específica. A descoberta da ciclosporina ocorreu por volta de 1970 e permitiu

significativa amplificação das técnicas de transplantação renal, hepática, de pulmão e de coração (REZENDE, 2011).

Posteriormente, a ciclosporina foi introduzida como fármaco imunossupressor no regime de pacientes submetidos ao transplante renal. A adição deste medicamento associado à prednisona, realizada por Starzl no ano de 1979, aos protocolos de enxertia hepática, trouxe um aumento significativo de sobrevida e qualidade de vida dos transplantados, fato este considerado como um marco divisor no desenvolvimento da técnica de transplantes hepáticos (MARRONI et al., 2003).

Em divergência dos avanços nos regimes imunossupressores, a exposição do paciente a um risco aumentado de contrair infecções típicas ou atípicas vem se mostrando uma consequência indesejada do seu uso, pois embora a incidência de infecções fúngicas invasivas após transplante hepático tenha diminuído desde meados da década de noventa, aproximadamente 80% dos pacientes apresentam alguma manifestação infecciosa nos primeiros três meses pós-operatório (SGANGA et al., 2014).

O aspecto que mais contribui para o risco de infecções em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos é o tipo de imunossupressão administrada. Apesar da diversidade de drogas imunossupressoras existentes na atualidade, ainda não foi estabelecido um equilíbrio entre uma terapia que previna a rejeição e ainda preserve a capacidade imunológica do organismo de combater ou prevenir processos infecciosos (RODRÍGUEZ; MADERO, 2005). No entanto, a padronização de regimes imunossupressores permite que as ocorrências de infecções mais comuns sejam cada vez mais previsíveis, dependendo do tempo decorrido desde o transplante (FISHMAN, 2017).

2.3 INFECÇÕES FÚNGICAS

O primeiro mês pós-cirúrgico é considerado o de maior risco devido aos fatores cirúrgicos e anestésicos no qual o paciente se encontra, sendo também o período de maior rejeição celular, em que se faz indispensável a administração de fármacos imunossupressores, que potencializam os fatores de risco para a ocorrência de infecções fúngicas (FARMAKIOTIS; KONTOYIANNIS, 2015).

São dois os principais fatores que predispõem o receptor do transplante ao risco de contrair infecções pós-cirúrgicas: o primeiro, são as exposições epidemiológicas do paciente e do doador do órgão, incluindo exposições recentes e remotas; e o segundo, o estado líquido de imunossupressão individual do paciente (FISHMAN, 2017). A imunossupressão causa inibição do sistema imunológico e, portanto, favorece o aparecimento de infecções. Contudo, além do regime imunossupressor, fatores diretamente relacionados ao transplante, como o ato cirúrgico, a duração da cirurgia e a necessidade de transfusão sanguínea, podem estar associados à ocorrência de infecções (SACERDOTE, 2014).

As infecções fúngicas invasivas (IFI's), apesar de apresentarem ocorrências menos frequentes do que as bacterianas, estão relacionadas com maiores taxas de mortalidade, pois existe uma dificuldade maior quanto aos diagnósticos e tratamentos (SGANGA et al., 2014). As IFI's aparecem como uma das principais causas de morbidade e mortalidade de pacientes que estão recebendo alguma forma de imunossupressão. Além disso, os transplantes hepáticos têm uma das maiores taxas de micoses pós-operatórias entre todos os procedimentos de transplante de órgãos sólidos (UTSUMI et al., 2018).

A ocorrência de infecções fúngicas em pós-transplantados hepáticos é mais comum quando comparada aos pacientes transplantados de outros órgãos sólidos (KUBAK; HUPRIKAR, 2009), com sua incidência variando entre 9% e 42% (ABERG, et., 2011). Há uma grande variedade de agentes patogênicos que pode ser associada com infecções fúngicas (SGANGA et al., 2014). Outros estudos mostram que a incidência de infecções fúngicas após transplantes hepáticos varia de 4% a 50%, nos quais a *Candida* spp e *Aspergillus* spp foram considerados os agentes etiológicos mais comuns (ZICKER et al., 2010).

Estudos recentes vêm demonstrando a importância significativa das infecções na evolução dos transplantes dos pacientes, apresentando resultados nos quais a principal causa de mortalidade pós-cirúrgica de receptores de transplante de fígado foi provocada por infecções, totalizando 64% dos casos, sendo destes 48% infecções bacterianas, 22% infecções fúngicas e 12% infecções virais, com prevalência maior nos três primeiros meses pós-transplante (SACERDOTE, 2014).

2.4 FUNGOS DO GÊNERO *Candida*

Até a metade do século XX, os relatos de infecções invasivas por leveduras do gênero *Candida* eram escassos, porém, nas últimas décadas, fungos do gênero *Candida* e espécies não-*albicans* vêm se tornando cada vez mais frequentes nas casuísticas destas infecções (OLIVEIRA; MAFFEI; MARTINEZ, 2001). O gênero *Candida* atualmente é constituído de aproximadamente 200 espécies diferentes de leveduras que colonizam diferentes sítios corpóreos, sendo mais comumente encontradas na cavidade oral (HARTMANN et al., 2016).

Entre as diversas espécies de fungos, existe uma sobressaliência clinicamente relatada sobre o gênero *Candida*, que apesar de habitar de forma comensal e passiva a cavidade oral, o trato gastrointestinal e urinário, é considerado uma levedura oportunista, aproveitando-se de disfunções da microbiota ou enfraquecimento imunológico do hospedeiro para então expor o seu potencial patogênico e causar manifestações cutâneas ou sistêmicas (PEREIRA, 2017).

A candidíase ou candidose é uma micose por leveduras do gênero *Candida*, que causam infecções cutâneas e sistêmicas, como por exemplo, a candidíase oral. Ainda dependendo do estado imunológico do hospedeiro, as infecções podem evoluir para níveis sistêmicos mais severos, que podem resultar em septicemias, meningites e endocardites (HARTMANN et al., 2016).

A espécie *C.albicans* é um fungo polimórfico que pode apresentar-se sob a forma de levedura de blastósporo (comensal) ou sob a forma micelial de pseudo-hifa (patogênica) e aparece como o principal responsável pelo surgimento da candidíase oral. Clinicamente, as manifestações da candidíase são mutáveis, sendo observadas diversas formas de expressão: agudas, crônicas ou mucocutâneas. As agudas são diferenciadas em candidíase pseudomembranosa aguda (popularmente conhecida como sapinho) e candidíase eritematosa (ou atrófica). As formas crônicas da doença são conhecidas como atróficas (estomatite ulcerosa relacionada à prótese e queilite angular) e hiperplásicas (MANGUEIRA; MANGUEIRA; DINIZ, 2010).

Frente às evidências científicas publicadas, o conhecimento, a identificação e o diagnóstico precoce tornam-se medidas indispensáveis para o sucesso do transplante, uma vez que a sintomatologia inicial destas manifestações fúngicas não se apresenta com clareza clínica. Assim, faz-se necessária uma investigação minuciosa e um tratamento adequado, que acarretará em um melhor prognóstico e, conseqüentemente, em maiores probabilidades de sucesso pós-operatório.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS-GERAIS

Investigar a presença de candidíase, verificar a colonização e identificar fenotipicamente e genotipicamente leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral de pacientes transplantados hepáticos.

4 METODOLOGIA

4.1 QUESTÕES ÉTICAS

Para a realização da coleta de dados e material sugestivo de infecção fúngica, o projeto seguiu os aspectos éticos conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, a qual apresenta as normas de regulamentação da pesquisa científica em seres humanos. O projeto foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Hospital São Paulo HSP (Anexo A), sob o número do parecer 1.319.387. Após, foi preenchido o termo de autorização de local (Anexo B), assinado pela médica Lisia Hoppe. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), as quais foram mantidas em sigilo absoluto, conforme preenchimento do termo de confidencialidade dos dados (Apêndice C).

4.2 DELINEAMENTO E AMOSTRA DO ESTUDO

O presente estudo teve uma abordagem quantitativa do tipo transversal e probabilística. A amostra foi composta de 97 pacientes que foram submetidos ao transplante hepático, que frequentaram a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT), no período de 2017 à 2018 e que assinaram o TCLE, no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), na cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul.

4.2.1 Critérios de inclusão

Pacientes transplantados hepáticos que foram acompanhados no CIHDOTT, com idade superior a 18 anos, que concordaram em participar da pesquisa, e que apresentavam tempo pós-transplante superior a 6 meses e que assinaram o TCLE.

4.2.2 Critérios de exclusão

Como critério de exclusão foram retirados da pesquisa pacientes que não se dispuseram a assinar o TCLE-e ou que que estivessem fazendo uso de antifúngicos.

4.3 COLETA DE DADOS E PROCEDIMENTOS

Posteriormente, foi preenchida, uma ficha (apêndice B) onde foram coletados dados sociodemográficos como nome, idade, sexo, estado civil, data de nascimento, naturalidade, endereço, telefone, escolaridade, profissão e renda mensal, e também dados de moradia, água utilizada para beber, contato com animais, exposição ocupacional em fazendas, jardinagem, exposição a crianças pequenas, se reside ou viajou a locais com micoses ou doenças parasitárias endêmicas e hábitos de alimentação: carne crua, leite e produtos de leite não pasteurizado, e frutos do mar, os quais, serviram como parâmetro para relaciona-los com a presença ou não da infecção fúngica na cavidade oral.

4.3.1 Coleta Intra-oral

Durante o exame clínico regular, feito pela equipe médica do setor de transplantes, foi realizado exame oral visual para investigar a presença de candidíase. Na totalidade

dos pacientes, mesmo aqueles que não apresentavam candidíase oral estabelecida ao exame oral visual, foi feita a coleta de material oral de todos os pacientes com auxílio de swab estéril através de fricção na mucosa e semeado em placas de Petry contendo ágar Sabouraud Dextrose, acrescido de cloanfenicol (0,05g/l).

As placas foram transportadas ao Laboratório de Microbiologia da Faculdade Meridional – IMED e incubadas a 35°C durante 48h para observar o crescimento das leveduras.

4.4 PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS

4.4.1 Identificação Fenotípica

Nas placas que apresentaram crescimento de microrganismos, foi realizada uma lamina com solução clarificadora para confirmação da presença das células fúngicas, após as leveduras foram semeadas em meio de cultura cromogênico CHROMagar® Candida (DIFCO), meio seletivo para avaliação da espécie identificando-as através da coloração conforme cada uma, *C.Albicans* apresentou-se de coloração verde *C. tropicalis* azul, *C. glabrata* rosa, *C. krusei* roxo e *Candida* ssp bege. As amostras foram congeladas em meio de cultura YEPD (Yeast Extract Peptone Dextrose) em freezer 20°C por uma semana, após transferidas para freezer -70°C.

4.4.2 Identificação Genotípica

A identificação através de biologia molecular foi realizada Laboratório de Micologia Molecular (LEMI) da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, conforme protocolo utilizado no Laboratório (Colombo et al, 2011). As espécies de *C. albicans* e *C.*

dublinsiensis foram identificadas por PCR espécie específico para esses microrganismos enquanto as demais leveduras, por sequenciamento molecular de Sanger (Sanger et al, 1977).

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram computados em planilha do Excel e analisados por estatística descritiva no SPSS 20.0.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Os 97 pacientes participantes apresentaram variações de idades entre 21 e 78 anos, apresentando média estatística de 58,44 anos (*dp* 10,84).

Na Tabela 1 estão descritos os resultados das variáveis sociodemográficas, na qual 86,6% foram do gênero masculino, a maioria dos participantes casados (77,3%), residentes no estado do Rio Grande Do Sul (86,6%) e com renda individual mensal entre R\$ 3.000,00 e R\$ 4.000,00 (36,1%).

Tabela 1 - Distribuição das variáveis sociodemográficas dos pacientes receptores de transplante de fígado.

VARIÁVEIS	N (97)	% (100)
Gênero		
Feminino	13	13,4
Masculino	84	86,6
Estado Civil		
Solteiro(a)	9	9,3
Casado(a)/União Estável	75	77,3
Divorciado(a)/Separado(a)	9	9,3
Viúvo(a)	1	1,0
Cidade/Estado		
RS	84	86,6
SC	13	13,4
Profissão		
Aposentado(a)	54	55,7
Trabalha for a	39	40,2
Estudante	1	1,0
Renda mensal/individual		

De R\$ 1.000,00 a R\$ 2.000,00	13	13,4
De R\$ 2.000,00 a R\$ 3.000,00	20	20,6
De R\$ 3.000,00 a R\$ 4.000,00	35	36,1
Acima de R\$ 4.000,00	29	29,9

5.2 DADOS DO TRANSPLANTE

Dos 97 participantes que foram examinados, 42,3% apresentaram mais de 9 anos de sobrevida após o transplante hepático e a prevalência da causa do transplante apareceu como Hepatite C (37,1%). A maior parte dos participantes (96,9%) recebeu imunossupressão pelo uso de ciclosporina, sendo que destes, 45,4% relataram a ocorrência de complicações pós-cirúrgicas, em sua maioria complicações de origem bacteriana (25,8%).

Tabela 2 - Distribuição das variáveis: tempo de transplante, causa do transplante, tipo de imunossupressão, ocorrência de complicações e tipo de complicação.

<i>VARIÁVEIS</i>	<i>N (97)</i>	<i>% (100)</i>
Tempo de transplante		
De 6 meses a 3 anos	16	16,5
De 3 anos a 6 anos	21	21,6
De 6 anos a 9 anos	19	19,6
Mais de 9 anos	41	42,3
Causa do transplante		
Hepatite C	36	37,1
Hepatite B	23	23,7
Cirrose alcóolica	19	19,6
Carcinoma hepático	6	6,2
Outras	13	13,4

Tipo de imunossupressão

Ciclosporina	94	96,9
Tiacrolimus	3	3,1
Complicações		
Sim	44	45,4
Não	53	54,6
Tipo de complicação		
Nenhuma	58	59,8
Infecção bacteriana	25	25,8
Obstrução do canal biliar	10	10,3
Outras infecções	4	4,1

5.3 VARIÁVEIS

Quando questionados a respeito de possíveis viagens ou se residiam em locais com micoses ou doenças parasitárias endêmicas, 81 (83,5%) afirmaram que não. Em se tratando de exposição a animais de estimação, 49 (50,5%) disseram não ter contato com animais. A respeito da água utilizada para beber, 56 (57,7%) citaram consumir água mineral. Além do mais, 78 indivíduos (80,4%) revelaram não possuir contato direto com crianças pequenas. A respeito dos hábitos de alimentação (carne crua, leite e produtos de leite não pasteurizado e frutos do mar), 54 (55,7%) afirmaram não ingerir pelo menos um tipo de alimento mencionado. Ainda, 67 (69,1%) relataram não possuir nenhuma alteração cutânea no pós-transplante (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto a diferentes variáveis.

VARIÁVEIS	N (97)	% (100)
Viajou para regiões com micoses ou doenças parasitárias		
Sim	16	16,5
Não	81	83,5

Exposição à animais de estimação		
Sim	48	49,5
Não	49	50,5
Água utilizada para consumo		
Mineral	56	57,7
Torneira	33	34,0
Filtro	8	8,2
Hábitos de alimentação (alimentos crus)		
Sim	43	44,3
Não	54	55,7
Exposição a crianças		
Sim	19	19,6
Não	78	80,4
Exposição a jardins/fazendas		
Sim	17	17,5
Não	80	82,5

5.4 PRESENÇA, CRESCIMENTO E IDENTIFICAÇÃO FÚNGICA

Dos 97 pacientes que foram submetidos ao exame clínico visual, 8,2% deles apresentaram candidíase oral (Figura 1). Destes, 5,2% eram candidíases atróficas, e 3,0% candidíases pseudomenbranasas (Figura 2).

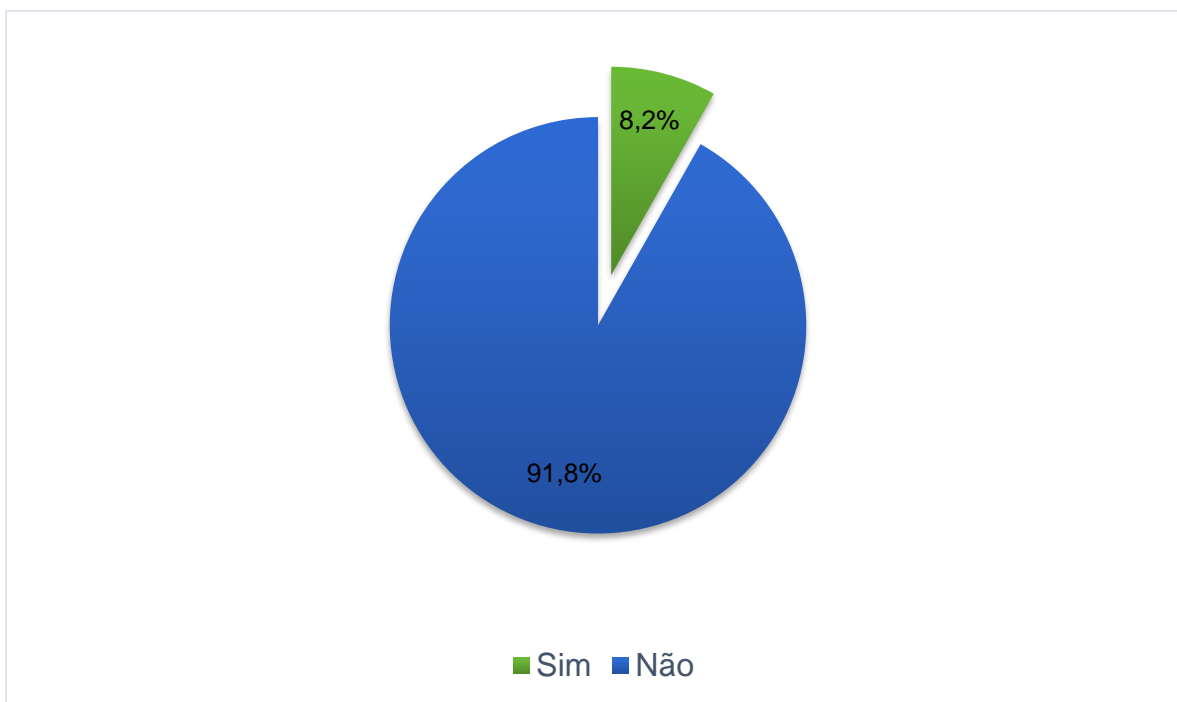


Figura 1. Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto à aparição de candidíase oral presente ao exame visual.

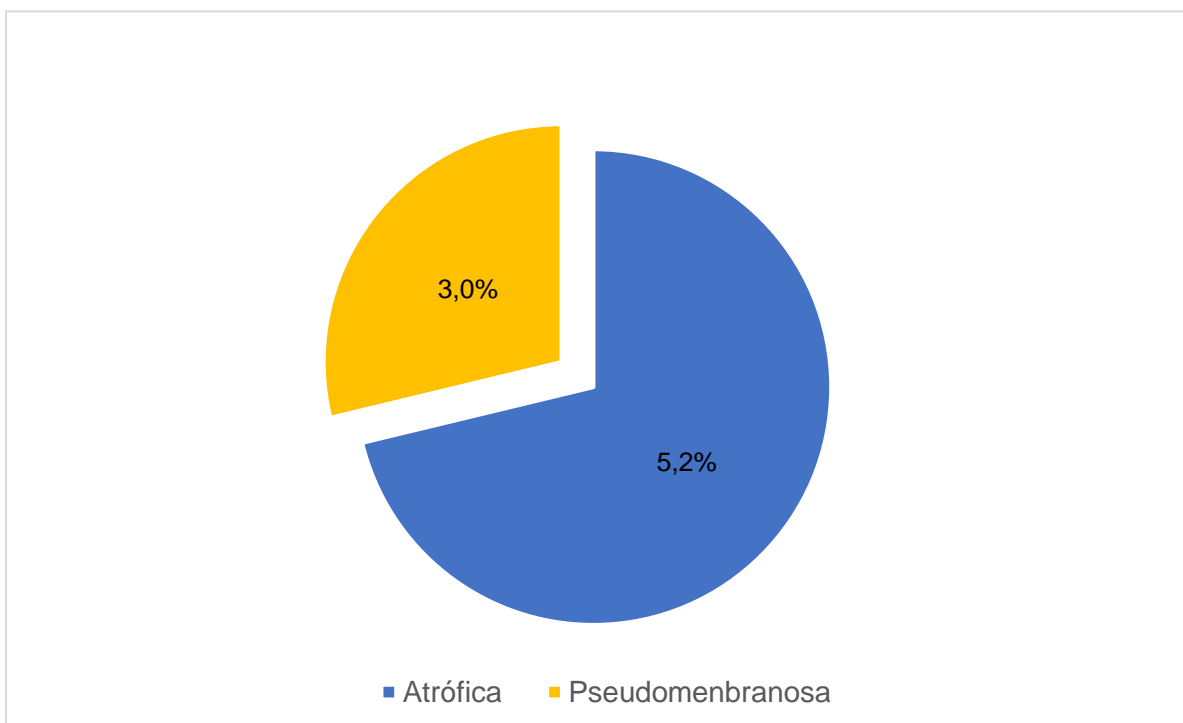


Figura 2. Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto à identificação do tipo de candidíase presente ao exame visual.

Dos 97 pacientes investigados, 66,0% apresentaram crescimento fúngico, conforme demonstra a Figura 3.

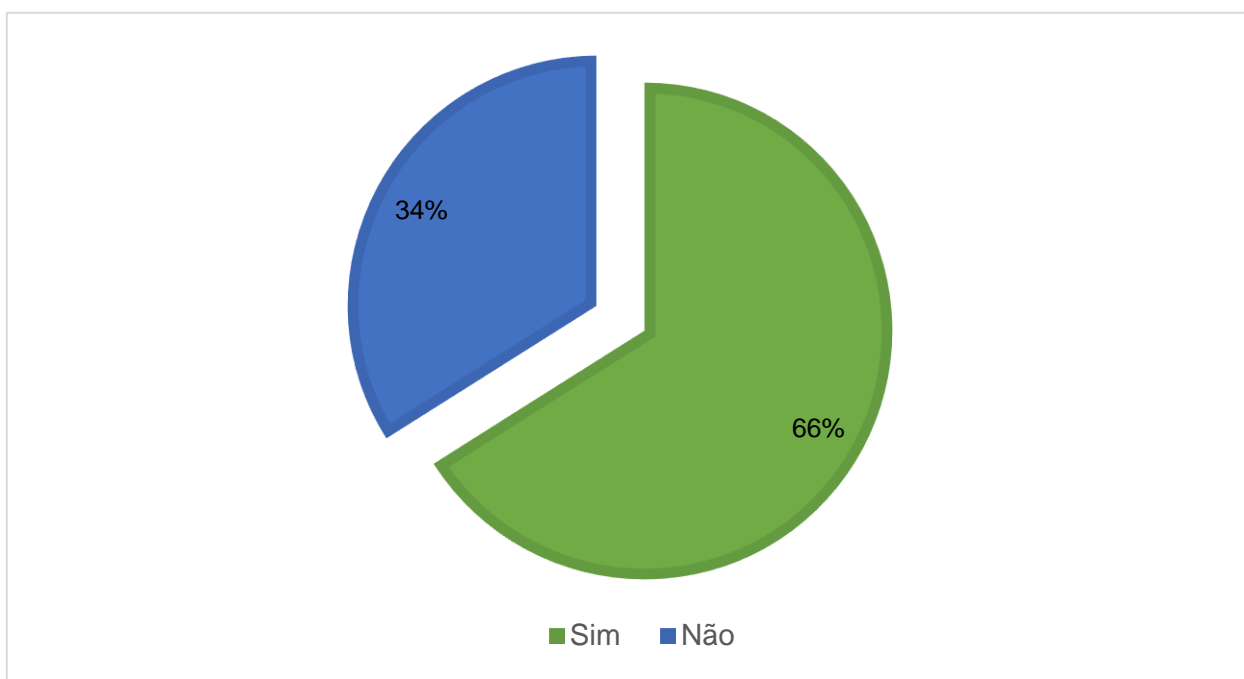


Figura 3. Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto ao número de pacientes que apresentaram crescimento fúngico.

A espécie predominante identificada foi *C. albicans* (38,1%), seguida de 11,3% *C. glabrata*, 6,2% *C. dublinienses*, 7,2% *C. tropicalis*, 1,0% *Geotrichum*, 1,0% *S. cerevisiae* e 1,0% *Meyerozyma caribbica*, conforme demonstra a Figura 4.

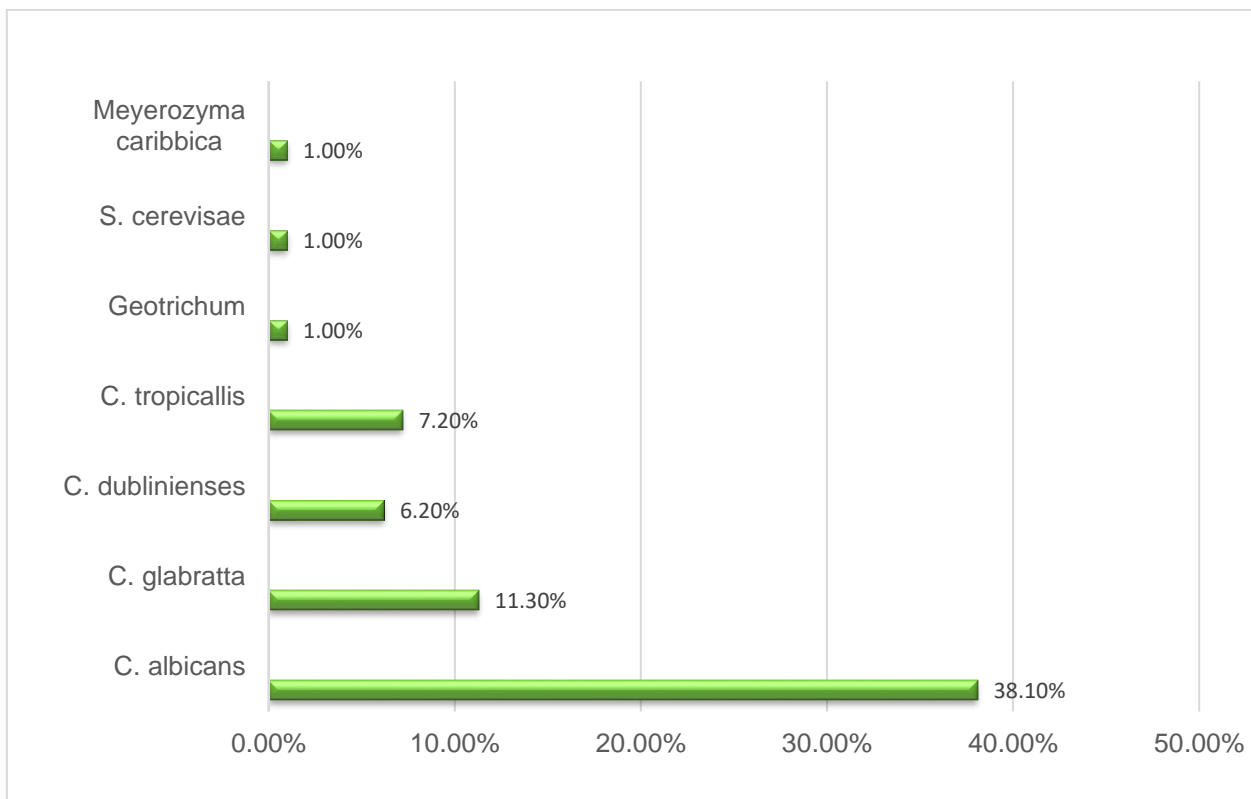


Figura 4. Distribuição total dos pacientes receptores de fígado quanto à identificação das diferentes espécies encontradas na coleta.

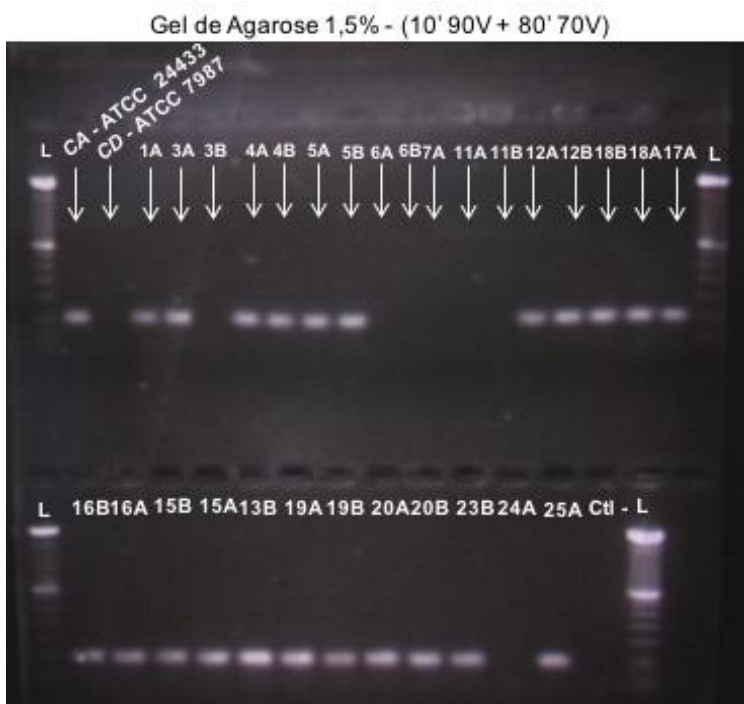


Figura 5. Identificação das espécies de *C. albicans* e *C. dubliniensis* por PCR espécie específico.

6 DISCUSSÃO

O período pós-operatório dos pacientes submetidos ao transplante hepático, assim como a outros procedimentos cirúrgicos complexos, oferece riscos à ocorrência de complicações infecciosas, as quais são importantes causas de morbidade e mortalidade. Infecções fúngicas causadas por leveduras do gênero *Candida*, com várias espécies reconhecidamente patogênicas, são observadas em diferentes épocas no período pós-transplante (MÍMICA et al., 2009; FARMAKIOTIS; KONTOYIANNIS, 2015).

O presente estudo baseou-se em uma abordagem quantitativa descritiva, enquanto que o estudo proposto por Peixoto et al. (2014) baseou-se em uma revisão de literatura descritiva quantitativa. Além do mais, Pereira (2006), em seu estudo, dispôs de uma abordagem descritiva somada a um estudo prospectivo com pacientes transplantados de fígado. Outro estudo proposto por Souza et al. (2007), possuiu uma abordagem de coorte retrospectiva em pacientes submetidos a transplante hepático ortotópico.

Retomando-se à metodologia do estudo, foram avaliados 97 pacientes transplantados de fígado, com o intuito de verificar a presença de candidíase oral e de fungos do gênero *Candida* nestes indivíduos. Semelhante ao levantamento realizado por Pereira (2006), no qual foram avaliados pelo período de um ano e um mês 81 pacientes submetidos ao transplante hepático, a fim de verificar a incidência de processos infecciosos, os fatores de riscos associados ao aparecimento de infecções e estabelecer a relação destas infecções com a mortalidade dos pacientes. Equivalente ao estudo realizado por Ribeiro et al. (2011), em que avaliaram a presença de *Candida* spp. em 50 pacientes submetidos ao transplante cardíaco, pelo período de dois meses. Já o estudo realizado por Souza et al. (2007) avaliou, por um período quatro anos, 55 pacientes submetidos ao transplante hepático, com o objetivo de caracterizar as infecções que ocorreram no grupo.

Na presente pesquisa foram coletados dados sociodemográficos e variáveis inerentes ao transplante, conduta semelhante à realizada no estudo desenvolvido por

Pereira (2006). Já no estudo realizado por Teicher et al. (2015), a coleta de dados sociodemográficos foi executada a partir dos prontuários clínicos dos pacientes.

Em relação à coleta de material biológico, a mesma foi executada com o auxílio de *swab* estéril, o qual foi esfregado sobre a superfície da mucosa da cavidade oral dos pacientes. Subsequentemente, o material foi inoculado na superfície do Ágar Sabourand Dextrose com Cloranfenicol e as placas foram incubadas a 35 °C por período de 24 a 48 horas. Procedimento semelhante ao executado no estudo feito por Nunes (2017). No presente estudo, foram coletadas amostras de todos os pacientes, mesmo daqueles que não apresentavam lesão oral, para identificação da presença do fungo, muito similar ao estudo realizado por Bandeira e Sabadin (2016).

Dos 97 colaboradores que compuseram a amostra desta pesquisa, a maioria (86,6%) era do gênero masculino, concordando com o estudo realizado por Freire (2006), no qual a maior parte dos pacientes também era do gênero masculino (57,0%). O mesmo pôde ser observado no estudo proposto por Ribeiro et al. (2011), no qual 40 (80,0%) eram homens. Além disso, no estudo realizado por Pereira (2006), os participantes homens também predominaram, totalizando 70,4%.

Em relação à idade dos indivíduos do presente estudo, puderam-se observar variações entre 21 e 78 anos, diferente do estudo realizado por Pereira, (2006), no qual a diferença de idade dos pacientes ficou entre 25 e 65 anos.

Referente às diferentes causas que levaram ao transplante hepático, a presente pesquisa demonstrou a prevalência por hepatite C (37,1%), seguida por hepatite B (23,7%) e cirrose alcoólica (19,6%) e ainda carcinoma hepático (6,2%). Dados parecidos foram observados no estudo de Freire (2006), em que a hepatite C aparece como prevalente (21%). Já no estudo realizado por Pereira (2006), a maior causa de transplante hepático foi cirrose hepática secundária à hepatite C (75,3%). Na pesquisa de Teicher et al. (2015), a hepatite C também aparece como principal causa do transplante hepático, totalizando 61%.

Assim como o aprimoramento das técnicas cirúrgicas, o desenvolvimento de fármacos imunossupressores modificou definitivamente o cenário dos transplantes de órgãos sólidos (MILOH et al., 2017). O aspecto que mais contribui para o risco de infecções em pacientes submetidos ao transplante de órgãos sólidos é o tipo de

imunossupressão administrada, entretanto, ainda não foi estabelecido um equilíbrio entre uma terapia que previna a rejeição e ainda preserve a capacidade imunológica do organismo (RODRÍGUEZ; MADERO, 2005). Quanto ao tipo de imunossupressor utilizado, a presente pesquisa revelou a prevalência do uso da ciclosporina (96,9%) nos pacientes que foram submetidos ao transplante hepático. No estudo proposto por Gondin (2009), a prevalência se deu pelo uso da droga ciclosporina em associação com outras drogas imunossupressoras e anti-hipertensivas.

A ocorrência de infecções fúngicas em pacientes pós-transplantados hepáticos é mais comum quando comparada aos casos de transplantes de outros órgãos sólidos (KUBAK; HUPRIKAR, 2009). Os riscos destas infecções estão ligados à predisposição oferecida pelo ambiente hospitalar, estado de imunossupressão e cuidados pós-operatórios para com o paciente (COUTO et al., 2001). No presente estudo analisamos a presença de manifestações orais, entre elas a candidíase oral, em pacientes transplantados de fígado examinados em uma mesma instituição. Os dados apresentados na presente pesquisa apontam que 8,2% dos indivíduos apresentaram candidíase oral, sendo cinco do tipo eritematosa (atrófica) e três pseudomembranosas. O trabalho desenvolvido por Gondin (2009) trouxe dados parecidos, no qual foram examinados 96 pacientes submetidos ao transplante renal, sendo que 17,7% dos pacientes apresentaram lesões orais por *Candida*, e delas, 6,2% eritematosas e 3,1% pseudomembranosas. Similar ao estudo proposto por Rezvani et al. (2014), em que ocorreram episódios de candidíase oral em 17,1% dos pacientes examinados e 8,5% deles foram identificados como candidíase eritematosa. Dessa forma, pôde-se observar que a incidência de episódios infecciosos é variável entre os diversos estudos, porém, ocorre com frequência maior em pacientes receptores de órgãos sólidos.

Com referência à identificação do fungo, foi realizada pelo método de cultivo em CHROMagar® *Candida*, somado à técnica de PCR e sequenciamento molecular. Dessa forma, foi observada a prevalência de *C. albicans* (38,1%), seguida de outras seis espécies que totalizaram 27,7%. Muito semelhante ao estudo proposto por Mimica et al. (2009), no qual a identificação se deu pelo cultivo em CHROMagar® somado à técnica de PCR, e, ainda, a sensibilidade das amostras foi avaliada pela utilização do *Etest*. Os resultados apresentados por estes autores caracterizaram 50% das amostras como *C.*

albicans; 20,8%, *C. tropicalis*; 2,4%, *C. krusei* e 26,9%, outras espécies (não determinadas). Ainda, outro estudo feito por Martinz e Pereira (2010), através do método de identificação molecular (PCR-RFLP) em comparação aos métodos convencionais (CHROMagar® *Candida* e VITEK® - bioMérieux), demonstrou a prevalência na identificação de *C. albicans* (87%,0) seguidas de *C. glabrata* (5,0%), *C. lusitaneae* (4,0%), *C. krusei* (2,0%) e *C. tropicalis* (2,0%). A pesquisa proposta por Moysés Neto et al. (1997) avaliou a presença e localização de candidíase em 107 pacientes submetidos ao transplante renal, que confirmou a prevalência de *C. albicans* em 60,7% dos casos.

Portanto a utilização de metodologias de diagnóstico que identifique as espécies e o perfil de sensibilidade de amostras de *Candida* envolvidas em processos infecciosos, são indispensáveis para a aplicação de tratamento adequado e específico, minimizando insucessos pós-operatórios (MÍMICA et al., 2009; PEREIRA, 2010).

7 CONCLUSÃO

- A) Pacientes transplantados hepáticos e imunossuprimidos por medicação ~~no total de~~ apresentaram candidíase oral (8,2%);
- B) Pacientes transplantados hepáticos apresentaram colonização por leveduras do gênero *Candida* na cavidade oral (66,0%).
- C) A maioria das espécies de leveduras identificadas foi *C. albicans*.

REFERÊNCIAS

- ABERG, F. et al. Infectious complications more than 1 year after liver transplantation: A 3-Decade Nationwide Experience. **American Journal of transplantation**, Copenhagen, v. 11, n. 2, p. 287-295, fev. 2011.
- AGUIAR, M. I. F. et al. Gravidade da doença hepática e qualidade de vida no transplante de fígado. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 107-114, jan/fev. 2016.
- BANDEIRA, Y. R. S. V.; SABADIN, C. E. S. Presença de candidíase e fungos do gênero *Candida* em pacientes submetidos à quimioterapia. **J Oral Invest.**, Passo Fundo, v. 5, n. 2, p. 33-39, 2016.
- COLOMBO, A. L.; GUIMARÃES, T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. **Rev. Da Sociedade Bras de Med tropical**, Brasília, v. 40, n. 3, p. 332-337, mai/jun. 2007.
- COUTO, W. J. et al. Transplante cardíaco e infecção. **Rev. Bras Cir Cardiovasc**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 141-151, 2001.
- CUELLAR-RODRÍGUES, J.; SIERRA-MADERO, J. G. Infecciones em pacientes sometidos a transplante de órgano sólido. **Revista de Investigación Clínica**, México, v. 57, n. 2, p. 368-380, mar/abr. 2005.
- DAVID, A. I. Comparação da evolução do transplante hepático em receptores com MELD alto e baixo. **Einstein**, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 57-61. 2012.
- DI PROFIO, B et al. Condição bucal de hepatopatas pré-transplantados e transplantados hepáticos: revisão de literatura. **R. Brazilian society of periodontology**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 28-38, mar. 2016.
- FARMAKIOTIS, D.; Kontoyiannis, D. P. Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections on solid organ transplant recipients. **American Journal of Transplantations**, Copenhagen, v. 15, n. 5, p. 1141-1147, may. 2015.
- FERRAZZO, S. *Transplante hepático na perspectiva da bioética: um estudo de caso*. 2014. Dissertação. (Pós-Graduação em Enfermagem) – Universidade Federal de Santa Catarina.
- FISHMAN, J. A. Infection in organ transplantation. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v. 17, n. 4, p. 856-879, apr. 2017.

GONDIN, L. A. M. *Avaliação clínica e microbiológica das condições de saúde oral dos receptores de transplante renal do hospital universitário Onofre Lopes, Natal – RS*. Natal: UFRN, 2009. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Rio Grande do Norte – RN, Natal, 2009.

GUERRA, C. M. et al. Duration of prophylaxis against fungal infection in kidney transplant recipients. **Progress in Transplantation**, Aliso Viejo, v. 25, n. 4, p. 311-315, dez. 2015.

HARTMANN, A. et al. Incidência de *Candida* spp. na mucosa oral de pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) no município de Santo Ângelo-RS. **Rev. Epidemiol Control Infec**, v. 6, n. 3, p. 125-130. 2016.

ITSUMI, M. et al. Risk analysis for invasive fungal infection after living donor liver transplantation: which patient needs potent prophylaxis? **Digestive Surgery**, Basel, v. 12, p. 1-8, apr, 2018.

KAUFFELS, A. et al. Oral findings and dental behaviour before and after liver transplantation – a single-centre cross-sectional study. **International Dental Journal**, Londres, v. 63, n. 4, p. 244-251, aug. 2017.

KUBAK, B. M.; HUPRIKAR, S. S. Emerging e rare fungal infections in solid organ transplant recipients. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, v. 9 n. 4, p. 208-226. 2009.

MANGUEIRA, D. F. B.; MANGUEIRA, L. F. B.; DINIZ. Candidose oral. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v.14, n.2, p. 69-72, 2010.

MARRONI, C. A. Transplante hepático em adultos. **Rev. AMRIGS**, Porto Alegre, v. 47, n. 1, p. 29-37, jan/mar. 2003.

MEIRELLES JR, R. F. et al. Transplante de fígado: história, resultados e perspectivas. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 1, p. 149-152. 2015.

MIES, S. Transplante de fígado. **Rev. Ass Med Brasil**, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 127-134. 1998.

€€€€

MILOH, T. et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. **Liver Transplantation**, Filadélfia, v. 23, n. 2, p. 244-256. 2017.

MÍMICA, L. M. J. et al. Diagnóstico de infecção por *Candida*: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade. **Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 1, p. 17-23, fev. 2009.

MOYSÉS NETO, M. et al. Candidíase em pacientes transplantados renais. **Rev. Soc Bras Med Trop**, Brasília, v. 30, n. 6, p. 485-491, nov/dez. 1997.

NUNES, M. A. F. *Análise da sensibilidade para diagnóstico molecular de candidíase*. Maringá: UNICESUMAR, 2017. Monografia (Graduação), Centro Universitário de Maringá – PR, Maringá, 2017.

PACHECO, L. Transplante de fígado no Brasil. **Rev. Col Bras Cir**, Rio de Janeiro, v. 43, n. 4, p. 223-224. 2016.

PEIXOTO, J. V. et al. Candidíase – Uma revisão de literatura. **Brazil J of Surg and Clin Res**, v. 8, n. 2, p. 75-82, jun/ago. 2014.

PEREIRA, J. A. *Atividade antifúngica do geraniol sobre as leveduras multirresistentes do gênero Candida e perfil farmacológico e toxicológico em estudos in silico*. 2017. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências da Saúde) – Universidade Federal da Paraíba.

PEREIRA, A. P. V. *Identificação molecular de candidoses invasivas no centro hospitalar Cova da Beira, E. P. E. UNL*, 2010. Tese (Mestrado) Universidade Nova Lisboa, 2010.

PEREIRA, T. S. *Infecções após transplante de fígado: características e fatores de risco*. Campinas: UNICAMP, 2006. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Campinas – SP, Campinas, 2006.

PFALLER, M. A. et al. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and Candida: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. **Drug Resistance Updates**, Edinburgo, v. 13, n. 6, p. 180-195, dec. 2010.

REZVANI, G. et al. Oral manifestations of allograft recipients before and after renal transplantation. **Saudi J Kidney Dis Transpl**, v. 25, n. 2, p. 278-284, 2014.

REZENDE, J. R. Imunodepressão, imunossupressão. **Revista de Patologia Tropical**, Goiás, v.40, n.2, p. 199-201. abr./jun. 2011.

RIBEIRO, P. M. et al. Presence of *Candida spp.* the oral cavity of heart transplantation patients. **J Appl Oral Sci**, v. 19, n. 1, p. 6-10, 2011.

OLIVEIRA, R.D.R., MAFFEI, C.M.L., MARTINEZ, R. Infecção urinária hospitalar por leveduras do gênero *candida*. **Rev Ass Med Brasil**, São Paulo, v. 47, n. 3, p.231-235. 2001.

SACERDOTE, L C. F. *Complicações anatomo-patológicas e sobrevida de pacientes submetidos a transplante hepático*. 2014. Monografia (Faculdade de Medicina da Bahia) – Universidade Federal da Bahia.

SALVALAGGIO, P. et al. O sistema MELD e a mortalidade em lista de espera para transplante de fígado em países em desenvolvimento: lições aprendidas em São Paulo. **Einstein**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 278-285. 2012.

SGANGA, G. et al. Fungal infections after liver transplantation: incidence and outcome. **Transplantation Proceedings**, Nova York, v. 46, p. 2314-2318. 2014.

SILVA, H. A. R. *O paciente transplantado e a imunossupressão*. 2015. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa.

SILVA JR, O. C. et al. Transplante de fígado: indicação e sobrevida. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 83. 2002.

SIMÕES, V. C. R.; CASTRO, F. F. S. *Infecções pós-transplantes: fúngicas, virais, bacterianas, micobacterianas e parasitárias*. 2017. Monografia - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília.

SOUZA, M. V. et al. Infections after liver transplantation in adults: data from a university hospital in southern Brazil (1996-2000). **Arq gastroenterol**, v. 4, n. 2, p. 128-132, abr/jun. 2007.

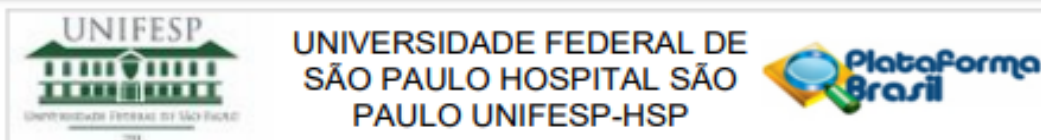
TEICHER, E. et al. Infectious complications after liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients. **Transpl. Infect Dis**, Copenhagen, v. 17, n. 5, p. 662-670, out. 2015.

VIEIRA, V. P. A. et al. Sucesso do transplante hepático de acordo com o tempo em lista. **Rev. Enferm UFPE**, Recife, v. 11, n. 7, p. 2751-2757, jul. 2017.

ZICKER, M. et al. Epidemiology of fungal infections in liver transplant recipients: a six-year study of a large Brazilian liver transplantation center. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 106, n. 3, p. 339-345, 2011.

ANEXOS

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS EM TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS

Pesquisador: CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50413815.2.0000.5505

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.319.387

Apresentação do Projeto:

Nº CEP: 1334/2015 A infecção é uma das complicações mais frequentes e graves após o transplante hepático. Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e drogas imunossupressoras, continuam existindo riscos de infecção pós-transplante, entre elas as infecções fúngicas, sendo mais graves quando invasivas, as quais são uma importante causa de morbidade e mortalidade entre os receptores de órgãos sólidos. O objetivo desse estudo será avaliar a incidência e os fatores de risco para as infecções fúngicas em pacientes transplantados de fígado no período pós transplante.

Objetivo da Pesquisa:

1. Principal Avaliar a incidência e os fatores de risco para as infecções fúngicas em pacientes transplantados de fígado no período pós transplante.

2. Específicos - Identificar as lesões e as espécies fúngicas encontradas. -

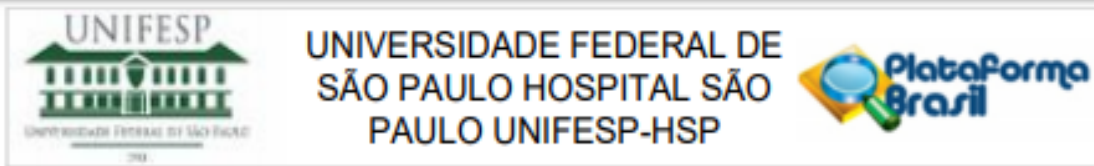
Relacionar as infecções fúngicas com fatores de risco - Identificar por tipagem molecular as espécie fúngicas encontradas

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador declara:

-Riscos: Os riscos da presente pesquisa serão mínimos, uma vez que, para o exame de micoses superficiais e cutâneas será feito um exame clínico visual e, se necessário uma coleta de escamas

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.319.387

de pele e unhas, com auxílio de lâminas de microscopia e swab estéreis. Para as micoses subcutâneas e sistêmicas, será utilizado material coletado pela equipe médica nos procedimentos de rotina com o paciente.

-Benefícios: Os benefícios serão o conhecimento dos índices de infecções por fungos nos pacientes transplantados, imunossuprimidos pelo uso de medicamentos, auxiliando no conhecimento do patógeno para melhor diagnóstico tratamento, podendo dessa forma, evitar casos de sepse por infecções fúngicas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo com o objetivo acadêmico de Doutorado, vinculado a Disciplina de Biologia Celular - Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da Unifesp, Campus Vila Clementino. Doutoranda: Clarice Elvira Saggin Sabadin Orientadora: Profa. Dra. Dulce Aparecida Barbosa e Co-orientadora: Profa. Dra. Olga Fischmann Gompertz

-Serão acompanhados 96 pacientes maiores de 18 anos que frequentam a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT) e Organização por Procura de Órgãos e Tecidos (OPO) do Hospital São Vicente de Paula, Passo Fundo, RS, pelo período de um ano. Será realizado um estudo transversal com o preenchimento uma ficha com dados sociodemográficos e clínicos e durante o exame clínico regular, feito pela equipe médica do setor de transplantes, será realizado investigação de possíveis lesões causadas por fungos. Serão investigadas infecções fúngicas superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistêmicas as quais serão coletadas amostras, conforme critérios utilizados pelo CIHDOTT, para a investigação do agente etiológico, havendo após a comparação com os fatores de risco.

-Critério de Inclusão: Pacientes que concordarem em participar do estudo, que realizaram transplante e que permanecem vivos desde a implantação dos transplantes hepáticos e são acompanhados no CIHDOTT, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos obrigatórios apresentados: Folha de Rosto; TCLE; Projeto Detalhado Outros documentos: termo_conf_dados.doc; termo_medica.doc; termo_imed.doc; termo_hsvp.doc;

Recomendações:

Nada consta

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
 Bairro: VILA CLEMENTINO CEP: 04.023-061
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)5571-1062 Fax: (11)5539-7162 E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.319.387

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ausência de pendências ou inadequações

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios semestrais (no caso de estudos pertencentes à área temática especial) e anuais (em todas as outras situações). É também obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

- O parecer do relator foi acatado pelo colegiado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_590987.pdf	22/10/2015 11:59:03		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_tx_unifesp.doc	29/09/2015 16:17:37	CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN	Aceito
Outros	termo_conf_dados.doc	29/09/2015 16:14:06	CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN	Aceito
Outros	termo_medica.doc	29/09/2015 16:11:59	CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	29/09/2015 16:11:13	CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN	Aceito
Folha de Rosto	f_rosto.pdf	29/09/2015 16:10:17	CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN	Aceito
Outros	termo_imed.doc	14/09/2015 10:08:58	CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN	Aceito
Outros	termo_hsvp.doc	14/09/2015 10:06:20	CLARICE ELVIRA SAGGIN SABADIN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

Bairro: VILA CLEMENTINO

CEP: 04.023-061

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)5571-1062

Fax: (11)5539-7162

E-mail: secretaria.cepunifesp@gmail.com



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO PAULO HOSPITAL SÃO
PAULO UNIFESP-HSP



Continuação do Parecer: 1.319.387

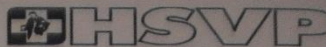
SAO PAULO, 12 de Novembro de 2015

Assinado por:
Miguel Roberto Jorge
(Coordenador)

Endereço: Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14
Bairro: VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com

ANEXO B
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE LOCAL

HOSPITAL SÃO VICENTE DE PAULO



Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação (CPPG)

Passo Fundo, 1 de setembro de 2015.

Parecer

Autor(a): Clarice Elvira Saggin Sabadin.

Orientador (a): Profª. Dra. Dulce Aparecida Barbosa.

Responsável no HSVP: Dra. Lísia Hoppe.

Caros Pesquisadores

A Comissão de Pesquisas e Pós-Graduação do Hospital São Vicente de Paulo analisou seu projeto de pesquisa intitulado: **“AVALIAÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS EM TRANSPLANTADOS HEPÁTICOS”** e **aprovou** o estudo, salientando que este pode ser iniciado a partir dessa data.

Queremos lembrar a necessidade de o pesquisador manter o Centro de Gerenciamento (CGP-HSVP) atualizado, sobre o desenvolvimento científico dentro do Hospital, informando sobre a aprovação na Plataforma Brasil e incluindo o HSVP como Instituição co-participante na folha de rosto do CONEP, informando também sobre as publicações ou apresentações dos resultados desta pesquisa (relatórios parciais e finais deverão ser encaminhados a este setor).

A comissão agradece a iniciativa em pesquisar no Hospital Ensino São Vicente de Paulo, deseja um ótimo trabalho aos pesquisadores lembrando que sejam cumpridas as normas regulamentares do HSVP (a pesquisa não deve produzir riscos aos pacientes e ao Hospital).

Atenciosamente,

Dr. Hugo Lisboa

Valéria Sumye Milani

Coordenador CPPG-HSVP

Centro de Gerenciamento
de Pesquisas (CGP-HSVP)

CPPG – HSVP

APÊNDICES

APENDICE A- TERMO DE CONCENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que será realizada pelo acadêmico Ricardo Borin, da Escola de Odontologia Faculdade Meridional – IMED. O tema de pesquisa, para a disciplina de trabalho de conclusão de curso, é a presença e identificação de candidíase oral e de fungos do gênero *Candida* em pacientes transplantados hepáticos, cujo título é: “presença de candidíase oral e identificação de fungos do gênero *Candida* em pacientes transplantados hepáticos”. O objetivo do trabalho é identificar a presença de candidíase oral em pacientes transplantados hepáticos e correlacionar as infecções fúngicas identificadas com fatores de riscos a esses pacientes. O Trabalho é orientado pela professora Mestre Clarice Elvira Saggin Sabadin.

Assinando este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), estou ciente de que:

- 1- O objetivo da pesquisa é identificar candidíase oral em pacientes submetidos a transplante hepático.
- 2- Para realizar esta pesquisa será aplicado um questionário como instrumento de coleta, aos pacientes que frequentam a Comissão Intra-Hospitalar de Doação de Órgãos e Tecidos para Transplante (CIHDOTT) do Hospital São Vicente de Paula, Passo Fundo, RS.
- 3- Após o preenchimento da ficha, será realizada uma coleta com swab estéril na mucosa oral do paciente, seguida de análise visual.
- 4- Com relação aos benefícios do presente estudo, a pesquisa visa identificar os fungos presentes na cavidade oral dos pacientes submetidos ao transplante hepático, buscando minimizar os riscos a esses pacientes, uma vez que os mesmos se encontram imunodeprimidos, onde a presença indesejada desses microorganismos, pode os acarretar complicações pré e pós-operatória, passível de rejeição do enxerto e risco de vida.
- 5- Os riscos da presente pesquisa serão mínimos, uma vez que, para a análise de fungos na cavidade oral será feito um exame clínico visual e, posteriormente uma coleta de saliva na mucosa oral, com auxílio de Swab

estéreis. Será incluso a pesquisa todo aquele se dispuser a preencher a ficha e o (TCLE) junto ao pesquisador. Se houver possível desconforto perante ao preenchimento da ficha ou coleta de amostra, o participante poderá optar pelo abandono do preenchimento da ficha e da participação na presente pesquisa.

- 6- Os participantes obtiveram todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a participação voluntária na pesquisa referida acima;
- 7- Os participantes estão livres para retirar a qualquer momento seu consentimento quanto ao uso dos dados de sua história desta pesquisa;
- 8- O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Meridional IMED, poderá ser contatado para esclarecimentos e dúvidas a qualquer momento pelo telefone: (54) 3045-9081;
- 9- A professora orientadora responsável pelo estudo, Profª Mestre Clarice Elvira Saggin Sabadin poderá ser contatada, sempre que julgar necessário, pelo telefone (54) 9605-7642 ou no endereço: Rua Senador Pinheiro, 304, bairro Rodrigues, Passo Fundo, RS;
- 10- O acadêmico responsável pela pesquisa, Ricardo Borin poderá ser contatado sempre que julgar necessário, pelos telefones (54) 9-96346861 ou (54) 9-99332630, ou no endereço Avenida Salzano da Cunha 1401, Sananduva-RS.
- 11- A pesquisa como um todo e este Termo estão de acordo com as regras que garantem a ética da pesquisa envolvendo seres humanos, expostas na Resolução CNS 466/12;
- 12- Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em poder do participante e outra com os pesquisadores responsáveis.

Sendo assim eu, _____
declaro que fui informado (a) dos objetivos do presente estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações, abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para que os dados respondidos por mim no questionário e para que

os dados coletados do menor pelo qual sou responsável, sejam utilizados na realização desta pesquisa.

Pano Funchos RS, 04 de junho de 2018.

Cláudia Sabadin
Assinatura da Pesquisadora Responsável

Ricardo B. ...
Assinatura do pesquisador

APÊNDICE B - FICHA PARA AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

1. DADOS SÓCIODEMOGRÁFICOS:	
Nome:	
Idade:	Gênero:
Data de nascimento:	Estado civil:
Naturalidade:	
Endereço:	
Cidade:	Estado:
Telefone:	
Ocupação profissional:	Renda mensal individual:
2. VARIÁVEIS:	
Reside ou viajou a lugares com micoses ou doenças parasitárias endêmicas? Sim () Não () Qual?	
Exposição a animais de estimação? Sim () Não () Quais?	
Água utilizada para beber?	
Exposição a crianças pequenas? Sim () Não ()	
Hábitos de alimentação: carne crua, leite e produtos de leite não pasteurizado e frutos do mar? Quais?	
Exposição ocupacional (fazendas, jardinagem, etc):	
3. DADOS CLÍNICOS DO TRANSPLANTE:	
Data:	
Motivo:	
Tempo de espera pelo órgão:	
Classificação de Child-Pugh:	
Classificação de MELD:	
Tempo de transplante:	
Tipo de transplante: <input type="checkbox"/> ortotópico de doador cadáver eletivo <input type="checkbox"/> ortotópico de doador cadáver de urgência <input type="checkbox"/> transplante com doador vivo <input type="checkbox"/> retransplante <input type="checkbox"/> transplante duplo fígado-rim Obs:	

Doenças de base:
Medicações:
Tipo de imunossupressão:
Profilaxia antimicrobiana:
Doenças concomitantes:
Infecções prévias:
Alterações cutâneas: Sim () Não () Quais?
Médico responsável:
4. DADOS LABORATORIAIS:
Função hepática e renal:
Hemograma:
Coagulograma:
Níveis de droga imunossupressora:
5- EXAME CLÍNICO
Lesão sugestiva de infecção fúngica: () superficial () cutânea () subcutânea () sistêmica
Características da lesão
Material coletado:
Sintomatologia orgânica:

APÊNDICE C - TERMO CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS**TERMO CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS**

Eu, Clarice Elvira Sagin Sabadin, declaro que todos os pesquisadores envolvidos no projeto intitulado Presença de candidíase oral e identificação de fungos do gênero *Candida* em pacientes transplantados hepáticos, realizaram a leitura e estão cientes do conteúdo da Resolução CNS nº 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a: somente iniciar o estudo após a aprovação pelo CEP-IMED e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); zelar pela privacidade e pelo sigilo das informações que serão obtidas e utilizadas para o desenvolvimento do estudo; utilizar os materiais e as informações obtidas no desenvolvimento deste estudo apenas para atingir o objetivo proposto no mesmo e não os utilizar para outros estudos, sem o devido consentimento dos participantes. Declaro, ainda, que não há conflitos de interesses entre o/a (os/as) pesquisador/a (es/as) e participantes da pesquisa.

Clarice Sabadin

Assinatura do Pesquisador Responsável

Passo Fundo, 04 de junho de 18.