

# Doenças fúngicas sistêmicas em pacientes internados em um hospital público de referência em Belém, estado do Pará, Amazônia brasileira

## Systemic fungal diseases in patients admitted to a public reference hospital in Belém, Pará State, Brazilian Amazon

Yumi de Oliveira Ohnishi<sup>1</sup> , Antonio Saulo Leão Pantoja<sup>1</sup> , Luciano Sami de Oliveira Abraão<sup>1</sup> , Natália Guedes Alves<sup>1</sup> , Maria Deise de Oliveira Ohnishi<sup>1</sup> , Rosana Maria Feio Libonati<sup>2</sup> , Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura<sup>1</sup> , Vera Regina da Cunha Menezes Palácios<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Belém, Pará, Brasil

### RESUMO

**OBJETIVO:** Determinar a prevalência de doenças fúngicas sistêmicas e os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes acometidos e internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto, em Belém, no estado do Pará, Brasil. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo transversal realizado por busca na base de dados do referido hospital, utilizando o Código Internacional de Doenças (CID-10) para identificar as doenças fúngicas sistêmicas em prontuários dos anos de 2008 a 2017, com subsequente análise dos aspectos demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes. **RESULTADOS:** Foram encontrados 859 registros de doenças fúngicas sistêmicas, com prevalência de 2,5% sobre o total de internações no período. As patologias fúngicas diagnosticadas foram candidíase (41,2%), criptococose (36,1%), histoplasmose (10,0%), aspergilose (5,5%), paracoccidioidomicose (3,8%), pneumocistose (2,0%), micoses não especificadas (1,2%) e mucormicose (0,2%). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (61,7%), da faixa etária de 20–59 anos (81,8%), com mediana de 34 anos de idade, procedente da Região Metropolitana de Belém (61,5%) e possuía de 1 a 3 anos de escolaridade (33,7%). Dois terços eram portadores de HIV/aids, sendo o óbito um fator determinante para o menor tempo de internação nesse grupo ( $p < 0,05$ ). Do total dos pacientes, 19,7% foram a óbito, cuja principal causa foi a criptococose. Comorbidades e complicações não influenciaram nos óbitos. **CONCLUSÃO:** As doenças fúngicas permanecem como importantes causas de óbito, principalmente em imunossuprimidos. A criptococose ainda determina expressiva morbimortalidade, sendo um desafio em todo o mundo.

**Palavras-chave:** Micoses; Imunocompetência; Vírus da Imunodeficiência Humana.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of systemic fungal diseases and the clinical and epidemiological aspects of patients affected and hospitalized at the João de Barros Barreto University Hospital in Belém, Pará State, Brazil. **MATERIALS AND METHODS:** It was a cross-sectional study carried out by searching the hospital's database, using the International Classification of Disease (ICD-10) from 2008 to 2017, with subsequent analysis of the demographic, epidemiological, and clinical aspects of patients. **RESULTS:** A total of 859 records of systemic fungal diseases were found, with a prevalence of 2.5% over the number of hospitalizations. The fungal pathologies diagnosed were candidiasis (41.2%), cryptococcosis (36.1%), histoplasmosis (10.0%), aspergillosis (5.5%), paracoccidioidomycosis (3.8%), pneumocystis (2.0%), unspecified mycoses (1.2%), and mucormycosis (0.2%). Most patients were male (61.7%), age group 20–59 years (81.8%), with a median of 34 years old, from the Metropolitan Area of Belém (61.5%), and had 1 to 3 years of schooling. Two-thirds of the patients had HIV/AIDS, and death was a determining factor for the shorter hospital stay in this group ( $p < 0.05$ ). Of the total number of patients, 19.7% died, and the main cause was cryptococcosis. Comorbidities and complications did not influence the number of deaths. **CONCLUSION:** Fungal diseases remain an important cause of death, especially in immunosuppressed patients. Cryptococcosis still causes significant morbidity and mortality, being a global challenge.

**Keywords:** Mycoses; Immunocompetence; Human Immunodeficiency Virus.

### Correspondência / Correspondence:

Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura

Universidade do Estado do Pará

Trav. Perebebuí, 2623. Bairro: Marco. CEP: 66095-662 – Belém, Pará, Brasil – Tel.: +55 (91) 3226-6958

E-mail: ana\_mariaventura@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

Doenças fúngicas sistêmicas graves são consideradas de importância em casos de agravos/condições que diminuem a resistência do organismo, como síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), doenças tumorais, quimioterapia, corticoterapia prolongada, uso de antimicrobianos de amplo espectro e longa permanência hospitalar<sup>1</sup>. Apesar disso, os fungos são subestimados como causadores de doenças em humanos e os óbitos negligenciados<sup>2</sup>.

Os avanços na medicina contemporânea, com o objetivo de prolongar a sobrevivência de pacientes, contribuíram para aumentar a incidência de infecções fúngicas invasivas de origem hospitalar. Esses microrganismos são capazes de causar infecções nosocomiais com alta mortalidade<sup>3</sup>. Procedimentos cirúrgicos de grande complexidade, perda de integridade das barreiras naturais, múltiplos procedimentos invasivos e terapia antibiótica prolongada são fatores que contribuem para o preocupante aumento das infecções fúngicas, principalmente nas unidades de terapia intensiva (UTI)<sup>4</sup>. Além das UTI, outros setores, como centro cirúrgico, unidades de pediatria, berçário neonatal, clínica médica e/ou cirúrgica, também são propícios à disseminação desses patógenos<sup>5</sup>.

O meio aéreo interno hospitalar tem grande relação com as infecções hospitalares fúngicas. Nesse contexto, são escassos os estudos que abordam o tema no Brasil, com poucos dados comparativos sobre a relação desses patógenos e a microbiota aérea de hospitais<sup>6</sup>. Aos poucos, os fungos se disseminaram silenciosamente, aumentaram seu poder de agressão concorrendo para infecções graves, muitas vezes resistentes aos antifúngicos convencionais, com predisposição a óbito<sup>7</sup>.

Adultos e crianças enfrentam hoje sobrecarga combinada de doenças infecciosas, incluindo infecções fúngicas<sup>1</sup>. Pesquisas costumam focar em doenças específicas, como a aids e a malária; entretanto, existem poucos dados que demonstrem o real impacto da infecção fúngica, o que têm sido reconhecido como uma barreira à tomada de decisões em saúde pública pelas autoridades globais, uma vez que costumam ser subdiagnosticadas<sup>1,8</sup>.

A incidência das infecções fúngicas varia de acordo com as condições socioeconômicas, a região geográfica, os hábitos culturais e o número de indivíduos portadores de fatores de risco, que são principalmente os imunodeprimidos e os que utilizam procedimentos invasivos<sup>9</sup>. Em contrapartida, não houve aumento concomitante da capacidade de resposta do sistema de saúde na implementação e articulação de medidas para mitigar esse fenômeno. Como consequência, houve o aumento das doenças causadas por fungos e os sérios problemas que essa situação acarreta<sup>10</sup>.

A literatura científica relata incertezas nas estimativas das doenças fúngicas, resultado da vigilância deficiente e da carência de registros. São poucos os estudos que utilizam bases de dados hospitalares e alguns apresentam limitações<sup>1</sup>. Nesse contexto, este estudo foi realizado para determinar a prevalência de

doenças fúngicas sistêmicas e os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes internados em um hospital público de referência em doenças infecciosas e parasitárias no estado do Pará, Amazônia, Brasil, no período de 2008 a 2017.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo transversal analítico envolvendo aspectos clínicos e epidemiológicos de pacientes internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUIBB), hospital de referência em doenças infecciosas no Pará, de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. Os pacientes que tiveram doença fúngica sistêmica como diagnóstico principal ou secundário foram eleitos para o estudo, mediante consulta na base de dados interna (software DataFlex) do Departamento de Arquivo Médico e Estatístico do HUIBB. As doenças fúngicas foram identificadas segundo o Código Internacional de Doenças (CID-10) no período mencionado.

Elaborou-se um protocolo com informações demográficas, epidemiológicas e clínicas, tais como idade, gênero, ocupação, procedência, escolaridade, tempo de internação, sinais e sintomas e desfecho dos casos. As informações ausentes (não informadas) ou ilegíveis foram excluídas do cálculo das variáveis.

Considerou-se comorbidades as doenças crônicas que predisponem o paciente a desenvolver outras doenças. Foram consideradas complicações as patologias agudas que surgiram no decorrer da hospitalização. O tempo de permanência hospitalar compreendeu o intervalo entre a data da internação hospitalar e o desfecho (alta ou óbito). A amostra foi categorizada em dois grupos: pacientes com e sem HIV/aids.

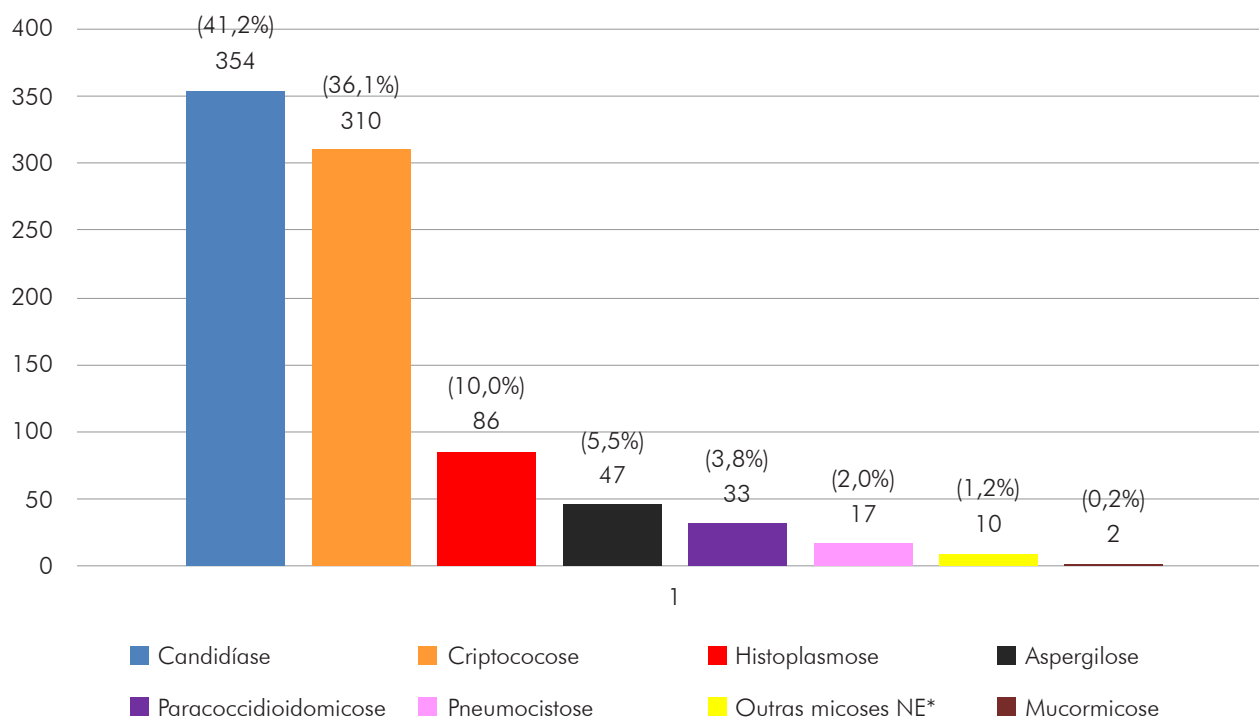
Os dados foram compilados nos programas Epi-Info v6.04, Microsoft Excel 2000 e BioEstat v5.0. Foi feita a estatística descritiva, e, para a avaliação da relação entre as variáveis qualitativas, foram utilizados testes de associação (teste G, teste binomial para duas proporções). Para a comparação entre as variáveis quantitativas, foram aplicados os testes de Kruskal-Wallis e de Mann-Whitney, uma vez que não apresentaram distribuição normal (D'Agostino-Pearson  $p < 0,05$ ). Foi adotado o nível de significância de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará, parecer nº 2.728.426 de 21 de junho de 2018, com prévia aprovação da Gerência de Ensino e Pesquisa da instituição coparticipante (HUIBB), em 26 de abril de 2018.

## RESULTADOS

Foram registrados 859 casos de doenças fúngicas, com prevalência de 2,5% sobre o total de internações (34.850) no período de 2008 a 2017.

Quanto à frequência das doenças fúngicas, houve predomínio de candidíase (41,2%; 354/859) e registros de criptococose (36,1%; 310/859) e histoplasmoze (10,0%; 86/859) (Figura 1).



\* NE: Não especificadas (CID-10).

**Figura 1** – Distribuição das doenças fúngicas em pacientes internados no HUIBB, de janeiro de 2008 a dezembro de 2017, em Belém, estado do Pará, Brasil

Os dados demográficos e clínicos dos pacientes com doenças fúngicas mostram que o sexo masculino (61,7%) e os adultos (81,8%) foram significativamente mais acometidos pelas doenças fúngicas diagnosticadas neste estudo ( $p < 0,0001$ , teste G), sem diferença de idade ( $p > 0,05$ , teste de Kruskal-Wallis), com mediana de 34 anos de idade e média de  $34,7 \pm 15,3$  anos. A maioria (61,5%) era procedente da Região Metropolitana de Belém. Entre as atividades profissionais (ocupações) exercidas pelos pacientes, do lar (12,2%), estudante (10,9%) e agricultor(a) (9,0%) foram as mais frequentes (Tabela 1).

Dos 859 pacientes com doenças fúngicas, 68,6% eram portadores de HIV/aids (Tabela 1), e as doenças fúngicas estiveram significativamente mais presentes nesses indivíduos ( $p < 0,0001$ , teste G).

Candidíase, criptococose e histoplasmose foram as doenças fúngicas mais frequentes no grupo com HIV/aids, e a pneumocistose ocorreu exclusivamente nesses pacientes (Tabela 2).

A candidíase (41,2%) foi a mais frequente das infecções fúngicas, tendo sido encontrada em 354 pacientes. As formas clínicas foram orofaríngea (79,7%; 282/354), de pele e anexos (1,7%; 6/354), vaginal (1,1%; 4/354), invasiva (0,8%; 3/354) e não especificada (16,7%; 59/354). A maioria dos casos ocorreu em portadores de HIV/aids (86,2%).

Considerando as três principais doenças fúngicas diagnosticadas nos pacientes com e sem HIV/aids, os sinais e sintomas clínicos mais frequentes foram: febre (70,7%), manifestações respiratórias (tosse – 39,5%; dispneia – 21,9%) e diarreia (34,8%). Especificamente

naqueles com criptococose, predominaram febre e sintomas meníngeos; e, naqueles com histoplasmose, febre e sintomas respiratórios (tosse e dispneia).

A idade foi semelhante entre os grupos portadores de HIV/aids e sem HIV/aids ( $p = 0,1207$ , teste de Mann-Whitney), com medianas de 34 e 32 anos, respectivamente.

O tempo de permanência hospitalar para os pacientes com HIV/aids apresentou uma mediana de 24 dias (1º quartil = 12 dias; 3º quartil = 42 dias), significativamente menor do que os 32 dias (1º quartil = 14 dias, 3º quartil = 55,5 dias) daqueles sem HIV/aids ( $p = 0,0007$ , teste de Mann-Whitney).

As comorbidades estiveram presentes em 1,5% (9/589) dos pacientes com HIV/aids, e as complicações, em 4,4% (26/589). No grupo de pacientes sem HIV/aids, 27,0% (73/270) apresentaram comorbidades, e 11,5% (31/270), complicações. Dessa forma, as comorbidades ocorreram significativamente com maior frequência nos pacientes sem HIV/aids ( $p < 0,001$ ).

Nos portadores de HIV/aids, as comorbidades mais frequentes foram doença pulmonar obstrutiva crônica (44,4%; 4/9), seguida de diabetes mellitus (22,2%; 2/9) e bronquiectasia, doença cardiovascular e hepatite C (11,1%; 1/9 cada). Nesse grupo, as complicações encontradas foram tuberculose ativa (miliar, pulmonar e meníngea) (50,0%; 13/26), seguida de meningite por *Toxoplasma* (23,1%; 6/26) e criptosporidiose, úlcera gástrica, doença hepática tóxica, neoplasia (sarcoma de Kaposi), varicela, infecção de partes moles e malária falciparum (3,8%; 1/26, cada).

**Tabela 1** – Dados demográficos e clínicos dos pacientes internados com doença fúngica no HUIBB, de janeiro de 2008 a dezembro de 2017, em Belém, estado do Pará, Brasil

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	530	61,7
Feminino	329	38,3
Idade		
34,7 ± 15,3 anos (média ± DP)		
34 anos (mediana)		
(mínimo: menor de 1 ano; máximo: 104 anos)		
Faixa etária		
0–9 anos	55	6,4
10–19 anos	53	6,2
20–59 anos	703	81,8
≥ 60 anos	48	5,6
Escolaridade*		
Analfabeto	27	5,4
1–3 anos de estudo	167	33,7
4–7 anos de estudo	164	33,1
8–11 anos de estudo	91	18,3
12 ou > anos de estudo	24	4,8
Não se aplica†	23	4,7
Procedência*		
Região Metropolitana de Belém	473	61,5
Interior do Pará	294	38,2
Outros Estados	2	0,3
Atividades profissionais (ocupações)*		
Do lar	57	12,2
Estudante	51	10,9
Agricultor(a)	42	9,0
Doméstica	37	7,9
Desempregado(a)	32	6,9
Pedreiro	20	4,3
Aposentado(a)	18	3,9
Autônomo	16	3,4
Vendedor(a)	16	3,4
Serviços gerais	14	3,0
Pescador(a)	13	2,8
Professor(a)	12	2,6
Comerciante	11	2,4
Vigilante	10	2,1
Barbeiro	9	1,9
Cozinheiro(a)	9	1,9
Motorista	9	1,9
Outras‡	91	19,5
Portador de HIV/aids		
Sim	589	68,6
Não	270	31,4
Comorbidades		
Sim	82	9,5
Não	777	90,5
Complicações		
Sim	57	6,6
Não	802	93,4
Tempo de permanência hospitalar		
Mediana = 25 dias		
1º quartil = 13 dias; 3º quartil = 46 dias		

\* Informação incompleta nos prontuários de alguns dos 859 pacientes; † Faixa etária de crianças em idade não escolar; ‡ Estivador, mecânico, auxiliar administrativo, artesão, eletricista, morador de rua, balconista, etc.

**Tabela 2** – Frequência de doenças fúngicas em pacientes com e sem HIV/aids internados no HUIBB, de janeiro de 2008 a dezembro de 2017, em Belém, estado do Pará, Brasil

Doença fúngica	Portador de HIV/aids				Total de pacientes	
	Sim		Não			
	N	%	N	%	N	%
Aspergilose	4	8,5	43	91,5	47	5,5
Candidíase	305	86,2	49	13,8	354	41,2
Criptococose	176	56,8	134	43,2	310	36,1
Histoplasmose	76	88,4	10	11,6	86	10,0
Paracoccidiodomicose	6	18,2	27	81,8	33	3,8
Pneumocistose	17	100,0	–	–	17	2,0
Mucormicose	–	–	2	100,0	2	0,2
Micoses não especificadas	5	50,0	5	50,0	10	1,2
Total	589	68,6	270	31,4	859	100,0

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

O grupo de pacientes sem HIV/aids apresentou comorbidades diversas, sendo as mais frequentes: doença pulmonar crônica (41,1%; 30/73), com predomínio de bronquiectasia (26,0%; 19/73); doença cardiovascular (19,2%; 14/73); e diabetes mellitus (11,0%; 8/73). As principais complicações nesse grupo foram pneumonias (54,8%; 17/31) e tuberculose ativa (19,4%; 6/31).

O óbito ocorreu em 19,7% (169/859) dos pacientes com e sem HIV/aids (Tabela 3).

Entre os pacientes portadores de HIV/aids com comorbidades (9/589), 33,3% (3/9) evoluíram para óbito, e, naqueles sem comorbidades (580/589), o óbito foi de 21,7% (126/580), sem diferença estatística entre eles ( $p = 0,2017$ ).

Dentre as comorbidades observadas no grupo com HIV/aids, a doença pulmonar crônica foi a mais frequente (44,4%; 4/9). Desses, três tiveram diagnósticos fúngicos de aspergilose pulmonar e candidíase oral, com evolução favorável; e o quarto paciente, diagnosticado com meningite criptocócica, evoluiu para óbito. Ainda nesse grupo, a segunda maior comorbidade foi diabetes mellitus (22,2%; 2/9), sendo que um paciente com diagnóstico fúngico de candidíase oral e aspergilose evoluiu para alta hospitalar, e o outro, com diagnóstico de meningite criptocócica, foi a óbito.

Em contraste, pacientes sem HIV/aids e sem comorbidades evoluíram significativamente a óbito (18,3%; 36/197) em comparação àqueles que possuíam comorbidades (5,5%; 4/73) ( $p = 0,0043$ ). Dos 36 pacientes sem HIV/aids e sem comorbidades que evoluíram ao óbito, 83,3% (30/36) tiveram diagnóstico de meningite criptocócica.

Já nos pacientes portadores de HIV/aids, a presença ou ausência de complicações não influenciou os óbitos (23,1%; 6/26 e 21,8%; 123/563, respectivamente) ( $p = 0,4411$ ). Da mesma forma, nos pacientes sem HIV/aids não houve diferença no óbito entre os que tiveram ou não complicações (16,1%; 5/31 e 14,6%; 35/239, respectivamente) ( $p = 0,4134$ ).

A presença ou ausência de comorbidades não exerceu influência sobre o tempo de permanência hospitalar dos pacientes com HIV/aids ( $p = 0,6350$ , teste de Mann-Whitney). Do mesmo modo, não foi observada diferença significativa no tempo de permanência hospitalar entre os que apresentaram ou não complicações ( $p = 0,9756$ , teste de Mann-Whitney). Entre os casos de HIV/aids, o óbito determinou o menor tempo de internação, com mediana de 14 dias (1º quartil = 5 dias; 3º quartil = 34 dias), em comparação aos que tiveram alta hospitalar, com mediana de 25 dias (1º quartil = 15 dias, 3º quartil = 44 dias) ( $p < 0,0001$ , teste de Mann-Whitney).

**Tabela 3** – Desfecho dos casos de doenças fúngicas nos grupos de pacientes com e sem HIV/aids internados no HUIBB, de janeiro de 2008 a dezembro de 2017, em Belém, estado do Pará, Brasil

Desfecho	Portador de HIV/aids				Total de pacientes	
	Sim		Não			
	N	%	N	%	N	%
Alta hospitalar	460	78,1	230	85,2	690	80,3
Óbito	129	21,9	40	14,8	169	19,7
Total	589	100,0	270	100,0	859	100,0

A criptococose foi observada em 310 pacientes, com predomínio no sexo masculino (59,0%; 183/310) e mediana de idade de 31 anos (1º quartil = 24 anos; 3º quartil = 39,7 anos). Desse total, 92,9% (288/310) apresentaram a forma neurológica.

Alguns pacientes diagnosticados com meningite criptocócica tiveram sequelas, como marcha hemiplégica (7), déficit da acuidade auditiva (4), distúrbios visuais/estrabismo (23) e cegueira (2).

Foi possível obter informações do tratamento medicamentoso em 62,3% (193/310) dos pacientes com diagnóstico de criptococose. A anfotericina B desoxicolato foi utilizada em 93,2% (180/193) desses pacientes; a anfotericina B lipossomal, em 2,1% (4/193); e associações alternativas (fluconazol, itraconazol), em 4,7% (9/193).

O óbito entre pacientes que receberam terapêutica antifúngica isolada foi significativamente mais frequente (64,7%; 44/68) do que entre aqueles que fizeram associação antifúngica (17,6%; 22/125) ( $p < 0,0001$ , teste binomial para duas proporções).

A criptococose foi a principal causa geral dos óbitos (61,5%; 104/169) entre pacientes com doenças fúngicas atendidos no HUJBB (Tabela 4), principalmente entre aqueles que apresentaram a forma cerebral (94,2%; 98/104).

A histoplasmose foi a terceira doença fúngica mais encontrada (10,0%), predominando no grupo com HIV/aids (88,4%; 76/86) (Tabela 2). Os óbitos ocorreram somente entre pacientes portadores de HIV/aids, representando 46,1% (35/76) dos casos (Tabela 4).

## DISCUSSÃO

Globalmente, estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas tenham infecções fúngicas de pele, unhas e cabelos, milhões delas tenham candidíase de mucosa e mais de 150 milhões, doenças fúngicas sistêmicas graves com grande impacto ou mesmo fatais<sup>8</sup>. A despeito dessas cifras, percebe-se que as doenças fúngicas são negligenciadas<sup>11</sup> e a maioria não é notificada, embora, a partir de 2020, criptococose,

**Tabela 4** – Desfecho, por patologia fúngica, dos pacientes com e sem HIV/aids internados no HUJBB, de janeiro de 2008 a dezembro de 2017, em Belém, estado do Pará, Brasil

Doenças fúngicas	Pacientes com HIV/aids						p valor
	Alta hospitalar		Óbito		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Aspergilose	4	100,0	–	–	4	100,0	p < 0,0001 (teste G)
Candidíase	292	95,7	13	4,3	305	100,0	
Criptococose	103	58,5	73	41,5	176	100,0	
Histoplasmose	41	53,9	35	46,1	76	100,0	
Paracoccidioidomicose	3	50,0	3	50,0	6	100,0	
Micoses não especificadas	3	60,0	2	40,0	5	100,0	
Pneumocistose*	14	82,4	3	17,6	17	100,0	
Total	460	78,1	129	21,9	589	100,0	

Doenças fúngicas	Pacientes sem HIV/aids						p valor
	Alta hospitalar		Óbito		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Aspergilose	41	95,3	2	4,7	43	100,0	p < 0,0017 (teste G)
Candidíase	48	98,0	1	2,0	49	100,0	
Criptococose	103	76,9	31	23,1	134	100,0	
Histoplasmose	10	100,0	–	–	10	100,0	
Paracoccidioidomicose	22	81,5	5	18,5	27	100,0	
Micoses não especificadas	4	80,0	1	20,0	5	100,0	
Mucormicose†	2	100,0	–	–	2	100,0	
Total	230	85,2	40	14,8	270	100,0	

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento; \* Casos de pneumocistose ocorreram somente em pacientes com HIV/aids; † Casos de mucormicose foram observados somente em pacientes sem HIV/aids.



esporotricose e paracoccidiodomicose passaram a integrar a lista nacional de notificação compulsória de doenças e agravos<sup>12</sup>.

A prevalência das doenças fúngicas no HUIBB representou 2,5% do total de internações, número inferior aos percentuais de 4,16% e 5,95% referentes a dois períodos de três anos de diferentes décadas em um hospital terciário do estado de Minas Gerais<sup>13</sup>. Essa diferença provavelmente ocorreu por distintas abordagens na metodologia, uma vez que este estudo utilizou o CID-10, enquanto o do hospital mineiro fez uso de isolados de hemoculturas.

Dos 859 registros de doenças fúngicas, observou-se que os adultos e os do sexo masculino foram significativamente mais acometidos, com média de idade de  $34,7 \pm 15,3$  anos, afetando a faixa etária dos economicamente mais produtivos, com diferentes ocupações. Esse resultado é similar à abordagem epidemiológica sobre fungemia realizada em um hospital universitário do estado do Pernambuco, onde houve predomínio de pacientes adultos, média de idade de 36,3 anos e atividade profissional variada<sup>14</sup>.

A maioria dos pacientes (66,8%) possuía até sete anos de estudo e 5,4% eram analfabetos. Essa baixa escolaridade é um dos fatores que determina a condição socioeconômica do indivíduo. Salvato et al.<sup>15</sup> mostraram que as distribuições de renda são sensíveis aos diferenciais de escolaridade. Nesse contexto, na Namíbia, África, um dos países mais desiguais do mundo pelo baixo poder econômico, as infecções fúngicas acometem aproximadamente 5% da população<sup>16,17</sup>.

Dentre as manifestações clínicas, as mais frequentes foram febre, tosse e diarreia, sintomatologia semelhante à observada em 45 pacientes internados no hospital universitário em Bangkok, Tailândia, com destaque para a febre presente em 62,2%<sup>18</sup>.

Nesta casuística, doenças fúngicas estiveram significativamente mais presentes nos pacientes com HIV/aids, doença com alta prevalência na Região Norte do Brasil<sup>19</sup>. O contrário foi observado no Qatar, onde baixas taxas de infecções fúngicas foram atribuídas às baixas taxas de infecção pelo HIV<sup>20</sup>.

A mediana do tempo de permanência hospitalar nos pacientes portadores de HIV/aids foi significativamente menor que a dos pacientes sem HIV/aids. As comorbidades e complicações não exerceram influência sobre o tempo de internação dos pacientes com HIV/aids; entretanto, esses tiveram menor tempo de internação em decorrência do óbito que ocorreu mais precocemente. De modo geral, as doenças fúngicas estão associadas à morbimortalidade, à permanência hospitalar prolongada e ao aumento dos custos com saúde<sup>21</sup>, o que torna importante a suspeição diagnóstica para tratamento precoce<sup>22</sup>.

As comorbidades, que ocorreram significativamente com maior frequência nos pacientes sem HIV/aids em relação aos portadores de HIV/aids, podem ter constituído fator de risco para as doenças fúngicas. A faixa etária não contribuiu para essa diferença, pois

as medianas foram semelhantes (34 e 32 anos). Pacientes sem HIV/aids que tiveram diagnóstico fúngico de aspergilose apresentaram a bronquiectasia como comorbidade mais frequente. A bronquiectasia é um dos principais fatores predisponentes para aspergilose pulmonar, assim como enfisema pulmonar, cistos brônquicos e neoplasias<sup>23</sup>.

Quanto ao óbito nos pacientes portadores de HIV/aids, não houve diferença estatística entre aqueles que tinham e os que não tinham comorbidades. Da mesma forma, as complicações não tiveram influência sobre a ocorrência de óbitos nesse grupo. Entre os pacientes portadores de HIV/aids com comorbidades, os diagnósticos fúngicos foram candidíase, aspergilose e criptococose. Os pacientes com aspergilose e candidíase receberam alta hospitalar, enquanto os casos de meningite criptocócica foram a óbito. Esse resultado é condizente com a literatura, que chama a atenção para o prognóstico desfavorável de criptococose quando acomete pacientes com HIV/aids<sup>24</sup>.

Pacientes sem HIV/aids e sem comorbidades evoluíram significativamente para o óbito, em comparação àqueles que possuíam comorbidades. Desses que foram a óbito, 83,3% tiveram o diagnóstico de meningite criptocócica. Pasquier et al.<sup>25</sup> alertaram para o fato de que a criptococose pode ocorrer em indivíduos com sistema imune aparentemente saudável e com alta mortalidade, do mesmo modo que em pacientes com imunodeficiência adquirida.

A candidíase foi a doença mais encontrada na casuística do HUIBB, tendo a forma invasiva ocorrido em apenas 0,8% dos pacientes, o que pode ter influenciado para que a maioria dos pacientes tivesse a alta hospitalar como desfecho favorável. Esse dado diverge da literatura, que descreve a forma invasiva como a principal causa de doença fúngica em todo o mundo<sup>8,13</sup>, ocasionando uma mortalidade de mais de 40% nos portadores dessa patologia<sup>8</sup>.

A histoplasmosse disseminada é uma infecção oportunista adotada como um dos critérios definidores de aids<sup>26</sup>. No HUIBB, o alto percentual de portadores de HIV/aids com histoplasmosse (88,4%) concorda com a distribuição dessa doença em outros estados do Brasil, como em Minas Gerais, que apresentou percentual de 52,6%<sup>26</sup>. O óbito ocorreu em 46,1% desses pacientes, percentual incluído na estimativa de 30 a 50% de taxa de mortalidade segundo Adenis et al.<sup>27</sup>. Esse percentual de óbitos encontrados exclusivamente nos pacientes com HIV/aids foi superior à mortalidade de 33,1% relatada em um estudo realizado no Brasil, no qual, segundo os autores, os dados podem estar subestimados em função da notificação de histoplasmosse não ser obrigatória<sup>28</sup>.

Entre os pacientes com criptococose, 92,9% apresentaram a forma neurológica, que é a mais frequente devido ao tropismo do fungo pelo sistema nervoso central. Essa normalmente se manifesta como meningite ou meningoencefalite, com cefaleia, febre, alteração do nível de consciência, confusão mental, convulsão, coma e perdas de memória e de visão<sup>29,30,31</sup>. O predomínio de indivíduos adultos e do

sexo masculino acometidos foi observado neste estudo e em outro realizado no hospital da Universidade de Denver (Colorado, EUA). No entanto, os pacientes do presente estudo eram mais jovens (mediana de 31 anos) do que os de Denver (mediana de 54,3 anos)<sup>31</sup>. No estudo norte-americano, foram observadas sequelas significativas decorrentes da meningite criptocócica, como deficiência auditiva, deficiência cognitiva, fraqueza muscular, dentre outras<sup>31</sup>. Quanto aos óbitos, o principal causador foi o *Cryptococcus*, que continua sendo um dos mais importantes patógenos fúngicos oportunistas em todo o mundo, por estar associado a uma alta morbimortalidade em pacientes tanto imunocomprometidos quanto imunocompetentes<sup>32,33,34,35</sup>.

Os óbitos em pacientes com a forma neurológica da criptococose e que fizeram uso isolado de anfotericina B desoxicolato ou de fluconazol foram maiores quando comparados aos daqueles que receberam tratamento com associação medicamentosa. Essa abordagem isolada de antifúngicos se contrapõe à forte recomendação da associação de fármacos na terapia de indução, considerando a gravidade e a alta mortalidade dessa forma clínica da doença<sup>36,37,38</sup>. Os recursos econômicos dos países onde a meningite criptocócica tem alta prevalência influenciam sobre a melhor escolha terapêutica, que deve priorizar as associações antifúngicas por refletirem diretamente na taxa de mortalidade, que pode ser de 20 a 50% em locais com recursos limitados<sup>39</sup>.

Por ser um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários, houve limitação na inferência de dados epidemiológicos para determinadas patologias, a exemplo da paracoccidioidomicose, pois algumas informações, como procedência e ocupação, estavam

incompletas ou ilegíveis. A identificação genérica de espécies fúngicas (*Cryptococcus* spp., *Candida* spp., *Histoplasma* spp., dentre outras) foi também um fator limitante para melhor caracterização das doenças fúngicas. Ademais, a amostra analisada pode estar subestimada, uma vez que foi utilizado somente o CID-10 como ferramenta de busca.

## CONCLUSÃO

As doenças fúngicas permanecem como importantes causas de óbito, principalmente em imunossuprimidos. A criptococose ainda determina expressiva morbimortalidade, sendo um desafio em todo o mundo.

No contexto das doenças fúngicas, este estudo é uma amostra da magnitude do problema, sendo necessárias outras pesquisas sobre micoses sistêmicas com enfoque hospitalar para complementar a estimativa de dados existentes.

## CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

YOO e VRCMP conceberam o desenho do estudo. YOO, ASLP, LSOA, NGA e MDOO coletaram os dados. RMFL e AMRSV realizaram a análise estatística. YOO, MDOO, AMRSV e RFML escreveram o manuscrito. YOO, AMRSV, MDOO, RMFL e VRCMP contribuíram para a interpretação dos dados e revisão do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.



## REFERÊNCIAS

- Richardson MD, Cole DC. Special issue "Fungal burden in different countries". J Fungi (Basel). 2018 Jul;4(3):80.
- Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. Sci Transl Med. 2012 Dec;4(165):165rv13.
- Dahiya S, Chhillar AK, Sharma N, Choudhary P, Punia A, Balhara M, et al. *Candida auris* and nosocomial infection. Curr Drug Targets. 2020;21(4):365-73.
- Pemán J, Zaragoza R, Salavert M. Control y prevención de las infecciones nosocomiales y asociadas a cuidados sanitarios causadas por especies de *Candida* y otras levaduras. Rev Esp Quimioter. 2013;26(4):298-311.
- Santos NQ. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. Texto Contexto Enferm. 2004;13(n. esp):64-70.
- Pereira JG, Zan RA, Jardim CF, Meneguetti DUO. Análise de fungos anemófilos em hospital da cidade de Ariquemes, Rondônia, Amazônia Ocidental, Brasil. Rev Epidemiol Control Infect. 2014;4(1):18-22.
- Ruiz LS, Pereira VBR. Importância dos fungos no ambiente hospitalar. Bol Inst Adolfo Lutz. 2016;26(U):art.2
- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. J Fungi (Basel). 2017 Oct;3(4):57.
- Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro LC, Millington MA, Denning DW, Colombo AL, et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. Mycoses. 2015 Dec;59(3):145-50.
- Colombo AL, Garnica M, Camargo LFA, Cunha CA, Bandeira AC, Borghi D, et al. *Candida glabrata*: an emerging pathogen in Brazilian tertiary care hospitals. Med Mycol. 2013 Jan;51(1):38-44.



- 11 Rodrigues ML, Nosanchuk JD. Fungal diseases as neglected pathogens: a wake-up call to public health officials. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Feb;14(2):e0007964.
- 12 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020. Inclui na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, a doença de Chagas crônica, a criptococose, a esporotricose humana e a paracoccidiodomicose. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2020 fev 19; Seção 1:97.
- 13 Castro LL, Schütze M, Bucker DH, Vasconcellos LS. Prevalence of fungemia in a tertiary hospital: analysis of the last decade. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016 Jul;62(4):315-9.
- 14 Couto FMM, Macedo DPC, Neves RP. Fungemia in a university hospital: an epidemiological approach. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Nov-Dec;44(6):745-8.
- 15 Salvato MA, Ferreira PCG, Duarte AJM. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. *Estud Econ*. 2010 out-dez;40(4):753-91.
- 16 Dunaïski CM, Denning DW. Estimated burden of fungal infections in Namibia. *J Fungi (Basel)*. 2019 Aug;5(3):75.
- 17 English J. Inequality and poverty in Namibia: a gaping wealth gap [blog on the Internet]. Tacoma (WA): Borgen Project; 2016 [cited 2020 Jul 6]. Available from: <https://borgenproject.org/inequality-and-poverty-in-namibia>.
- 18 Ruangritchankul K, Chindamporn A, Worasilchai N, Poumsuk U, Keelawat S, Bychkov A. Invasive fungal disease in university hospital: a PCR-based study of autopsy cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Nov;8(11):14840-52.
- 19 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. HIV/AIDS. *Bol Epidemiol*. 2016 jan-jun;5(1):1-58.
- 20 Taj-Aldeen SJ, Chandra P, Denning DW. Burden of fungal infections in Qatar. *Mycoses*. 2015 Oct;58 Suppl 5:51-7.
- 21 Benedict K, Jackson BR, Chiller T, Beer KD. Estimation of direct healthcare costs of fungal diseases in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019 Jun;68(11):1791-7.
- 22 Dupont H, Mahjoub Y, Chouaki T, Lorne E, Zogheib E. Antifungal prevention of systemic candidiasis in immunocompetent ICU adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Crit Care Med*. 2017 Nov;45(11):1937-45.
- 23 Chakraborty RK, Baradhi KM. Aspergilloma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- 24 Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb;50(3):291-322.
- 25 Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, Loyse A, Temfack E, Molloy SF, et al. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2018 Mar;66(7):1122-32.
- 26 Mora DJ, Santos CTB, Silva-Vergara ML. Disseminated histoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome patients in Uberaba, MG, Brazil. *Mycoses*. 2008 Mar;51(2):136-40.
- 27 Adenis AA, Valdes A, Cropet C, McCotter OZ, Derado G, Couppie P, et al. Burden of HIV-associated histoplasmosis compared with tuberculosis in Latin America: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct;18(10):1150-9.
- 28 Almeida MA, Almeida-Silva F, Guimarães AJ, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM. The occurrence of histoplasmosis in Brazil: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2019 Sep;86:147-56.
- 29 Rothe C, Sloan DJ, Goodson P, Chikafa J, Mukaka M, Denis B, et al. A prospective longitudinal study of the clinical outcomes from cryptococcal meningitis following treatment induction with 800 mg oral fluconazole in Blantyre, Malawi. *PLoS One*. 2013 Jun;8(6):e67311.
- 30 Carlson RD, Rolfes MA, Birkenkamp KE, Nakasujja N, Rajasingham R, Meyya DB, et al. Predictors of neurocognitive outcomes on antiretroviral therapy after cryptococcal meningitis: a prospective cohort study. *Metab Brain Dis*. 2014 Jun;29(2):269-79.
- 31 Hamadani BHK, Franco-Paredes C, McCollister B, Shapiro L, Beckham JD, Henao-Martínez AF. Cryptococcosis and cryptococcal meningitis: new predictors and clinical outcomes at a United States academic medical centre. *Mycoses*. 2018 May;61(5):314-20.
- 32 Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar;30(1):179-206.
- 33 Ribeiro LC, Hahn RC, Favalessa OC, Tadano T, Fontes CJF. Micose sistêmicas: fatores associados ao óbito em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2005-2008. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 nov-dez;42(6):698-705.
- 34 Lomes NR, Melhem MSC, Szesz MW, Martins MAM, Bucheri R. Cryptococcosis in non-HIV/non-transplant patients: a Brazilian case series. *Med Mycol*. 2016 Oct;54(7):669-76.
- 35 Soares EA, Lazera MS, Wanke B, Ferreira MF, Oliveira RVC, Oliveira AG, et al. Mortality by cryptococcosis in Brazil from 2000 to 2012: a descriptive epidemiological study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Jul;13(7):e0007569.

- 36 Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013 Apr;368(14):1291-302.
- 37 Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: what do we know now. *Fungal Genet Biol*. 2015 May;78:49-54.
- 38 Skipper C, Abassi M, Boulware DR. Diagnosis and management of central nervous system cryptococcal infections in HIV-infected adults. *J Fungi (Basel)*. 2019 Jul;5(3):65.
- 39 Oladele RO, Bongomin F, Gago S, Denning DW. HIV-associated cryptococcal disease in resource-limited settings: a case for "Prevention is better than cure"? *J Fungi (Basel)*. 2017 Dec;3(4):67.

Recebido em / Received: 30/3/2021

Aceito em / Accepted: 17/12/2021

Como citar este artigo / How to cite this article:

Ohnishi YO, Pantoja ASL, Abraão LSO, Alves NG, Ohnishi MDO, Libonati RMF, et al. Doenças fúngicas sistêmicas em pacientes internados em um hospital público de referência em Belém, estado do Pará, Amazônia brasileira. *Rev Pan Amaz Saude*. 2022;13:e202200950. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223202200950>