



FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA

**IMPLICAÇÕES DA ASPERGILOSE NOSOCOMIAL EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA**

Bianca da Silva Moura
Jessyka Aguiar Barbacena Silva

Orientadora: Prof. M.Sc. Laís Carneiro Naziasene Lima Marreto

Trindade - GO
2014

FACULDADE UNIÃO DE GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA

**IMPLICAÇÕES DA ASPERGILOSE NOSOCOMIAL EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA**

Bianca da Silva Moura
Jessyka Aguiar Barbacena Silva

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof. M.Sc. Laís Carneiro Naziasene Lima Marreto

Trindade - GO
2014

Bianca da Silva Moura
Jessyka Aguiar Barbacena Silva

**IMPLICAÇÕES DA ASPERGILOSE NOSOCOMIAL EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade União de
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, aprovada pela seguinte banca
examinadora:

Prof. M.Sc. Laís Carneiro Naziasene Lima Marreto
Faculdade União de Goyazes

Prof. Esp. Carolina Martins Treméa
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG

Prof. M.Sc. Fernando Yano Abrão
Faculdade União de Goyazes

Trindade - GO
2014

Dedicamos este trabalho a nossa família, em especial aos nossos pais, pelo amor, carinho e compreensão e que nos momentos mais difíceis sempre nos deram apoio e motivação para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus, que nos concedeu, a cada dia, uma página de vida no livro do tempo e nos deu a oportunidade e o privilégio de compartilhar tamanha experiência, podendo, assim, concretizar nossos sonhos.

A professora e orientadora Laís Carneiro Naziasene Lima Marreto, que tanto admiramos, por seu apoio e inspiração no amadurecimento dos nossos conhecimentos e conceitos, que nos levou a execução e conclusão deste trabalho.

A todos os professores da Faculdade União de Goyazes que ao decorrer desses anos contribuíram decisivamente para a nossa formação acadêmica, profissional e pessoal.

Aos colegas de classe, pela espontaneidade e alegria na troca de informações e materiais, numa demonstração de amizade e solidariedade.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E QUADROS	6
LISTA DE ABREVIACÕES.....	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 JUSTIFICATIVA.....	15
4 METODOLOGIA	16
5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	17
5.1 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA	17
5.1.1 Tipos de transplante.....	17
5.1.2 Processo de transplante.....	18
5.1.3 Complicações do transplante	18
5.2 ASPERGILOSE INVASIVA EM PACIENTES TMO.	19
5.2.1 Infecções fúngicas por <i>Aspergillus</i>	19
5.2.1.1 Agentes etiológicos.....	19
5.2.1.2 Manifestações clínicas.....	21
5.2.2 Diagnóstico	24
5.2.3 Tratamento.....	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1. Macroscopia de espécies de <i>Aspergillus</i> . A) <i>A. fumigatus</i> , B) <i>A. flavus</i> e C) <i>A. niger</i> . Fonte: MCDONALD (2001).	20
Figura 2. Microscopia das espécies de <i>Aspergillus</i> . A) <i>A. fumigatus</i> , B) <i>A. flavus</i> e C) <i>A. niger</i> . Fonte: INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC (2014), PATHOGENIC FUNGI DATABASE (2014).	21
 Quadro 1. Relação entre o acometimento dos componentes básicos do sistema de defesa e o agente patológico infeccioso.	12
Quadro 2. Sumário das manifestações clínicas da aspergilose em pacientes transplantados.	22
Quadro 3. Sumário das recomendações para tratamento da aspergilose	26

LISTA DE ABREVIACÕES

AI	Aspergilose invasiva
AIDS	<i>Acquiredimmunodeficiencysyndrome</i>
API	Aspergilose Pulmonar Invasiva
MO	Medula ssea
TMO	Transplante de medula óssea

IMPLICAÇÕES DA ASPERGILOSE NOSOCOMIAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS DE MEDULA ÓSSEA

Bianca da Silva Moura¹
Jessyka Aguiar Barbacena Silva¹
Laís Carneiro Naziasene Lima Marreto²

RESUMO

O presente estudo discorre sobre as implicações da *Aspergilose* nosocomial em pacientes com transplante de medula óssea (TMO). A aspergilose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos, particularmente aqueles submetidos ao transplante de medula óssea. Além disso, é a principal causa de pneumonia nosocomial em unidades de TMO. O transplante de medula óssea tem sido largamente utilizado como terapia curativa para adultos e crianças em uma variedade de patologias como aplasia medular, hemoglobinopatia, leucemias aguda e crônica, linfoma e mieloma. Deste modo, o intuito é mostrar como ocorre o processo de transplantação e as possíveis complicações, dando ênfase nas infecções fúngicas pelo gênero *Aspergillus* que apresentam com alta prevalência de isolamento destes pacientes. Além disso, é necessário o conhecimento a respeito da utilização de medicamentos imunossupressores para o tratamento de pacientes transplantados, pois esses fármacos têm como objetivo o bloqueio do sistema imunológico dos pacientes, que quando associado com uma infecção nosocomial demonstra considerável taxa de mortalidade. Diante das possíveis infecções que acometem pacientes hospitalizados, a patologia aspergilose invasiva causada por fungos do gênero *Aspergillus*, apresenta alta taxa de mortalidade. Sendo assim, a detecção precoce destes fungos pode ser de extrema importância para o tratamento e consequentemente evitar um mal prognóstico do paciente. Neste contexto este estudo poderá contribuir com subsídios para maior conhecimento sobre os riscos que a aspergilose invasiva oferece aos pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas, demonstrando a necessidade de cuidados preventivos para as infecções causadas por esses fungos.

Palavras chaves: Aspergilose. Infecções Nosocomiais. Transplante de medula óssea.

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes.

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes.

² Orientadora, Professora do Curso de Farmácia da Faculdade União de Goyazes.

IMPLICATIONS OF NOSOCOMIAL ASPERGILLOSIS IN PATIENTS TRANSPLANTED BONE MARROW

ABSTRACT

This study discusses the implications of nosocomial aspergillosis in patients with bone marrow transplantation (BMT). Aspergillosis is a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, particularly those undergoing bone marrow. Furthermore, it is the main cause of nosocomial pneumonia in units of BMT. Nosocomial infections are infections caused by an imbalance between the human microbiota and host defense mechanisms due to several factors. Bone marrow transplantation has been widely used as a curative therapy for adults and children in a variety of disorders such as aplastic anemia, hemoglobinopathies, acute and chronic leukemia, lymphoma and myeloma. Thus, the aim is to show how the transplantation process and possible complications, emphasizing the fungal genus *Aspergillus* infections presenting with high prevalence of isolation of these patients occurs. Furthermore, knowledge about the use of immunosuppressive drugs for the treatment of transplant patients is necessary, because these drugs aims at weakening the immune system of patients, when associated with a nosocomial infection demonstrates considerable mortality. Faced with possible infections affecting hospitalized patients, invasive aspergillosis disease caused by fungi of the genus *Aspergillus*, has a high mortality rate. Thus, early detection of these fungi can be of paramount importance for the treatment and thus avoid poor prognosis of the patient. Therefore, this study may provide insight for better understanding of the risks that invasive aspergillosis offers patients transplanted hematopoietic stem cells, demonstrating the need for preventive care for infections caused by these fungi.

Key-words:*Aspergillus*. Nosocomial Infections . Bone Marrow Transplantation.

1 INTRODUÇÃO

A medicina tem evoluído muito nos últimos anos. Através de pesquisas na área da saúde foi possível inovar e implantar novos aparelhos e novas medicações tornando possível o aumento da sobrevivência de pacientes em estado grave, como os pacientes de unidades de terapia intensiva (BERNAL et al., 2013; LUANGASANATIP et al., 2013). No entanto, também houve um expressivo crescimento no número de pacientes imunocomprometidos que apresentam o estado imunológico suscetível às infecções nosocomiais em decorrência do aumento do tempo de permanência hospitalar (MITCHELL, 2006).

Uma infecção nosocomial é qualquer infecção que é adquirida no ambiente hospitalar ou após a alta hospitalar. A grande maioria das infecções hospitalares são desenvolvidas a partir de microrganismos oportunistas, geralmente sendo uma infecção endógena, que se originam a partir do desequilíbrio entre o microrganismo e os mecanismos de defesa do hospedeiro. Além da infecção a partir de microrganismos endógenos, a diminuição do “status” imunológico também propicia o desenvolvimento de patologias por microrganismos exógenos, ou seja, originados do ambiente (HALEY et al., 2005).

Os principais fatores predisponentes para a infecção relacionados ao hospedeiro que diminuem o “status” imunológico são tempo prolongado de permanência hospitalar, pacientes com doenças hematológicas (NEOFYTOS et al., 2013), utilização de medicamentos com ação imunossupressora (PERSON et al., 2010; FORTUN et al., 2012), antibioticoterapia (RUHNKE et al., 2011) e corticoterapia prolongadas (ANIL KUMAR et al., 2008). Além desses, indivíduos com doença de base, como aids (*acquired immunodeficiency syndrome*) (NWEZE & OGBONNAYA, 2011; CORTI et al., 2013) e diabetes *mellitus* descompensado (KHOSRAVI et al., 2009) também propiciam o desenvolvimento da infecção nosocomial (MAVOR et al., 2005).

No contexto de doenças hematológicas graves, o transplante de medula óssea (TMO) tem sido largamente utilizado como terapia curativa para adultos e crianças em uma variedade de patologias como aplasia medular, hemoglobinopatia, leucemia aguda e crônica, linfoma e mieloma. Apesar do transplante de órgãos, de acordo com dados relacionados ao assunto nas últimas 5 décadas, ser considerada uma evolução da medicina (MOTA et al., 2009), esses pacientes se enquadram no

grupo de indivíduos imunocomprometidos, em consequência de uma prévia imunossupressão necessária no processo de transplantação (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA, 2014).

No início do processo de TMO o paciente é orientado pela equipe de transplante e é realizada a avaliação médica com o desenvolvimento do teste de histocompatibilidade, sendo exame realizado a partir do sangue para identificar as características genéticas que podem influenciar na rejeição do transplante. Após a definição de compatibilidade é feita a admissão hospitalar do paciente e preparo pré-transplante. Nesta etapa existem medidas protetoras determinantes para prevenção de infecções, como isolamento do paciente, medidas básicas de lavagem das mãos e limpeza ambiental e profilaxia medicamentosa. Posteriormente, o paciente é submetido a seções de quimioterapia e radioterapia com finalidade da remoção das células indesejáveis incluindo também algumas células de caráter benigno, chegando ao estado de imunossupressão para ser realizado o processo de enxertamento da medula óssea (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA, 2014).

O número de indivíduos submetidos ao TMO tem crescido muito nas últimas décadas e um dos fatores mais preocupantes são as infecções que acompanham este processo. Como visto, o indivíduo é submetido a altas doses de quimioterapia e radioterapia, destruindo o sistema de defesa imunológica do organismo que os tornam vulneráveis a uma série de infecções fúngicas, bacterianas e algumas infecções virais que variam de acordo com os componentes básicos do sistema de defesa (NUCCI & MAIOLINO, 2000; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA, 2014).

Os componentes básicos da defesa do organismo são a pele e as membranas mucosas que funcionam como barreira, a imunidade celular específica (linfócitos T e B) com importante função na memória imunológica, a imunidade inespecífica (fagócitos, células NK) que é a primeira linha de defesa e os componentes da imunidade humoral, representados pelas imunoglobulinas e complemento (opsonização) (NUCCI & MAIOLINO, 2000).

Como demonstrado no quadro 1, a aspergilose invasiva é uma infecção fúngica que é observada em casos de comprometimento do sistema fagocitário. Essa situação é amplamente observada em pacientes transplantados, visto que

possuem longo período de neutropenia e assim, debilitação das células de maior atuação de fagocitose (NUCCI & MAIOLINO, 2000).

Quadro 1. Relação entre o acometimento dos componentes básicos do sistema de defesa e o agente patológico infeccioso.

Agente infeccioso	Pele e mucosas	Opsonização	Imunidade celular	Fagocitose
Bactérias gram-positivas	+++	+	+	+++
Bactérias gram-negativas	+	+	+	+++
Bactérias encapsuladas	+	+++	+	+
*Candidíase mucocutânea	+	-	+++	+
Candidíase sistêmica	+	-	-	+++
**Aspergilose invasiva	-	-	+	+++
Vírus	+	+	+++	++
Pneumocistose	-	-	+++	-

-: sem predisposição.

+++ : deficiência desse subsistema imunológico predispõe fortemente a infecção indicada.

* Infecção pelo fungo do gênero *Candida*.

* Infecção pelo fungo do gênero *Aspergillus*.

Fonte: NUCCI & MAIOLINO (2000).

A aspergilose é uma infecção fúngica de origem exógena em consequência do sistema imunológico debilitado associado ao ambiente propício a adquirir este tipo de infecção (MASCHMEYER et al., 2007). Essa patologia possui como agente etiológico fungos do gênero *Aspergillus* que são normalmente encontrados na natureza e apresentam como via de contágio a respiratória (SALES, 2009). Dentre os isolados deste gênero em pacientes hospitalizados, a espécie *Aspergillus fumigatus* é a espécie de isolamento mais comum, em torno de 50-60%, seguida da espécie *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus terreus*, cada um com acometimento de 10-15% e em menor frequência *Aspergillus nidulans* e *Aspergillus ustus*, cada espécie com frequência inferior a 2% (MASCHMEYER et al., 2007).

Diante das diversas manifestações dessa patologia, a aspergilose invasiva (AI) apresenta destaque por sua gravidade e possui como três principais grupos de risco: pacientes com doenças hematológicas graves, indivíduos com transplante de órgãos sólidos e um grupo heterogêneo formado por outros pacientes imunossuprimidos, como indivíduos com aids, queimados e neutropênicos (MASCHMEYER et al.,2007; RUPING et al.,2008).

O risco de desenvolvimento de AI em indivíduos com leucemia aguda e síndrome mielodisplásica apresenta-se em torno de 24%, enquanto para pacientes com TMO, aproximadamente 10% (RUPING et al.,2008; MASCHMEYER et al.,2007). Em pacientes com AI sem tratamento a taxa de mortalidade aproxima-se de 100%. Mesmo com apresentação de terapia antifúngica preventiva, a taxa referente a pacientes com leucemia mieloide aguda aproxima-se de 30-40% e pacientes com TMO em torno de 60% (RUPING et al.,2008).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo do trabalho foi desenvolver uma revisão bibliográfica para esclarecimento de aspectos relacionados aos pacientes com transplante de células tronco hematopoiéticas, processo de transplantação com as possíveis complicações, dando ênfase nas infecções fúngicas pelo gênero *Aspergillus*.

2.2 Objetivos específicos

- Esclarecer tipos de transplante de medula óssea, processo de submissão à transplantação e complicações relacionadas ao mesmo;
- Abordar as infecções nosocomiais acometidas em pacientes com transplante de medula óssea com epidemiologia e consequências das infecções nesses pacientes com ênfase nas infecções causadas por fungos do gênero *Aspergillus*;
- Apresentar o tratamento medicamentoso diante da infecção aspergilose invasiva.

3 JUSTIFICATIVA

Diante das possíveis infecções que acometem pacientes hospitalizados, principalmente pacientes com doenças hematológicas e com TMO, a aspergilose invasiva, causada por fungos do gênero *Aspergillus*, apresenta alta taxa de mortalidade. Sendo assim, a detecção precoce da infecção causada por estes fungos pode ser de extrema importância para o tratamento e consequentemente evitar um mal prognóstico do paciente.

Neste contexto, este estudo poderá contribuir com subsídios para maior conhecimento sobre os riscos que a aspergilose invasiva oferece aos pacientes transplantados de células tronco hematopoiéticas, demonstrando a necessidade de cuidados preventivos para as infecções causadas por esses fungos.

4 METODOLOGIA

O estudo constituiu de uma revisão bibliográfica com caráter descritivo e explicativo realizada no período de fevereiro a maio de 2014. Os dados apresentados neste trabalho foram obtidos de livros e produções científicas a partir dos seguintes indexadores: Bireme, LILACS, MEDLINE, Scielo, Google Acadêmico, *Pubmed e Science Direct*.

Os critérios de inclusão foram publicações realizadas entre 2000 e 2014 na língua portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão foram artigos com mais de dez anos de publicação, com raras exceções, ou que não atenderam aos objetivos do estudo.

Os descritores utilizados para identificar os dados obtidos no estudo foram: transplante de medula óssea, *Aspergillus* spp., aspergilose, infecções fúngicas, tratamento de infecções fúngicas.

5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

A medula óssea (MO) é o local onde são produzidos os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. A MO é um tecido hematopoiético localizado nas partes esponjosas dos ossos chatos que dá origem ao sangue. Este tecido possui as são chamadas células progenitoras ou células tronco hematopoiéticas (MORGAN et al., 2005).

O TMO constitui em um processo em que, inicialmente as células da MO do paciente são destruídas, através de altas doses de quimioterapia e radioterapia, assim o sistema imunológico fica incapaz de reconhecer ou destruir o enxerto, ou seja, a MO do doador, processo em que as células doentes serão posteriormente substituídas por células sadias de um doador compatível (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

Quando os tratamentos convencionais não oferecem bom prognóstico para muitos casos de neoplasias hematológicas, surge então a necessidade do TMO. Este procedimento vem se estabelecendo como uma alternativa terapêutica e eficaz nos casos de leucemias e linfomas, além de doenças genéticas e imunológicas (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

5.1.1 Tipos de transplante

As possibilidades de TMO são classificadas como autólogo, singênico e alogênico (BHATI et al., 2006).

No transplante autólogo, o doador é o próprio paciente. O indivíduo recebe altas doses de quimioterapia e após esse processo, as células progenitoras da MO são retiradas e armazenadas. Posteriormente, o paciente é submetido a novas sessões de quimioterapia, e as células progenitoras armazenadas são novamente transfundidas afim de reconstituir a MO (MORGAN et al., 2005).

O transplante singênico acontece entre irmãos gêmeos idênticos que certamente é compatível e contem características iguais, sendo esse transplante considerado um dos mais raros (MORGAN et al., 2005).

O transplante alogênico utiliza células tronco do sangue de outra pessoa selecionada através de testes de compatibilidade (mãe, irmão, irmã, parentes

próximos ou doadores voluntários através do banco de medula óssea ou cordão umbilical) (MORGAN et al., 2005).

5.1.2 Processo de transplante

O processo de transplante ocorre em três fases, pré-transplante compreendido como período no qual o paciente recebe acompanhamento ambulatorial até a internação, TMO propriamente dito, com início a hospitalização integral, acompanhada da quimioterapia e/ou radioterapia, aspiração, processamento e infusão da medula óssea, até a alta hospitalar e o pós-TMO, que ocorre após a alta, sendo dividido em dois momentos, sendo o *imediato*, até 100 dias da infusão da medula, e *tardio*, a partir desse marco (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

5.1.3 Complicações do transplante

A principal complicação do TMO está relacionada com a rejeição do enxerto, denominada doença do enxerto contra o hospedeiro, tendo o reconhecimento das células doadoras contra o organismo e desenvolvimento de resposta imunológica. (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

Em consequência da fragilidade do paciente com TMO, outras complicações estão relacionadas com as infecções nosocomiais. A AI surgiu como uma das principais causas de mortalidade relacionada à infecção entre indivíduos imunocomprometidos, em particular entre os receptores de TMO ou transplantes de órgãos sólidos (MORGAN et al., 2005).

Conforme Morgan et al. (2005), no transplante autólogo o risco de AI tem sido considerado pequeno quando comparado com transplante alogênico. Assim, a maioria dos relatórios descreveram uma incidência de 1% a 2%, ou até menos, embora a maior incidência tem sido relatada em pacientes que recebem enxertos autólogos.

Deste modo, o transplante alogênico tem um maior risco de infecções de fungos oportunistas em comparação aos autólogos. O risco de infecções fúngicas invasivas em TMO alogênico segue uma linha do tempo de acordo com a etapa do processo de transplante. Neutropenia é o principal fator de risco para infecções fúngicas durante o período de transplante (primeiros 30 dias). A terapia

imunossupressora para a doença enxerto é o principal fator de risco no período posterior transplante (BHATI et al., 2006).

Conforme estudo, a incidência global de aspergilose varia de 0,5% após o transplante autólogo, para 3,9% após o transplante alogênico de doador não aparentado. Até o momento, a maioria dos relatórios publicados descreveram uma incidência de 1% a 2%, ou até menos, de AI após o transplante autólogo (MORGAN et al., 2005).

5.2 ASPERGILOSE INVASIVA EM PACIENTES TMO.

Como é observado em indivíduos transplantados, pacientes imunossuprimidos são indivíduos com predisposição a infecções por defeitos permanentes ou transitórios nos mecanismos de defesa antiinfeciosa, principalmente no sistema fagocitário (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

As infecções fúngicas em instituições de assistência à saúde passaram a ter uma grande importância nos últimos anos, devido ao seu aumento progressivo e pelas altas taxas de morbidade e mortalidade (NAKAMURA; CALDEIRA; AVILA. 2013).

5.2.1 Infecções fúngicas por *Aspergillus*

Espécies do gênero *Aspergillus* são cosmopolitas e frequentemente encontrados em ambientes úmidos e “mofados”, bem como em solos férteis com matéria em decomposição. Esses fungos apresentam como forma infectante os constituintes da reprodução assexuada, os conídios, que são veiculados pelo ar. As infecções por *Aspergillus* spp. não possuem predileção por zonas climáticas, sexo, idade e etnia, sendo uma doença de ocorrência universal (OLIVEIRA; NUNES; OLIVEIRA, 2002).

5.2.1.1 Agentes etiológicos

Cerca de 16 a 20 espécies podem infectar o homem causando aspergilose, sendo as mais comuns *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus niger*(ADAM, 2010).

A apresentação macroscópica das colônias de *Aspergillus* cultivadas em placas de ágar podem manifestar-se em uma variedade de cores, como preto, amarelo, verde, branco e marrom. *A. fumigatus* é mais comumente verde com

reverso branco (figura 1A). *A. flavus* possui característica semelhante com coloração verde e reverso branco (figura 1B) e *A. niger* se diferencia por sua colônia possui coloração preta e reverso branco (figura 1C) (MCDONALD, 2001).

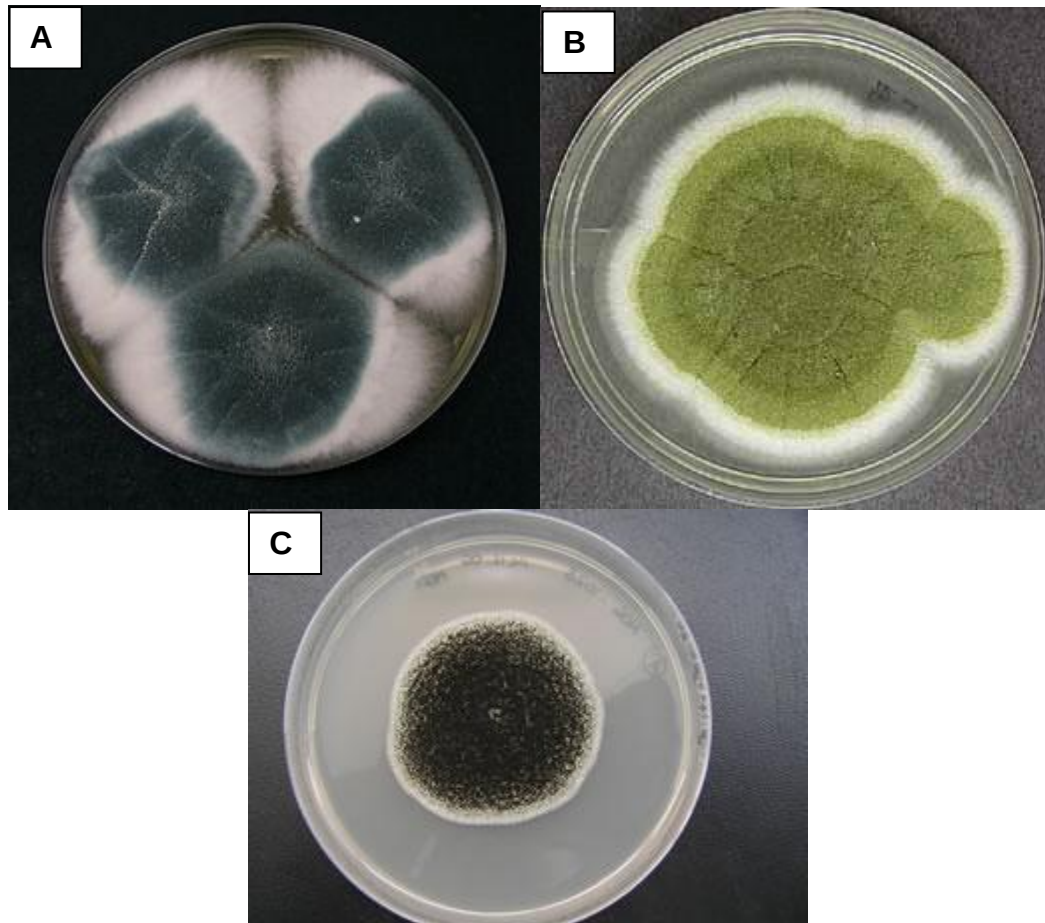


Figura 1. Macroscopia de espécies de *Aspergillus*. A) *A. fumigatus*, B) *A. flavus* e C) *A. niger*. Fonte: MCDONALD (2001).

A morfologia microscópica de *Aspergillus* spp. demonstra a presença de hifas hialinas, conidióforos vesicular numerosos (cabeça aspergilar), fiálides e diversos conídios. A diferenciação das três espécies é feita através da coloração e da disposição dos conídios na cabeça aspergilar: *A. fumigatus* possui conídios em 2/3 da cabeça aspergilar (figura 2A), enquanto *A. flavus* possui conídios em toda a vesícula (figura 2B). A espécie *A. niger* também possui conídios em toda a vesícula aspergilar (figura 2C), no entanto, a coloração dos conídios varia de marrom a preto (VIDATO, 2004; INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, 2014; PATHOGENIC FUNGI DATABASE, 2014).

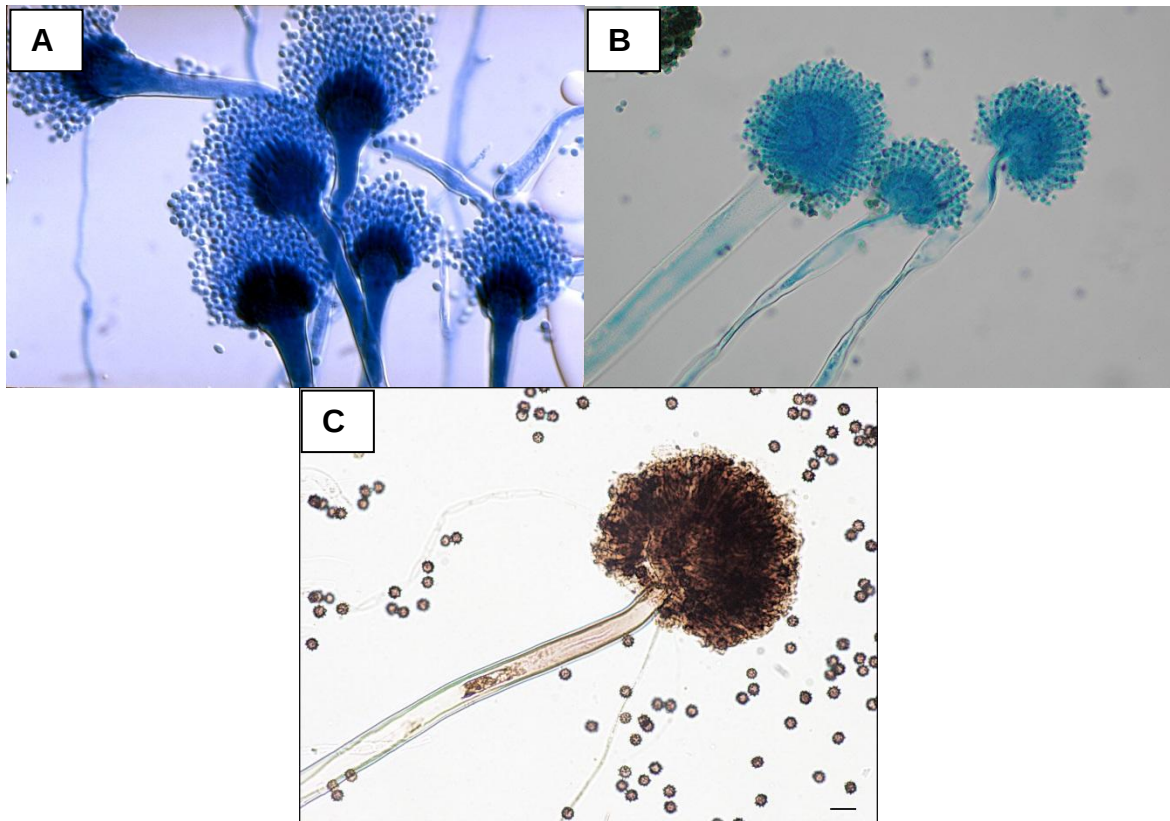


Figura 2. Microscopia das espécies de *Aspergillus*. A) *A. fumigatus*, B) *A. flavus* e C) *A. niger*. Fonte: INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC (2014), PATHOGENIC FUNGI DATABASE (2014).

5.2.1.2 Manifestações clínicas

A aspergilose é considerada uma infecção fúngica oportunista, ou seja, os pacientes portadores de disfunção imunológica são mais suscetíveis que os demais indivíduos, é a mais frequente das doenças pulmonares, representando um grupo de patogênese variável que têm em comum o agente causal o *Aspergillus* (AMORIM, 2004).

Existem diferentes formas anatomo-clínicas de aspergilose, algumas fatais, exigindo um diagnóstico e tratamento prolongados (AMORIM, 2004).

As manifestações clínicas decorrem da patogenicidade do fungo e da resposta imunológica do organismo. A gravidade é variável, podendo manifestar-se como processo alérgico ou até como infecção disseminada. No entanto, a maioria dos pacientes são assintomáticos, como exemplo os transplantados (AMORIM, 2004). As manifestações clínicas, como demonstrado no quadro 2, vão desde reações de hipersensibilidade (aspergilose alérgica) até formas pulmonares e cerebrais (aspergiloma ou bola fúngica) (ADAM, 2010).

Quadro 2. Sumário das manifestações clínicas da aspergilose em pacientes transplantados.

Manifestações clínicas	Características
Aspergilose pulmonar	A forma pulmonar pode manifestar-se como infecção focal, designada por aspergiloma, bola fúngica ou micetoma. O aspergiloma está presente em cavitações pré-existentes, que ocorrem, comumente em pacientes com doenças pulmonares crônicas, em especial na tuberculose em curapor processo aberto, além de sarcoidose, broquiectasia e pneumomicose. Pode ser assintomático ou cursar com hemoptise ou infecção bacteriana secundária. A aspergilose pulmonar invasiva pode ser aguda ou crônica, sendo que a primeira acomete pacientes imunocomprometidos (indivíduos submetidos à terapia anti-neoplásica ou a própria neoplasia, em especial as leucemias) e a segunda, em geral, ocorre em pacientes etilistas, diabéticos, emagrecidos, caracterizando um quadro de imunodepressão leve, cujos aspectos clínicos são febre baixa e hemoptise.
Aspergilose broncopulmonar alérgica	A forma broncopulmonar alérgica, quase que exclusiva dos asmáticos e podendo acometer pacientes com fibrose cística, é decorrente da reação imunológica com formação dos complexos antígeno-anticorpo. Do ponto de vista clínico, as manifestações são variáveis, sendo freqüentes a febre elevada, a obstrução das vias aéreas, a eosinofilia sanguínea e tissular, a elevação da imunoglobulina E. As culturas de escarro podem ser positivas. É uma condição que ocorre mais comumente em pessoas da área rural. A aspergilose pode evoluir para a síndrome de obstrução pulmonar crônica com bronquiectasias e fibrose pulmonar.
Acometimento neurológico	Em pacientes gravemente imunocomprometidos, com doença fúngica disseminada, podem coexistir lesões cerebrais expansivas causadas por <i>Aspergillus</i> sp. Este pode ainda, originar abscessos cerebrais, que é a causa mais comum deste tipo de acometimento em receptores de órgãos sólidos. Meningite e envolvimento da medula são raros.
Olhos	Ceratite pós traumática pelo <i>Aspergillus</i> sp tem sido relatada com alguma frequência na literatura especializada. Com menor frequência, uma endoftalmite pode surgir no contexto de uma infecção generalizada, em transplantados. Pode resultar, ainda, da invasão da órbita, decorrente de uma infecção em seios paranasais.
Outras Manifestações	Incluem otomicose, onicomomicose, endocardite, aneurismas micóticos, a infecção de próteses vasculares, osteomielite, e afecções de órgãos como estômago, fígado, baço e rins.

Fonte: (AMORIM, 2004).

As principais síndromes relacionadas à aspergilose são: (1) doença invasiva, (2) formas pulmonares e (3) extrapulmonares. A doença invasiva refere-se a infecção com acometimento sanguíneo. No que se refere às formas pulmonares há o aspergiloma, a doença brônquica superficial, a alveolite alérgica extrínseca e a doença broncopulmonar alérgica. Entre as manifestações extra-pulmonares pode-se observar a sinusite, a otite, a endoftalmite e a endocardite em valva protética (OLIVEIRA-CARDOSO et al., 2009).

A forma pulmonar da aspergilose é a mais frequente. As formas extrapulmonares geralmente são graves, como no caso do acometimento cerebral, ocular, cutâneo, ósseo e cardiovascular (AMORIM, 2004). A maior gravidade da aspergilose pulmonar ocorre nos casos em que há imunodeficiência, principalmente nos pacientes hospitalizados ou aqueles transplantados, com contagem de granulócitos menor que 500 células/mm³, em uso da terapia imunossupressora, como os glicocorticoides ou agentes citotóxicos e eventualmente nos pacientes portadores da aids, condições que caracterizam o caráter oportunista desta micose (ADAM, 2010).

Os principais sintomas nos casos de aspergilose pulmonar são: tosse em 87% dos casos, hemoptise em 50-80% dos casos, dispneia e emagrecimento em 61% dos casos; fadiga, dor torácica e febre também podem estar presentes. As lesões são predominantemente encontradas nos lobos superiores (AMORIM, 2004).

A API é uma infecção grave, geralmente associada à destruição tecidual, que ocorre em indivíduos imunocomprometidos (SHARMA; CHWOGULE, 2008). Assim, os principais fatores de risco para essa condição são neutropenia prolongada (contagem de granulócitos inferior a 500 células/ μ L por mais de 10 dias) e quimioterapia mieloablativa ou TMO para neoplasias hematológicas (FREITAS et al., 2009).

Deste modo, a frequência de API encontra-se entre 5% e 15% em pacientes submetidos ao TMO e aproxima-se de 70% após 34 dias de neutropenia em indivíduos com qualquer malignidade hematológica (BADDLEY, 2001). Além de frequente, a API nesses pacientes apresenta uma alta taxa de mortalidade, que atinge 94% em alguns estudos (FREITAS et al., 2009). Isso provavelmente se deve, ao menos em parte, à dificuldade de se diagnosticar a doença numa fase precoce e, conseqüentemente, ao atraso para iniciar a terapêutica antifúngica. (OLIVEIRA et al., 2002).

5.2.2 Diagnóstico

Na maioria das vezes, os exames de imagens apresentam alterações que necessitam ser correlacionadas com o quadro clínico e exames laboratoriais (cultura e sorologia). A broncoscopia é o exame inicial mais importante, e a tomografia computadorizada de tórax é útil para avaliar se há falha na progressão da lesão na via aérea (SALES, 2009).

O diagnóstico da aspergilose é de realização mais difícil e complexa por conta da inespecificidade dos sinais e sintomas, pela ocorrência muitas vezes tardia dos infiltrados pulmonares, ou mesmo por conta da dificuldade de estabelecer a diferenciação se o agente fúngico é, naquele momento, patogênico ou mero colonizador. Além disso, o isolamento do fungo no sangue e escarro é raramente demonstrado (AMORIM et al., 2004).

Geralmente chega ao laboratório a amostra clínica (escarro ou sangue) que serão realizados: exame direto e cultura. No exame direto é feito a adição de hidróxido de potássio a amostra clínica para visualização do fungo (a base irá digerir as proteínas para evidenciar esses fungos – clarificar a amostra). Parte da amostra será então semeada em meios de cultura (ágar BHI; ágar batata e meios de rotina sem cicloheximida) que contém nutrientes para o crescimento desses patógenos. Após crescimento, devem ser avaliadas as características morfológicas da colônia e proceder a técnica microcultivo em lâmina que mostrara a estrutura de reprodução assexuada, assim identificando o fungo (SALES, 2009).

Conforme Sales (2009) o diagnóstico é realizado com o isolamento de hifas de *Aspergillus* spp. em tecido ou em material estéril associado a um quadro clínico compatível. Deste modo, é considerado como diagnóstico provável o isolamento de *Aspergillus* spp. em cultura ou material citológico de secreções respiratórias (escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal) associado a um exame radiológico compatível (SALES, 2009).

O quadro radiológico apresenta-se alterado em aproximadamente 78% dos casos. Em radiografia/tomografia computadorizada de tórax, há a presença de infiltrado/consolidação em 43%; lesões cavitárias em 20%; e nódulos múltiplos ou nódulo solitário em 4% (SALES, 2009).

A cultura negativa dos materiais biológicos não exclui o diagnóstico de infecção por *Aspergillus*, dependendo da sintomatologia. Nesses casos, deve-se

considerar um quadro clínico compatível e os resultados das imagens de tomografia computadorizada de tórax, da sorologia e da broncoscopia (SALES, 2009).

Além destes testes, podem ser utilizados detecção de anticorpos ou antígenos através de testes de ELISA, detecção de DNA específico destes fungos pelas técnicas de biologia molecular como a reação em cadeia da polimerase e também a análise do antígeno específico galactomana amplamente utilizado por apresentar positividade antes de alterações pulmonares evidentes (AMORIM et al., 2004).

5.2.3 Tratamento

Em virtude do potencial de progressão da doença, recomenda-se o tratamento precoce nos casos altamente suspeitos, enquanto a avaliação diagnóstica é conduzida. Assim, existem alguns medicamentos para o seu tratamento como voriconazol e anfotericina B (SALES, 2009).

O voriconazol é indicado em AI como fármaco de primeira escolha. A formulação endovenosa é recomendada para pacientes graves e em casos de manifestações incomuns da AI, como osteomielite e endocardite (WALSH et al., 2008).

A anfotericina B lipossomal é considerada como tratamento geralmente alternativo (WALSH et al., 2008). Em caso de hepatopatia ou de outra contraindicação ao uso de voriconazol, as formulações lipídicas da anfotericina são efetivas e menos tóxicas do que a forma convencional (SALES, 2009).

O uso empírico de anfotericina B lipossomal, voriconazol, itraconazol ou caspofungina é recomendado para pacientes de alto risco que apresentam neutropenia prolongada e febre persistente, enquanto a investigação diagnóstica é conduzida. No entanto, o tratamento empírico não é recomendado para pacientes com neutropenia de curto prazo (menos de 10 dias), exceto na presença de achados indicativos de API (quadro 3) (SALES, 2009).

Quadro 3. Sumário das recomendações para tratamento da aspergilose

Forma de apresentação	Tratamento		Observações
	Primeira escolha	Alternativa	
API	Voriconazol: 6mg/kg i.v. 12/12 h, seguida por 4 mg/kg i.v. 12/12 h e 200 mg v.o. 12/12 h	ANBL: 3-5 mg/kg i.v./dia; ANBC: 5 mg/kg i.v./dia; Caspofungina: ataque: 70 mg i.v./dia, seguida de 50 mg i.v./dia; Itraconazol: dose dependente da formulação	
Aspergilose traqueobrônquica	Similar à API	Similar à API	
Crônica: APNC	Similar à API	Similar à API	Como o tratamento é prolongado, prefere-se a administração oral de um triazólico (voriconazol ou itraconazol)
Crônica: Aspergiloma	Ressecção cirúrgica	Itraconazol ou voriconazol, em dose similar à API	
Crônica: APCC Aspergiloma complexo	Itraconazol ou voriconazol	Similar à API	Similar à APNC. A ressecção cirúrgica pode resultar em alta morbidade e mortalidade
ABPA	Itraconazol	Voriconazol: 200 mg v.o. 12/12 h	Associação com corticosteroide
Tratamento empírico para AI	ANBL: 3-5 mg/kg i.v./dia; ANBC: 5 mg/kg i.v./dia; Caspofungina: ataque: 70 mg i.v./dia, seguida de 50 mg i.v./dia; Itraconazol: 200 mg i.v./dia ou 12/12 h; Voriconazol: 6 mg/kg i.v. 12/12 h, seguida por 3 mg/kg i.v. 12/12 h e 200 mg v.o. 12/12 h.	Similar à API	Uso em população de alto risco para AI
Profilaxia para AI	Posaconazol: 200 mg 8/8 h	Itraconazol: 200 mg i.v. 12/12 h/2 dias; a seguir: 200 mg i.v./dia ou 200 mg v.o. 12/12h; Micafungina: 50 mg i.v./dia	Eficaz em neutropênicos; portadores de LMA e síndrome mielodisplásica

API: aspergilose pulmonar invasiva; ANBL: anfotericina B lipossomal; ANBC: anfotericina B complexo lipídico; APNC: aspergilose pulmonar necrotizante crônica; APCC: aspergilose pulmonar cavitária crônica; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; AI: aspergilose invasiva; e LMA: leucemia mieloide aguda.

Fonte: SALES (2009).

O uso de anfotericina em aerossol pode ser benéfico pelo fato de liberar alta concentração do medicamento no sítio da infecção, mas ainda não há padronização (SALES, 2009).

Em casos refratários, o manejo inclui a alteração da via de administração (para intravenosa), monitoramento dos níveis da medicação, alteração da classe do medicamento e/ou a combinação medicamentosa (WALSH et al., 2008).

Em caso de intolerância ou refratariedade, o diagnóstico deverá sempre ser confirmado, e são indicadas as formulações lipídicas da anfotericina, posaconazol ou itraconazol, exceto nos casos de uso prévio de voriconazol, caspofungina ou micafungina (WALSH et al., 2008).

A combinação terapêutica não é rotineiramente recomendada como primeira escolha, mas a recomendação é válida nas situações de intolerância ou refratariedade (WALSH et al., 2008).

A duração do tratamento não apresenta-se definida, mas em geral dura de 6 a 12 semanas, sendo que nos imunodeprimidos deve-se manter o medicamento até que ocorra melhora da imunossupressão (SALES, 2009).

A monitorização da resposta terapêutica inclui a avaliação dos sintomas e sinais, assim como dos aspectos radiológicos, em intervalos regulares. O aumento

progressivo da antigenemia significa mau prognóstico; porém, a normalização da mesma não pode ser utilizada como critério único para cessar o tratamento (SALES, 2009).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o levantamento de dados foi possível observar que o número de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea tem aumentado significativamente e as infecções nosocomiais representam um dos principais obstáculos ao sucesso dos transplantes, visto que o paciente, após o transplante de medula óssea, tem alterações ou mudanças nos sistemas de defesa, que o tornam vulnerável a uma série de infecções fúngicas.

Diante ao exposto, a aspergilose pulmonar é uma infecção frequente em pacientes com TMO, de etiologia fúngica, causada por fungos do gênero *Aspergillus*, tendo como principais espécies *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger*. Essa patologia apresenta-se como uma complicação do processo de transplante geralmente associado com um mau prognóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAM, K. Antifungal activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirsutum*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 46(5): 1739-1745, 2010.
- AMORIM, D. S. et al. Infecções por *Aspergillus* spp: aspectos gerais. **PULMÃO RJ**. 13(2), 2004.
- ANIL KUMAR, M. S. et al. Comparison of four different immunosuppression protocols without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five-year outcomes. **Transpl Immunol**20(1-2): 32-42, 2008.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. Medula óssea. <<http://www.abrale.org.br/pagina/medula-ossea>>. Acesso em 23 de abr. 2014.
- BADDLEY, J. W. et al. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. **Clin Infect Dis**. 32(9):1319-24, 2001.
- BERNAL, T. et al. **Survival of hematological patients after discharge from the intensive care unit: a prospective observational study**. **Crit Care** 17(6): R302, 2013.
- BHATI, Z. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. **Mycopathologia** (2006) 162: 1–15. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830186>>. Acesso em 08 de mai. 2014.
- CORTI, M.; SOLARI, R.; DE CAROLIS, L.; CANGELOSI, D.; ARECHAVALA, A.; NEGRONI, R. *Candida parapsilosis* meningitis in a patient with AIDS. Report of a case and review of the literature. **Rev Iberoam Micol**30(2): 122-124, 2013.
- FORTUN, J.; RUIZ, I.; MARTIN-DAVILA, P. and CUENCA-ESTRELLA, M. Fungal infection in solid organ recipients. **EnfermInfeccMicrobiolClin**30 Suppl 2: 49-56, 2012.
- FREITAS, D. B. A. et al. Surto de aspergilose pulmonar invasiva em enfermaria de transplante de medula óssea: achados tomográficos. **J. bras. pneumol**. 35(9): 931-936, 2009.
- HALEY, R. W, et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US. **hospital. Am J Epidemiol**.121:182-205, 1985.
- INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em 08 de mai. 2014.
- INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC. Disponível em www.inspq.qc.ca, 2014.

- KHOSRAVI, A.D. et al. Study of bacteria isolated from orthopedic implant infections and their antimicrobial susceptibility pattern. **J Microbiol**, v. 4, n. 4, p. 158-163, 2009.
- LUANGASANATIP, N. et al. Long-term survival after intensive care unit discharge in Thailand: a retrospective study. **CritCare** 17(5): R219, 2013.
- MARCONI M. A.; LAKATOS E. M. **Técnicas de Pesquisa**. 5 ed. São Paulo: Atlas, 2004.
- MASCHMEYER, G.; HAAS, A. and CORNELLY, O. A. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. **Drugs** 67(11): 1567-1601, 2007.
- MAVOR, A. L. S. et al. Systemic fungal infections caused by *Candida* species: epidemiology, infection process and virulence attributes. **Curr Drug Targets**. 6;863-74, 2005.
- MITCHELL, A. Host-microbe interactions: fungi. **Curr Opin Microbiol** 9: 331-332, 2006.
- MORGAN, K. A. et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. **Medical Mycology Supplement**. 2005, 43, S49_/S58. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16110792>>. Acesso em 08 de mai. 2014.
- MOTA, Patrícia Caetano. et al. Pulmão e transplante renal. **Rev Port Pneumol**. 2009, v.15, n.6, pp. 1073-1099. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em 18 de mar. 2014.
- NAKAMURA, Helayne Mika; CALDEIRA, Sílvia Maria; AVILA, Marla Andréia Garcia de. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. **Rev. SOBECC**, São Paulo. jul./set. 2013; 18(3): 49-58. Disponível em: <http://itarget.com.br/newclients/sobecc.org.br/2014/pdfs/revisao-de-leitura/Ano18_n3_%20jul_set2013-2.pdf>. Acesso em 10 de mai. 2014.
- NEOFYTOS, D. et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. **Diagn Microbiol Infect Dis** 75(2): 144-149, 2013.
- NEOFYTOS, D. et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. **Transpl Infect Dis** 15(3): 233-242, 2013.
- MCDONALD, M. D. *Aspergillus* colony surfasse and reverse. Disponível em labmed.ucsf.edu/education/residency/fung_morph/fungal_site/subpages, 2001.

- NWEZE, E. I.; OGBONNAYA, U. L. Oral Candida isolates among HIV-infected subjects in Nigeria. **J Microbiol Immunol Infect**44(3): 172-177, 2011.
- NUCCI, M. & MAIOLINO, A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina, Ribeirão Preto**.33: 278-293, 2000.
- OLIVEIRA-CARDOSO, E A. et al. **Qualidade de vida de sobreviventes do transplante de medula óssea (TMO): um estudo prospectivo.** *Psic.: Teor. e Pesq*2009, v.25, n.4, pp. 621-628. ISSN 0102-3772. Disponível em: <<http://www.scielo.com>>. Acesso em 10 de mai. 2014.
- OLIVEIRA, J.M.; NUNES, C.P; OLIVEIRA, P.C. **Aspergilose.** In: Siqueira-Bastista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Pacheco SJB. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
- OLIVEIRA, J.M et al. **Manual de infectologia.** Rio de Janeiro: Revinter, 2002.
- PATHOGENIC FUNGI DATABASE. Disponível em: www.pfdb.net/, 2014.
- PASQUINI, R. **Fundamentos e biologia do transplante de células hematopoéticas.** Ribeirão Preto: Atheneu, 2001.
- PERSON, A. K.; KONTOYIANNIS, D. P. and ALEXANDER, B. D. Fungal infections in transplant and oncology patients. **Infect Dis Clin North Am** 24(2): 439-459, 2010.
- RUHNKE, M. et al. Diagnostis and therapy of Candida infections: joint recommondations of the German speaking mycological society and the. **Paul-Ehrlich-Society for chemotherapy.** v. 54, p. 279-311, 2011.
- RUPING, M. J.; VEHRESCHILD, J. J. and CORNELLY, O. A. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. **Drugs**68(14): 1941-1962, 2008.
- SALES, M. P. U. **Capítulo 5 - Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento.** *Rev. bras. pneumol.*2009, v. 35, n.12, pp. 1238-1244. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v35n12.pdf>>. Acesso em 18 de mar. 2014.
- SHARMA, O. P; CHWOGULE, R. pulmonar aspergillosis. **Eur Respir J.** 12(3):705-15, 2008.
- VIDATO, 2004; INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC, 2014; PATHOGENIC FUNGI DATABASE, 2014.
- WALSH, T. J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis.** 46(3):327-60, 2008.