

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

Aspergilose em pacientes submetidos a transplantes

Ana Raquel de Oliveira Santos

**BELO HORIZONTE
2011**

ANA RAQUEL DE OLIVEIRA SANTOS

Aspergilose em pacientes submetidos a transplantes

Monografia apresentada ao Curso de
Especialização em Microbiologia do Instituto
de Ciências Biológicas da Universidade
Federal de Minas Gerais

Orientador: Prof. Daniel de Assis Santos

Belo Horizonte

2011

Aos meus familiares e amigos que sempre torceram pelo meu sucesso.

Resumo

Nos últimos anos ocorreu um crescimento exponencial no número de transplantes realizados mundialmente. Seu grande limitador é a rejeição, que pode ser mediada por reação celular e/ou humoral. O uso de drogas imunossupressoras tem por objetivo o controle deste fator. Desta forma, os pacientes submetidos a transplantes são um dos principais grupos de imunossuprimidos, e estão sujeitos à infecção por espécies de *Aspergillus*. Estas infecções acometem de 2 a 26% de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e entre um e 15 % dos pacientes que receberam algum órgão sólido. A taxa de mortalidade entre os transplantados com aspergilose invasiva varia entre 74 a 92%, e é estimado que 9,3 a 16,9% de todas as mortes em pacientes no primeiro ano após o transplante é atribuída à aspergilose invasiva. Devido à relevância epidemiologia da aspergilose em pacientes transplantados e principalmente à alta taxa de mortalidade desta doença, e crescente aumento de *Aspergillus* spp. resistentes às medicações disponíveis, faz-se necessário um estudo recente sobre a fisiopatologia da aspergilose, visando destacar os pontos cruciais para o desenvolvimento de ações que previnam o surgimento de novos casos e apontar os melhores métodos diagnósticos e formas de tratamento.

Palavras-chave: *Aspergilose, transplante, Aspergilose invasiva, Aspergillus spp.*

Abstract

In the last years there is been an exponential growth in the number of transplant. The great problem is the rejection, which can occur by cellular and/or humoral response. The use of immunosuppressive drugs aims to control this matter. Thereby, the patients who have been through transplant are a significant group of immunocompromised people and they are more susceptible to be infected by *species of Aspergillus*. Infections by *Aspergillus* occur in 2 to 26% of patients that have been through bone marrow transplant and in 1 to 15% of patients that received any solid organ. The mortality rate in transplanted people caused by invasive aspergillosis varies between 74 and 92% and it is estimated that 9.3 to 16.9% of all deaths in the first year after the transplant are due to invasive aspergillosis. Due to the epidemiological relevance of aspergillosis in transplant patients and mostly to the high mortality rate of this disease and also the increasing number of *Aspergillus* that are resistant to the available drugs, it is necessary an updated research about the aspergillosis' pathophysiology in order to highlight the major points to develop actions that would avoid the emergence of new cases and to point out the best diagnostic methods and treatments.

Key-words: *Aspergillosis, transplant, Invasive aspergillosis, Aspergillus spp.*

Lista de Figuras

FIGURA 1 - Número de transplantes de órgãos realizados no Brasil nos anos de 1995 a 2007.....	12
FIGURA 2 - Evolução dos Transplantes no Brasil nos anos de 2002 a 2004	13
FIGURA 3 - Conidióforo de <i>Aspergillus fumigatus</i>	16
FIGURA 4 - Incidência de Aspergilose em pacientes transplantados relativa ao grupo de 17 artigos selecionados.....	25

Lista de tabelas

TABELA 1 - Número de pacientes aguardando transplante de órgãos em Junho de 2007.....12

TABELA 2 – Número de órgãos captados e transplantes realizados no Brasil nos anos de 2002 a 2005.....14

Lista de Quadros

QUADRO 1 – Doenças causadas por *Aspergillus* spp18

QUADRO 2 – Aspergilose em pacientes submetidos a transplantes com base em 17 estudos publicados de 2002 a 2010.....22

Sumário

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Transplantes no Brasil	10
1.2 O gênero <i>Aspergillus</i>	14
1.3 A aspergilose	16
2 METODOLOGIA	18
3 RESULTADOS.....	20
3.1 Transplante de medula óssea/ células tronco hematogênicas.....	25
3.2 Transplante de pulmão.....	25
3.3 Transplante renal.....	26
3.4 Transplante de fígado.....	26
3.5 Transplante cardíaco.....	27
3.6 Diagnóstico da aspergilose	28
3.7 Tratamento da aspergilose.....	29
3.8 Perspectiva de vacina.....	30
4 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transplantes no Brasil

O primeiro transplante bem sucedido de órgãos no mundo aconteceu em 1954, em Boston (EUA), onde foi transplantado um rim entre dois gêmeos idênticos no Hospital Brigham and Women. Tal transplante foi realizado com base na descoberta dos médicos até então de que em transplante entre gêmeos idênticos não havia o perigo de rejeição, uma vez que o genoma de ambos, receptor e doador, é o mesmo. Porém, somente a partir da década de 80 que os medicamentos imunossupressores tiveram uma evolução considerável e possibilitaram que a prática de transplantes de órgãos e tecidos se tornasse rotineira (BRASIL, 2003).

No Brasil, a realização de transplantes de órgãos começou em 1964 no Rio de Janeiro e atualmente é regulamentada pela Lei 9.434 de quatro de fevereiro de 1997 e pela Lei 10.211 de 23 de março de 2001.

Dados do Ministério da Saúde mostram que o número de transplantes de órgãos realizados em todo o país, com doador falecido, subiu 24,3% no primeiro semestre de 2009, em comparação com o mesmo período de 2008. Entre janeiro e junho de 2009, foram feitos 2099 transplantes de órgãos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010)

Em 2008, no mesmo período, foram realizados 1688 transplantes. Nesse mesmo intervalo, no que se refere a órgãos de doador falecido, houve crescimento nacional no total de transplantes de rim (30,28%) e de fígado (23,17%) (Brasil, 2009). Os dados referentes ao número de transplantes realizados no Brasil entre os anos de 1995 e 2007 estão relacionados na Figura 1, onde estão representados dados do ministério da saúde (DATASUS) e dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO).

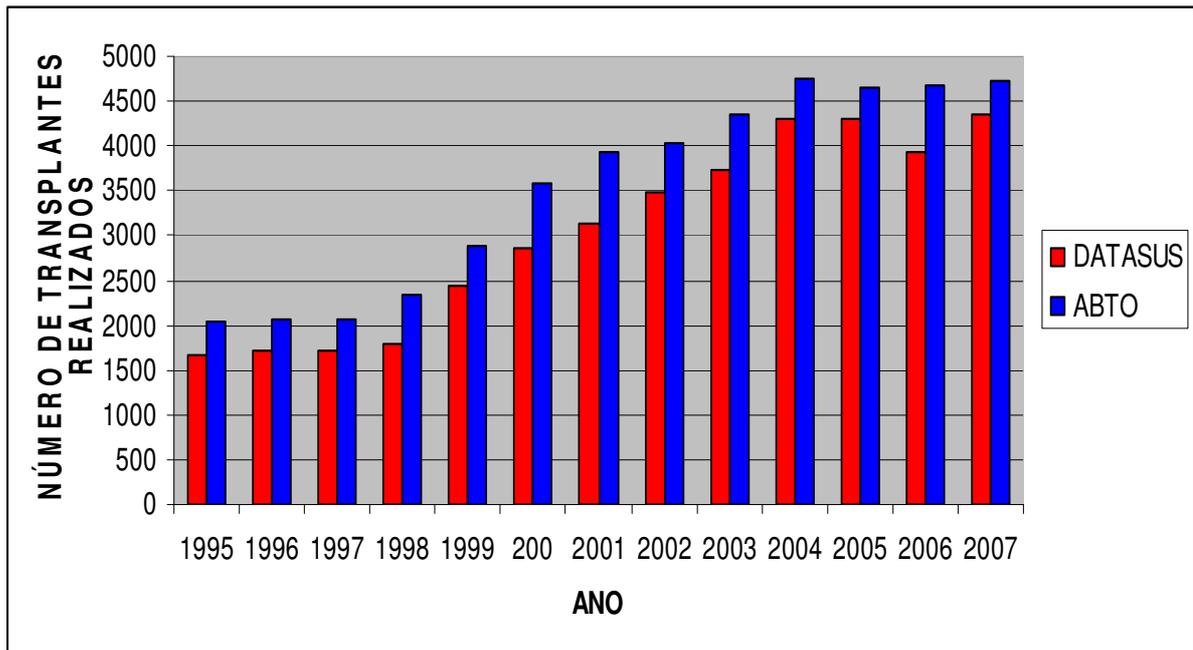


Figura 1 - Número de transplantes de órgãos realizados no Brasil nos anos de 1995 a 2007.

Fonte: Ministério da saúde

Observando os dados do Ministério da saúde, observa-se que nos anos de 2004 a 2007 foram realizados cerca de 4300 transplantes por ano, Representando um crescimento de 253% com relação aos anos de 1995 e 1996, quando a média anual de transplantes era de 1700. Apesar deste aumento, a fila de espera de pacientes que aguardam transplante é grande. Conforme mostrado na tabela 1, em junho de 2007, 69.053 pacientes aguardavam por um transplante de órgão.

Tabela 1: Número de pacientes aguardando transplante de órgãos em Junho de 2007

Lista de Espera - JUNHO DE 2007	
Órgão	Número de pacientes
Coração	332
Fígado	7036
Pâncreas	167
Pulmão	135
Rim	34077
Rim/ Pâncreas	511
Total	69053

Fonte: CGSNT/DAE/SAS/MS

Dados do Ministério da saúde mostraram que no Brasil o número de transplantes de órgãos sólidos é bem maior do que o de medula óssea. Em 2004 foram transplantados 4995 órgãos sólidos, enquanto foram realizados 1197 transplantes de medula óssea (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A figura 2 mostra um comparativo entre o número de órgãos, medula óssea e córnea transplantados nos anos de 2002 a 2004. Pode-se observar que ocorreu aumento em todas as categorias de transplantes ao longo dos anos e que o transplante de córnea foi o mais frequente em todo o período.

A tabela 2 mostra o número de órgão e tecidos captados e o número destes que foi efetivamente transplantado nos anos de 2002 ao primeiro semestre de 2005.

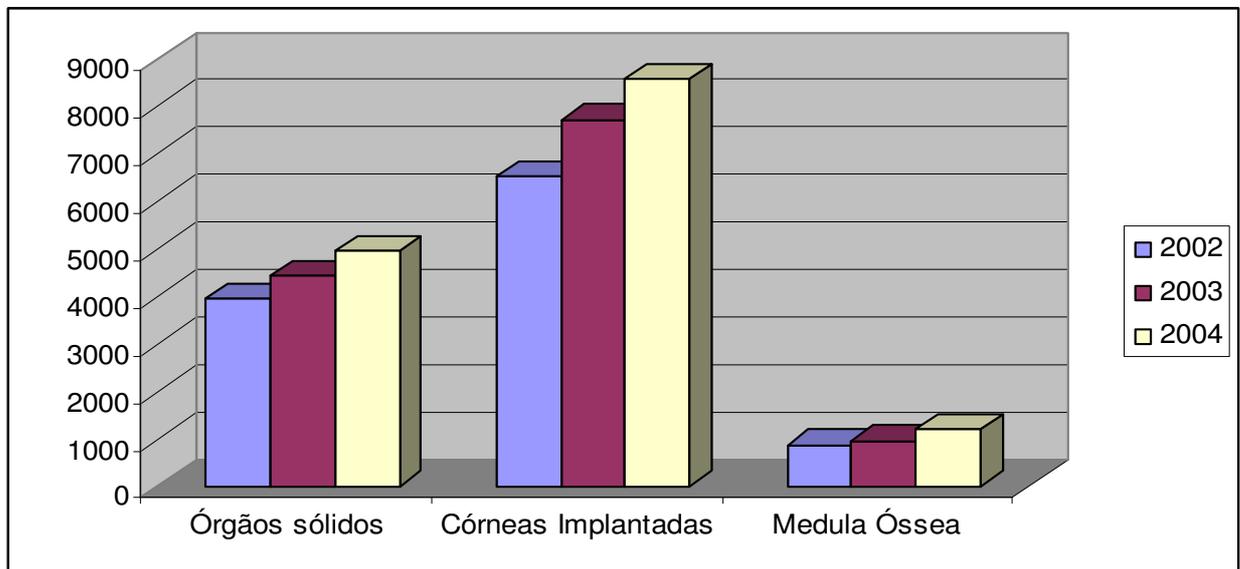


Figura 2 – Evolução dos Transplantes no Brasil nos anos de 2002 a 2004.

Fonte: Ministério da Saúde

O grande limitador de um transplante bem sucedido é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular e/ou humoral do hospedeiro. O uso de drogas imunossupressoras tem por objetivo o controle deste fator. Desta forma, os pacientes submetidos aos transplantes são um dos principais grupos de imunocomprometidos e estão sujeitos à infecção por *Aspergillus* spp..

Tabela 2 – Número de órgãos captados e transplantes realizados no Brasil nos anos de 2002 a 2005.

TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS NO BRASIL				
	2002	2003	2004	2005*
Procedimento	nº	nº	nº	nº
NOTIFICAÇÕES DE MORTE ENCEFÁLICA	4.346	4.771	5.050	
DOADORES EFETIVOS DE ÓRGÃOS	959	1.198	1.417	
NOTIFICAÇÕES DE DOAD SOMENTE DE TECIDOS	4.347	5.175	6.261	4.470
RINS CAPTADOS (DOADOR CADÁVER)	1.501	1.699	2.135	962
RINS IMPLANTADOS (DOADORES CADÁVERES)	1.411	1.615	2.045	939
RINS IMPLANTADOS (DOADORES VIVOS)	1.431	1.462	1.367	755
FÍGADOS CAPTADOS (DOADOR CADÁVER)	551	676	868	436
FÍGADOS IMPLANTADOS (DOADORES CADÁVERES)	525	637	780	454
FÍGADOS IMPLANTADOS (DOADORES VIVOS)	133	168	179	10
CORAÇÕES CAPTADOS	169	206	228	122
CORAÇÕES IMPLANTADOS	153	186	195	118
PULMÕES CAPTADOS	34	40	50	21
PULMÕES IMPLANTADOS (DOADORES CADAVERES)	34	40	48	21
PULMÕES IMPLANTADOS (DOADORES VIVOS)	0	3	5	2
PÂNCREAS CAPTADOS	281	337	348	168
PÂNCREAS IMPLANTADOS	274	325	336	164
CÓRNEAS CAPTADAS	8.421	10.229	12.048	8.139
CÓRNEAS IMPLANTADAS	6.533	7.728	8.588	5.762
TCTH - Medula Óssea	871	972	1.197	613
População Brasileira - IBGE	175.415.401	178.223.516	181.031.632	

* Dados de janeiro a julho de 2005

Fonte: Ministério da Saúde

1.2 O gênero *Aspergillus*

Aspergillus spp. é um gênero constituído de centenas espécies de fungos que são encontrados em diferentes ecossistemas do planeta. O gênero *Aspergillus* pertence ao filo *Ascomycota*, classe *Eurotiomycetes*, ordem *Eurotiales* e família *Trichocomaceae*. O gênero *Aspergillus* foi catalogado pela primeira vez em 1729 pelo padre italiano e biólogo Pietro Antonio Micheli. Ao observar o fungo no microscópio, Micheli lembrou-se da forma de um *aspergillum* (borrifador de água santa), e nomeou a espécie de acordo com o objeto. As espécies de *Aspergillus* são aeróbicas e encontradas em ambientes ricos em oxigênio, crescendo geralmente na superfície do local onde vivem. Atualmente são conhecidas mais de 185 espécies de *Aspergillus*, incluindo 20 agentes patogênicos e outras espécies benéficas usadas para produzir gêneros alimentícios e enzimas industriais. (GALAGAN et al, 2005)

Morfologicamente o gênero *Aspergillus*, pode ser caracterizado pela presença de conidióforos, vesícula (no terminal do conidióforo), fiálides (que podem ser unisseriados ou biseriados) e células da base. Escleródios podem ser encontrados em algumas espécies (*Aspergillus alliaceus*, por exemplo), mas não há escleródios na maioria das espécies (ASAN, 2004).

Devido à complexidade e grande variação morfológica, taxonomia dos fungos pertencentes ao gênero *Aspergillus* e seus teleomorfos deve ser estudada em uma abordagem polifásica, que envolve a análise da macro e micromorfologia, as características de crescimento, os perfis de metabólitos secundários e a análise das sequências do gene da β - tubulina (SAMSON et al, 2006).

A figura 3 apresenta a microscopia de um conidióforo de *Aspergillus fumigatus*.



Figura 3- Conidioforo de *Aspergillus fumigatus*
Fonte: SAMSON et al, 2006

As espécies de *Aspergillus* capazes de crescer a 37° C podem causar infecção em seres humanos, sendo consideradas patógenos oportunistas. Cerca de 40 das 250 espécies de *Aspergillus* foram descritas como patógenos humanos, mas a maioria dos casos está associada a apenas uma espécie: *A. fumigatus*. O sistema respiratório é a porta de entrada normal do fungo no hospedeiro. As manifestações clínicas e a gravidade da infecção refletem o estado imunológico do paciente. A melhor proteção é um eficiente sistema imunológico. A disseminação no organismo indica uma deficiência no sistema imune do hospedeiro. (BENNETT, 2010)

1.3 A aspergilose

A ocorrência de infecção no transplantado está relacionada a dois fatores: o estado de imunossupressão do paciente e a exposição às possíveis fontes de contaminação, em especial aos riscos nosocomiais, desde a instrumentação invasiva até a contaminação hospitalar. Cerca de 80% dos pacientes transplantados têm, pelo menos, um episódio de infecção no primeiro ano após o transplante, com risco maior do que a população em geral de contrair infecção oportunista (Neto, 1995).

As infecções fúngicas que afetam o paciente transplantado renal podem ser consideradas como pertencentes a duas categorias gerais:

a) micoses sistêmicas geograficamente restritas (histoplasmose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose), as quais raramente causam infecção disseminada no transplantado;

b) fungos invasivos oportunistas como *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus neoformans* e *Mucoraceae* spp., que raramente causam doença no hospedeiro normal. Outros tipos de fungos podem, mais raramente, provocar infecções como *Tricosporon* spp., *Fusarium* spp., *Bipolaris* spp..

A aspergilose resulta da aspiração de esporos dentro e fora dos hospitais, particularmente quando há reformas ou construções desses ambientes, podendo haver contaminação nos sistemas de ventilação. *A. fumigatus* e o *A. flavus* são as duas espécies mais comumente encontradas no hospedeiro comprometido. Esses agentes são saprófitas ubíquos no meio ambiente e geralmente são encontrados em materiais orgânicos em decomposição, podendo ser também encontrados em vasos de plantas, espaços cheios de poeira e em condimentos alimentares.

Infecções por *Aspergillus* spp. acometem de 2 a 26% dos pacientes submetidos à transplante de medula óssea e entre 1 e 15 % dos pacientes que receberam algum órgão. Historicamente, a taxa de mortalidade entre os transplantados com aspergilose invasiva varia entre 74 e 92%, e é estimado que 9,3 a 16,9% de todas as mortes em pacientes no primeiro ano após o transplante sejam atribuídas à aspergilose invasiva (SINGH ; PATERSON, 2005).

Uma revisão publicada por Park; Mehrad (2009) apontou a relação entre o sistema imune do hospedeiro e o desenvolvimento da aspergilose. Os hospedeiros hígidos apresentam certo tipo de resposta imune inata onde conídios de *Aspergillus*

são inalados sem o desenvolvimento da doença e sem a geração de imunidade adaptativa nesses organismos. Os autores apresentaram a hipótese de que uma falha nas defesas inatas do hospedeiro, juntamente com a capacidade do microrganismo de se adaptar para sobreviver em ambientes hostis, resulta no conjunto diversificado de doenças humanas causadas por espécies de *Aspergillus*. O quadro 1 apresenta as principais características destas doenças, onde também é mostrada a principal alteração do sistema imune do hospedeiro que pode resultar no desenvolvimento de algum tipo de doença causada por espécies de *Aspergillus*.

Quadro 1– Doenças causadas por *Aspergillus* sp.

Categoria	Exemplos de doenças específicas	Defeito no Sistema de defesa do hospedeiro
Sem doença		Hospedeiro Hígido
Infecção Invasiva	Aspergilose pulmonar invasiva, rinosinusite invasiva, aspergilose brônquica invasiva e aspergilose pulmonar cavitária crônica.	Imunidade celular prejudicada
Colonização	Micetoma Pulmonar preexistente, assintomáticos.	Imunidade das mucosas prejudicada
Hipersensibilidade	Asma, aspergilose broncopulmonar alérgica, sinusite alérgica, e pneumonia por hipersensibilidade.	Imunidade adquirida mal direcionada

Adaptado de Park e Mehrad, 2009

2 METODOLOGIA

No presente estudo, utilizou-se como método de pesquisa uma ferramenta baseada em evidências: a revisão bibliográfica da literatura. Este método foi selecionado por melhor se adequar ao objetivo deste trabalho, já que permite a síntese e análise das evidências disponíveis na literatura, e favorece a aplicação dos resultados de estudos de grande relevância para apresentar avanços e sugerir ações futuras.

Para a construção desta revisão bibliográfica, foram percorridas as seguintes etapas: elaboração de uma pergunta direcionadora do trabalho; seleção de estudos seguindo critérios de inclusão e exclusão definidos; coleta de dados e informações dos artigos selecionados; análise dos resultados dos estudos e discussão dos resultados encontrados.

Foi elaborada a seguinte questão norteadora: Quais os principais características epidemiológicas, de diagnóstico, do tratamento e dos fatores de risco relacionadas à aspergilose em pacientes submetidos a transplantes?

O material para fundamentação teórica foi selecionado mediante consulta às bases de dados de trabalhos científicos como Pubmed, LILACS, Periódicos Capes e SCIELO a partir dos descritores chaves: *Aspergillosis*, *transplant*, *Invasive aspergillosis*, *Aspergillus* sp.. Foram consultados também dados disponíveis no portal do Ministério da Saúde.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: estudos originais, publicados em âmbito internacional e nacional que discutissem e apresentassem dados referentes à aspergilose em pacientes que receberam transplante de algum órgão; publicações entre os anos de 2000 a 2010 e estudos cujos procedimentos metodológicos permitissem a obtenção de dados relativos aos pacientes. Foram excluídas as publicações que não atenderam a estes critérios.

A partir da análise dos artigos, foi construído um pequeno banco de dados em forma de tabela para a análise. Estes dados serviram de base para a elaboração deste estudo.

Para a apresentação dos dados contidos nos artigos incluídos no presente estudo, utilizou-se um instrumento onde foram considerados os seguintes aspectos:

autor; ano e país de publicação; pacientes estudados; tipo de transplante; imunossupressores utilizados; doença de base e antifúngico utilizado como prevenção.

3 RESULTADOS

Esta revisão bibliográfica compreendeu 17 artigos que se adequaram aos critérios de inclusão previamente estabelecidos.

O grupo de estudo é composto por 2459 pacientes, sendo 1540 do sexo masculino e 914 do sexo feminino. Há um predomínio de pacientes submetidos a transplante de Células tronco hematogênicas e Medula óssea (2170 casos ou 88,23%). Tal dado não significa um maior número de transplantes deste tipo realizado, mas sim um maior número de publicações e uma maior incidência da aspergilose neste tipo de transplante. Dados da literatura reportaram de 2 a 26 % de incidência de aspergilose em pacientes que receberam células tronco hematogênicas em contraposição a 1- 15% em pacientes que receberam algum órgão (SINGH; PATERSON, 2005).

Dentre os 4995 órgãos transplantados em 2004, os transplantes de rim somaram 3412 (sendo 2045 de doadores cadáver e 1367 de doadores vivos), representando 68,86% de todos os transplantes de órgãos sólidos realizados. Tais dados mostram uma maior prevalência de transplantes de rim, apesar de que incidência da aspergilose neste tipo de transplante ser a menor relatada (0 -4%) (SINGH; PATERSON, 2005).

Os imunossupressores mais utilizados pelos pacientes foram prednisona, micofenolato mofetil e ciclosporina. O uso de imunossupressor é de grande necessidade para o sucesso no transplante de órgão e tem por objetivo evitar a rejeição do órgão transplantado. Porém o seu uso leva a uma imunossupressão do paciente, tornando-o susceptível às infecções. De acordo como o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, em relação à imunossupressão em pacientes transplantados, a imunossupressão inicial deve ser feita através da combinação de três drogas: ciclosporina, azatioprina e prednisona ou ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona (BRASIL, 2002).

Como prevenção para o surgimento de infecções, alguns pacientes fazem o uso de antifúngicos. Dentre os artigos selecionados, em cinco foi relatado o uso de fluconazol como forma de prevenção de doenças fúngicas. Apesar disso, em todos os casos, os pacientes desenvolveram a aspergilose, o que pode ser um indicativo de resistência.

Quadro 2 – Aspergilose em pacientes submetidos a Transplantes com base em 17 estudos publicados de 2002 a 2010.

Autor/ Ano	País	Tipo de Transplante	Número de Pacientes	Imunossupressores Utilizados	Doença de base	Antifúngicos Utilizados
Ameri et al 2003	Irã	Renal	1 M 0 F 1	Metilprednisolona Ciclosporina	Falência renal	Ni
Ardalã et al 2005	Irã	Renal	1 M 1 F 0	Micofenolato mofetil Prednisona Antiimunoglobulina	Doença renal terminal	Ni
Baddley et al 2010	EUA	Células tronco hematogênicas	415 M 260 F 155	Ni	Ni	Ni
Badiee et al 2010	Irã	Hepático	19 M 13 F 06	Prednisona Micofenolato mofetil Tacrolimus	Ni	Fluconazol
Badiee e Alborzi 2010	Irã	Medula óssea	13 M 7 F 6	Ni	Leucemia Talassemia maior Anemia de Cooley	Fluconazol
Duchini et al 2002	EUA	Hepático	6 M 3 F 3	Ciclosporina Prednisona	Hepatite cirrose	Ni

M: Masculino; F: Feminino; Ni: Não informado
Continua

Continuação

Autor/ Ano	País	Tipo de Transplante	Número de Pacientes	Imunossuppressores Utilizados	Doença de base	Antifúngicos Utilizados
Freitas et al 2009	Brasil	Medula óssea	6 M 3 F 3	Corticóide	Leucemia	Ni
Gaspareto et al 2007	Brasil	Medula óssea	12 M 5 F 7	Corticóide	Doença hematológica	Fluconazol
Jantunen et al 2003	Finlândia	Células tronco hematogênicas	14 M 6 F 8	Ni	Ni	Ni
Neto et al 1995	Brasil	Renal	5 M ni F ni	Ni	Ni	Ni
Marr et al 2002	EUA	Células tronco hematogênicas	1682 M 1013 F 669	Ni	Leucemia Mielóide Crônica	Ni
Muñoz et al 2004	EUA	Cardíaco	254 M 213 F 41	Ciclosporina Azathioprina Micofenolato Tacrolimus	Isquemia Hipertofia	Ni

M: Masculino; F: Feminino; Ni: Não informado
Continua

Conclusão

Autor/ Ano	País	Tipo de Transplante	Número de Pacientes	Imunossuppressores Utilizados	Doença de base	Antifúngicos Utilizados
Oliveira et al 2002	Brasil	Medula óssea	2 M 0 F 2	Prednisona Ciclosporina	Anemia aplástica severa	Fluconazol
Rabagliati et al 2009	Chile	Medula óssea	26 M 14 F 12	Ni	Leucemia	Fluconazol
Sofikerim et al 2004	Turquia	Renal	1 M 1 F 0	Tacrolimus Predinizona Micofenolato	Ni	Ni
Tigen et al 2009	Turquia	Cardíaco	1 M 1 F 0	Ciclosporina Micofenolato mofetil	Cardiomiopatia	Ni
Xavier et al 2008	Brasil	Pulmonar	1 M 0 F 1	Metilprednisolona	Fibrose pulmonar idiopática	Ni
			Total	2459		

M: Masculino; F: Feminino; Ni: Não informado

A partir dos dados dos artigos selecionados disponibilizados na tabela, foi construído um gráfico (ver figura 4), relacionando o número total de casos de aspergilose em cada tipo de transplante realizado.

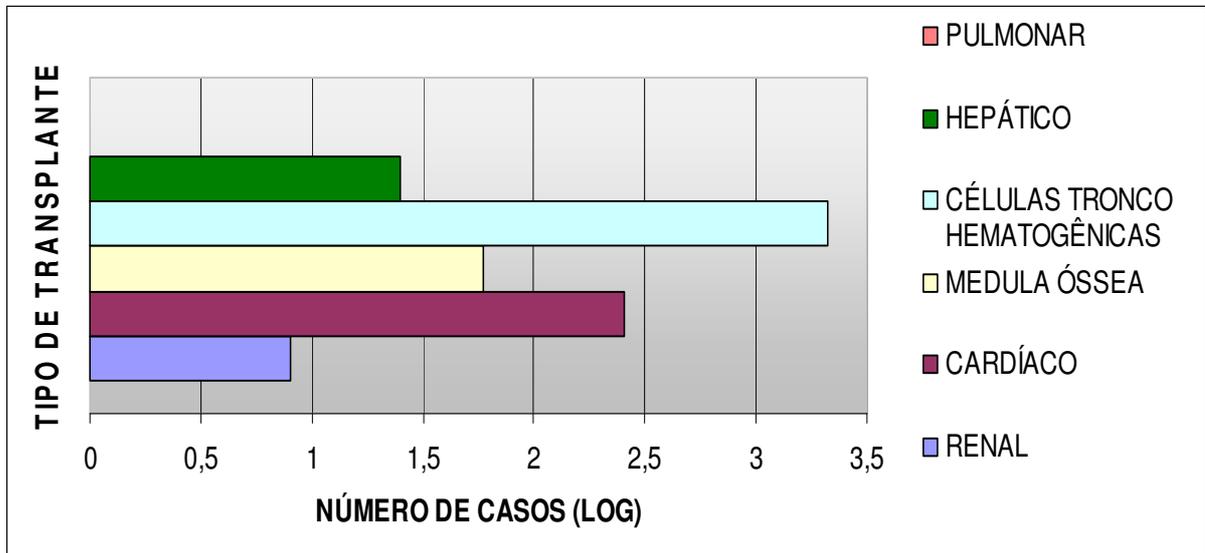


Figura 4 - Incidência de Aspergilose em pacientes transplantados relativa ao grupo de 17 artigos selecionados.

3.1 Transplante de medula óssea/ células tronco hematogênicas.

O transplante de medula óssea é uma alternativa potencial para a cura e tratamento de doenças de fundo hematológico como as leucemias agudas, leucemia mielóide crônica, anemia aplástica e anemia de Fanconi (SINGH; PATERSON, 2005).

Apesar do aumento as taxas de sobrevivência relacionadas a estes procedimentos, a aspergilose invasiva é uma das causas principais de mortalidade e morbidade entre os pacientes com distúrbios hematológicos. A infecção por espécies de *Aspergillus* pode acometer cerca de 15,1% dos pacientes que receberam transplante de células tronco hematogênicas alógenas e 2% dos que receberam células autólogas (BADIEE; ALBORRZI, 2008). Além disso, incidência de aspergilose tem aumentado em receptores deste tipo de transplante, particularmente após a pega do enxerto (MARR et al, 2001).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de aspergilose em pacientes que receberam transplante de medula são: neutropenia, doença do enxerto contra o hospedeiro (trata-se de uma complicação comum em pacientes que receberam medula alógena. Ocorre quando células imunes funcionais da medula óssea transplantada, por meio de uma fisiopatologia complexa que envolve o reconhecimento de antígenos e ação de linfócitos T, atacam células e tecidos do organismo receptor) e infecção por citomegalovírus (BADIEE, 2010; MARR, 2001).

Algumas medidas recentemente adotadas contribuem para a diminuição da incidência da aspergilose: o transplante de enxertos com maior teor de células-tronco e o uso de fatores de crescimento hematopoiético, assim como o transplante de células-tronco periféricas no lugar da medula óssea. Tal medida leva a uma repopulação mais rápida das células hematopoéticas do paciente, reduzindo a ocorrência da doença (NINA et al, 2005).

3.2 Transplante de pulmão

Os pulmões são o sítio mais comum de aspergilose, sendo afetados em cerca de 90% dos pacientes (Jantunen et al, 2003). Entre os receptores de

transplante de pulmão, a incidência da aspergilose é de 3 a 15%, com uma taxa de mortalidade de 52 a 55%.

Os fatores de risco para infecção por *Aspergillus* são os relacionados à doença respiratória de base e o tipo de transplante (mono ou bilateral). Os pacientes que recebem apenas um pulmão apresentam uma maior incidência de Aspergilose invasiva.

Pacientes com fibrose cística possuem uma tendência natural a serem colonizados por *Aspergillus* e, portanto, quando recebem um transplante de pulmão apresentam um risco maior de manifestar a aspergilose (SINGH; PATERSON, 2005).

3.3 Transplante renal

Os avanços na terapia imunossupressora levaram à melhora da sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante renal. Estas terapias têm aumentado o número de doentes em risco de desenvolvimento de complicações infecciosas. As infecções bacterianas são facilmente reconhecidas, e as infecções oportunistas causadas por fungos como o *Aspergillus* spp, representam um problema constante. Infecções fúngicas sistêmicas seguidas ao transplante renal estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade, apesar da sua menor incidência em relação às infecções virais e bacterianas (SOFÜKERÜM et al, 2005).

Geralmente, o transplante renal está associado com a menor incidência de infecção fúngica entre todos os transplantes de órgãos sólidos. As infecções fúngicas correspondem a cerca de 5% de todas as infecções em pacientes receptores de transplante renal. No entanto, infecção por *Aspergillus* apresentam a maior taxa de mortalidade nesta população, chegando a 100% nos casos de aspergilose no sistema nervoso central em grandes centros de transplante de órgãos. (AMERI; BROUMAND, 2003).

3.4 Transplante de fígado

A aspergilose invasiva ocorre em 1 a 8% dos receptores de transplante de fígado e está associada a uma alta taxa de mortalidade. Tal taxa foi descrita variando dentro da faixa de 83 a 88% em 1998 a 1999 e de 40 a 80% em 2002 (BADIEE et al, 2008).

As cirurgias de retransplante de fígado representam cerca de 10% a 15% dos transplantes de fígado realizados e é um importante fator de risco para a aspergilose invasiva. Outros fatores de risco incluem a rejeição (precoce ou tardia), infecções bacterianas, infecções virais (vírus Epstein-Barr, antígeno de superfície da hepatite B, citomegalovírus) e histórico respiratório.

Outros fatores hepáticos predisponentes para infecções fúngicas são o uso extensivo de antibacterianos de amplo espectro, uso de drenos e cateteres por longos períodos, internações prolongadas, permanência em unidades hospitalares de cuidados intensivos, co-infecções, idade avançada, e a necessidade de cirurgia de re-exploração (BADIEE et al, 2008)

3.5 Transplante cardíaco

A aspergilose invasiva é a micose mais comum em receptores de transplante cardíaco, afetando de 1 a 14% destes pacientes. O reconhecimento precoce dessa complicação clínica é difícil e os dados laboratoriais não são específicos nem sensíveis o suficiente. A taxa de mortalidade nessa população varia de 53 a 78% (MUÑOZ et al, 2004).

Os principais fatores de risco para a infecção por *Aspergillus* spp. para pacientes submetidos a transplante cardíaco são: necessidade de reoperação, infecção por citomegalovírus, hemodiálise após o transplante e a existência de um episódio de aspergilose invasiva na instituição onde o transplante foi realizado (SINGH; PATERSON, 2005).

O estudo de Muñoz e colaboradores (2004) mostrou que a administração profilática de itraconazol nesses pacientes é um fator protetor independente para a aspergilose invasiva, sendo capaz de aumentar em um ano a sobrevivência do paciente após a cirurgia.

3.6 Diagnóstico da aspergilose

A sobrevivência destes pacientes depende do diagnóstico precoce e tratamento imediato. O diagnóstico de aspergilose invasiva é difícil tanto por métodos sorológicos como em cultura de secreção pulmonar para detecção de infecção por *Aspergillus*. A sensibilidade e a especificidade são frequentemente inadequadas. Exame de líquido geralmente proporciona um baixo rendimento diagnóstico.

No entanto, o exame de LCR (líquido cefalo-raquidiano) é útil para diagnóstico diferencial de outros patógenos ou de envolvimento do SNC (sistema nervoso central) com células malignas (JANTUNEN et al, 2003)

Um diagnóstico definitivo de aspergilose do SNC exige amostras histopatológicas, que apenas podem ser obtidas por métodos neurocirúrgicos. Estes procedimentos muitas vezes não são aplicáveis, devido à necessidade de procedimentos invasivos para obter amostras e podem desnecessariamente atrasar o início da terapia (JANTUNEN et al, 2003)

A cultura de sangue também não é suficientemente sensível para diagnosticar infecções disseminadas e cultura do lavado broncoalveolar é positiva em apenas 50% dos casos de aspergilose invasiva comprovada na autópsia (BADIEE et al, 2008)

A detecção do antígeno galactomanana, um exoantígeno de *Aspergillus* spp., tem se mostrado um teste útil para o diagnóstico precoce da aspergilose invasiva, com sensibilidade de 94% e especificidade de 98%, apesar de um elevado nível de resultados falso-positivos (~ 10-15%) (BADIEE et al, 2008).

A galactomanana é um polissacarídeo componente da parede celular de espécies de *Aspergillus* que é liberado na circulação durante o crescimento do fungo nos tecidos do hospedeiro. Um estudo desenvolvido por Stynen e colaboradores (1995), analisou a detecção do antígeno em amostras de pacientes com aspergilose invasiva. O teste realizado foi o ensaio imunoenzimático (ELISA), tipo sanduiche, que utilizou um anticorpo monoclonal anti-galactomanana extraído de camundongo. O teste foi capaz de detectar o antígeno galactomanana em concentrações abaixo de 0,5 ng / mL, provando ser uma ferramenta potencial para o diagnóstico precoce da infecção por *Aspergillus* spp..

Testes rápidos e sensíveis de detecção molecular da infecção por *Aspergillus* foram desenvolvidos utilizando-se a PCR (reação em cadeia da polimerase) e PCR em tempo real. Em um estudo conduzido por (Badiee et al, 2008) para avaliar o diagnóstico pela PCR de tempo real da aspergilose em pacientes receptores de medula óssea, apenas dois pacientes que apresentavam possíveis sinais clínicos e uma resposta positiva aos antifúngicos tiveram resultados de PCR negativos, sendo considerados PCR falso-negativos. Neste estudo a sensibilidade e a especificidade do teste, por paciente, foi de 86,6 e 82%, respectivamente enquanto os respectivos valor preditivo e valor preditivo positivo do método foram de 96,5% e 52%. O teste foi baseado em uma comparação da seqüência de genes rRNA 18S de espécies de *Aspergillus* sendo capaz de identificar todas as espécies do gênero. A PCR mostrou-se bastante específica, com uma taxa de sensibilidade 19,4 vezes maior do que a cultura. A PCR em tempo real foi utilizada com sucesso para o diagnóstico de infecções fúngicas que são difíceis de detectar por cultura.

3.7 Tratamento da aspergilose

A terapia para a aspergilose é altamente individualizada e deve ser baseada no local e na extensão da infecção. O sucesso no tratamento depende de três fatores: o diagnóstico precoce, tratamento antifúngico agressivo, e a capacidade de reduzir a terapia imunossupressora .

Com base nas diretrizes de tratamento recente, o voriconazol é o mais recomendado como terapia primária para a aspergilose invasiva, com alternativas incluindo as preparações lipídicas de anfotericina, caspofungina, micafungina, itraconazol, e posaconazol (BADDLEY et al, 2009).

O medicamento mais utilizado para o tratamento da aspergilose invasiva é a anfotericina B. Para a doença na forma invasiva a taxa de mortalidade permanece alta apesar da terapia tradicional com anfotericina B em altas doses, mesmo quando excedem 1 a 1,25 mg / kg / dia . A nefrotoxicidade é o principal limitante de sua eficácia, especialmente quando utilizada concomitantemente a medicamentos nefrotóxicos, como a ciclosporina. Para reduzir a toxicidade e outros efeitos adversos, novos agentes tais como a anfotericina B em complexo lipídico demonstraram eficácia no tratamento da aspergilose (SOFÜKERÜM et al, 2005).

Em um estudo retrospectivo em pacientes que receberam transplante de fígado, a taxa de mortalidade, em 60 dias, foi de 33% em pacientes tratados com anfotericina B em complexos lipídicos, contra a 83% naqueles tratados com anfotericina B desoxicolato (LINDEN, 2003).

A utilização de anfotericina B lipossomal é o principal responsável por esta significativa melhora, pois é possível a administração de uma concentração maior da droga e redução dos efeitos colaterais (WALSH et al, 1998).

A resistência aos antifúngicos triazólicos foi recentemente relatada em amostras de culturas de *Aspergillus fumigatus* isolados de pacientes com aspergilose invasiva. Um estudo conduzido por (Snelders et al, 2008) investigou a prevalência e a disseminação da resistência aos azóis utilizando isolados de *A. fumigatus* de uma coleção de culturas coletados entre 1994 e 2007. A disseminação da resistência foi investigada pela análise de 147 isolados de *A. fumigatus* coletados de 101 pacientes em 28 centros médicos na Holanda e 317 isolados de outros seis países. As amostras foram caracterizadas por métodos fenotípicos e moleculares. Amostras resistentes ao Itraconazol foram encontradas em 32 dos 1.219 pacientes. As linhagens resistentes mostraram também elevadas concentrações inibitórias mínimas de voriconazol, ravuconazol e posaconazol. O mecanismo dominante de resistência foi determinado pelos autores como sendo uma substituição da leucina 98 por uma histidina no gene *cyp51A* (envolvido na síntese de ergosterol), aliada a duas cópias repetidas de uma sequência de 34 pb no promotor do gene (TR/L98H) (SNELDERS et al, 2008).

3.8 Perspectiva de vacina

Em um estudo realizado por Denikus e colaboradores (2005), dez coelhos imunossuprimidos pelo uso de acetato de cortisona, foram inoculados por via endovenosa com conídios de *A. fumigatus*.

O anti-soro de seis destes animais foi utilizado para detectar antígenos pela técnica de immunoblot. Foram detectados 36 antígenos, dos quais oito em mais de um coelho. De todos os antígenos detectados, o denominado "Aspf 16" foi identificado como sendo capaz de induzir proteção contra a aspergilose invasiva em camundongos (Bozza et al, 2002).

Os antígenos de *Aspergillus* encontrados em tal estudo podem ter valor, tanto em testes diagnósticos para diferentes formas de aspergilose, como vacinas para proteção contra a doença invasiva.

4 CONCLUSÕES

Com o crescente aumento de transplantes de órgão realizados mundialmente, e também a maior sobrevivência destes pacientes, aumenta também a população de indivíduos imunossuprimidos, passíveis de contrair aspergilose invasiva. Tal doença, apesar de pouco incidente, apresenta elevadas taxas de mortalidade, e por esta razão são necessárias medidas para sua prevenção, diagnóstico e tratamento.

É necessária atenção especial aos pacientes transplantados de medula óssea, visto que é o tipo de transplante onde a aspergilose invasiva é a mais prevalente.

Com relação ao diagnóstico, os testes baseados na pesquisa de antígeno galactomanana e o teste de PCR se mostraram os mais sensíveis e específicos.

No tratamento da aspergilose, a anfotericina B lipossomal apresenta maior eficácia que a anfotericina B tradicional, além de menor toxicidade, podendo ser administrada em maiores doses, sendo mais bem tolerada pelos pacientes com alguma disfunção hepática. Convém destacar o crescente surgimento de resistência do *A. fumigatus* aos triazólicos, dificultando o tratamento dos pacientes que não podem utilizar a anfotericina B.

Merecem destaque as pesquisas direcionadas ao isolamento de antígenos com potencial para o desenvolvimento de vacinas e novos testes diagnósticos, que no futuro podem contribuir para uma redução na incidência da aspergilose.

REFERÊNCIAS

- AMERI, S. and BROUMAND, B. Aspergillosis following cytomegalovirus disease in a kidney transplant patient **Acta Medica Iranica**, Vol. 41 No. 2 ,2003.
- ASAN A. *Aspergillus*, *Penicillium* and related species reported from Turkey **Mycotaxon** 89, 2004.
- BADIEE, P. and ALBORZI, A. Detection of *Aspergillus* species in bone marrow transplant patients **J Infect Dev Ctries** vol. 4, 2010 .
- BADIEE. P.; ALBORZI A. et. al Study on invasive fungal infections in immunocompromised patients to present a suitable early diagnostic procedure. **Inter J Infec Dis** 13, 2008b.
- BADDLEY, J. MARR, K. ANDES, D. WALSH, T ,J. KAUFFMAN, C A . KONTOYIANNIS, D P. et. al. Patterns of Susceptibility of *Aspergillus* Isolates Recovered from Patients Enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance **Network Journal of Clinical Microbiology**, 2010.
- BENNETT JW. An Overview of the Genus *Aspergillus*. *Aspergillus: Molecular Biology and Genomics*. **Caister Academic Press**, 2010.
- BOZZA, S., R. GAZIANO, G. B, A. BACCI, P. Di F. V. P.K., H. r, and L. Romani.. Vaccination of mice against invasive aspergillosis with recombinant *Aspergillus* proteins and CpG oligodeoxynucleotides as adjuvants. **Microbes Infect.** ,2002
- BRASIL. **Portaria n. 2.616 de 12 de maio de 1998**. Ministério da Saúde. Brasília, 1998.
- BRASIL. **Portaria n. 221 de 01 de abril de 2002**. Ministério da Saúde. Brasília, 2002.
- Brasil. Ministério da saúde. Portal do Ministério da saúde. 2010. **Transplantes 2009** Disponível em:<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/TRANSPLANTES_2009.pdf> 2010
- DENIKUS, N., ORFANIOTOU, F., WULF, G., LEHMANN, P. F., MONOD, M., & REICHARD, U. Fungal antigens expressed during invasive aspergillosis. **Infection and immunity**, 2005
- DUCHINI, A., REDFIELD, D. C., McHUTCHISON, J. G., BRUNSON, M. E., & POCKROS, P. . Aspergillosis in liver transplant recipients: successful treatment and improved survival using a multistep approach. **Southern medical journal**, 2002
- EMERSON. L.G., CAROLINA. A. SOUZA. et al. Angioinvasive Pulmonary Aspergillosis after Allogeneic Bone Marrow Transplantation: Clinical and High-Resolution Computed Tomography Findings in 12 Cases. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**; 2007

ELIF.T, KURSAT.T, TANZU.K., Volkan Korten Concomitant *Aspergillus* and Cytomegalovirus Infection in Heart Transplant: Early Diagnosis is the Key to Successful Treatment **Experimental and Clinical Transplantation**, 2009

FREITAS, Daniela Batista de Almeida et al . Surto de aspergilose pulmonar invasiva em enfermaria de transplante de medula óssea: achados tomográficos. **J. bras. pneumol.**, 2009

GALAGAN, J. E. et al. Sequencing of *Aspergillus nidulans* and comparative analysis with *A. fumigatus* and *A. oryzae*. **Nature n. 438**, 2005.

GASPARETTO, E. L., Souza, C. A., Tazoniero, P., Davaus, T., Escuissato, D. L., & Marchiori, E. Angioinvasive pulmonary aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation: clinical and high-resolution computed tomography findings in 12 cases. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 2007

JANTUNEN, L V., O SALONEN, A.P. et al. Central nervous system aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients **Bone Marrow Transplantation**, 2003.

LINDEN PK. Amphotericin B lipid complex for the treatment of invasive fungal infections. **Expert Opin Pharmacother**, 2003

MAERTENS J, V. J, LAGROU K, Van Eldere J, BOOGAERTS M Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. **Blood 97**, 2001

MARINHO, A. Um estudo sobre as filas para transplantes no Sistema Único de Saúde brasileiro. **Cad. Saúde Púb**, 2006 .

MARR, K. A., Carter, R. A., Boeckh, M., Martin, P., & Corey, L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. **Blood**, 2002

NETO, M. Muglia, V., Batista, M. E. P. N. Pisi, T. M., Saber L.T. S., Ferraz, A. S., Suaid, H. J., Infecção por fungos e Transplante Renal: Análise nos primeiros 500 pacientes transplantados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP **J. Bras. Nefrol.**, 1995.

MUÑOZ, P., Rodríguez, C., Bouza, E., Palomo, J., Yañez, J. F., Domínguez, M. J., & Desco, M.). Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis. **American Journal of Transplantation**, 2004

NICOLE D. F. et al. Fungal Antigens Expressed during Invasive Aspergillosis **infection and immunity**, 2005.

OLIVEIRA, J.S.R. et al . Fungal infections in marrow transplant recipients under antifungal prophylaxis with fluconazole. **Braz J Med Biol Res**, 2002 .

PARK S J, Mehrad B. Innate immunity to *Aspergillus* species. **Clin Microbiol Rev.**, 2009

RABAGLIATI B,R. et al . Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. **Rev. chil. infectol.**, 2009 .

SINGH N. Invasive aspergillosis in organ transplant recipients: new issues in epidemiologic characteristics, diagnosis, and managementISHAM, **Medical Mycology**, 2005,

SINGH N., PATERSON. D.L. *Aspergillus* infections in transplant recipients. **Clin Microbiol Rev** ., 2005

SNELDERS E, HAL, V.D. KUIJPERS J, AJMM, VARGA J, et al. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. **PLoS Med**, 2008.

SOFÜKERÜM, M. Y., ETÜNKAYA, F.G. , et al. Pelvic Aspergillosis in a Renal Transplant Patient **Turk J Med Sci**, 2005.

STACY J. PARK and B.M.I. Immunity to *Aspergillus* Species **Clinical Microbiology Reviews**,2009.

STYNEN, D., A. GORIS, J. SARFATI, and J. P. L. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. **J. Clin. Microbiol**; 1995.

THOMAS et al. Amphotericin B Lipid Complex for Invasive Fungal Infections: Analysis of Safety and Efficacy in 556 Cases **Clinical Infectious Diseases**, 1998.

TIGEN, E., Tigen, K., Karaahmet, T., Odabasi, Z., & Korten, V. Concomitant *Aspergillus* and Cytomegalovirus infection in heart transplant: early diagnosis is the key to successful treatment. **Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation**, 2009

XAVIER, M. O. et al . *Aspergillus niger* causing tracheobronchitis and invasive pulmonary aspergillosis in a lung transplant recipient: case report. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2008 .

WALSH, T. J., Anaissie, E. J., Denning, D. W., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., ... & Patterson, T. F. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, 2008

ZAAS AK, LIAG G, Chien et al. Plasminogen Alleles Influence Susceptibility to Invasive Aspergillosis. **PLoS Genet.**, 2008