

# Curso de Atualização - Micoses

## Capítulo 8 - Infecções fúngicas em imunocomprometidos\*

Chapter 8 - Fungal infections in immunocompromised patients

Rodney Frare e Silva

### Resumo

As complicações pulmonares se constituem na maior causa de morbidade e mortalidade no hospedeiro imunocomprometido, devido à deficiência nos mecanismos básicos de defesa. Independente da causa da imunodepressão, infecções bacterianas, virais e fúngicas são as mais frequentes. Entre as infecções fúngicas, a aspergilose é a mais comum (incidência de 1-9% e mortalidade de 55-92%) nos diferentes tipos de transplantados. Embora a forma pneumônica seja a mais frequente, lesões do sistema nervoso central e sinusite não são raras. O sinal do halo em TC de tórax representa uma área de baixa atenuação em volta do nódulo, revelando edema ou hemorragia. O padrão ouro para o diagnóstico é a identificação do fungo por cultura de escarro, amostras de LBA ou biópsia. Na falta dessa identificação, a detecção de galactomanana, um dos componentes da parede celular de *Aspergillus* sp., tem mostrado sensibilidade e especificidade de 89% e 98%, respectivamente. Anfotericina B, anfotericina B lipossomal, caspofungina e voriconazol têm efeito sobre o fungo, com destaque para esse último. A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, que pode ser fatal, teve sua incidência reduzida pelo uso preventivo de sulfametoxazol/trimetoprima. Dispneia e hipoxemia em pacientes imunodeprimidos indicam a necessidade da pesquisa de fungos. O uso de sulfametoxazol/trimetoprima por 14-21 dias associado com corticosteroides costuma ser eficaz. A candidíase disseminada é outra rara enfermidade fúngica causada por *Candida* spp.

**Descritores:** Pneumonia; Imunossupressão; Pneumopatias fúngicas.

### Abstract

Pulmonary complications are the most common cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients, who lack of the basic mechanisms of cellular defense. Regardless of the cause of the immunodeficiency, the most common complications are infections (bacterial, viral or fungal). Among the fungal infections, aspergillosis is the most common (incidence, 1-9%; mortality, 55-92%) following organ transplant. Although pulmonary involvement is the most common form of aspergillosis, central nervous system involvement and sinusitis are not uncommon. On CT scans, the halo sign represents an area of low attenuation around the nodule, revealing edema or hemorrhage. The gold standard for the diagnosis is the culture identification of the fungus in sputum, BAL fluid or biopsy samples. Failing this identification, the detection of galactomannan, which is one of the fungal wall components, has shown sensitivity and specificity of 89% and 98%, respectively. Amphotericin B, liposomal amphotericin B, caspofungin and, especially, voriconazole are effective against the fungus. Although *Pneumocystis jirovecii* pneumonia can be fatal, the incidence of this disease has decreased due to the prophylactic use of trimethoprim-sulfamethoxazole. In immunocompromised patients presenting with dyspnea and hypoxemia, screening for fungi is indicated. A 14- to 21-day course of trimethoprim-sulfamethoxazole in combination with corticosteroids is usually efficacious. Another rare fungal infection is disseminated candidiasis, which is caused by *Candida* spp.

**Keywords:** Pneumonia; Immunosuppression; Lung diseases, fungal.

### Introdução

As complicações pulmonares se constituem na maior causa de morbidade e mortalidade no hospedeiro imunocomprometido. As múltiplas opções terapêuticas para pacientes portadores de enfermidades malignas – com destaque para os vários regimes de quimioterapia e o crescente uso de órgãos para transplantes ou de transplantes de células hematopoiéticas – assim como o incremento da sobrevida dos pacientes com doenças autoimunes, em conjunto, têm aumentado grandemente o grupo de hospedeiros imunodeprimidos. Tais pacientes têm se caracterizado pela sua suscetibilidade a infecções por organismos de pequena virulência nativa a hospedeiros normais.

\* Trabalho realizado na Universidade Federal do Paraná. Curitiba (PR) Brasil.

Endereço para correspondência: Rodney Frare e Silva. Rua Richard Strauss, 90, CEP 80820-110, Curitiba, PR, Brasil

Tel 55 41 3335-8383. E-mail: rodneyfrare@brturbo.com.br

Recebido para publicação em 4/8/2009. Aprovado, após revisão, em 21/8/2009.

Esses pacientes estão sujeitos a um risco maior para desenvolver infecção devido à deficiência dos mecanismos básicos de defesa. A granulocitopenia, a disfunção celular (principalmente de linfócito T), a deficiência humoral congênita ou adquirida, a esplenectomia e a deficiência mecânica (especialmente pela presença de cateteres) são os principais fatores que interferem na defesa orgânica desses pacientes.

Esses vários tipos de defeitos associam-se com maior frequência a determinados microrganismos no desenvolvimento das infecções. Destacam-se as causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, na falta de defesa humoral; as micobactérias, na queda da defesa celular; e as bactérias gram-negativas, como também *Staphylococcus aureus*, nas granulocitopenias.<sup>(1)</sup>

Em crianças, os defeitos imunológicos representam um grande fator de risco para o comprometimento pulmonar. As síndromes, tais como a imunodeficiência combinada grave e a síndrome de Wiskott-Aldrich, causam alta mortalidade quando essas crianças desenvolvem infecção pulmonar.

Entre os adultos, a imunodepressão é mais comumente vista em pacientes com leucemia, linfoma e AIDS, assim como em pacientes submetidos à terapia imunodepressora, relacionada ou não a transplantes de órgãos ou de medula óssea.

Nas pneumonias dos pacientes submetidos a transplante de órgãos (principalmente de fígado e rins), duas fases se destacam. A primeira é a fase imediata, dentro do 1º mês após o transplante, na qual predominam as pneumonias bacterianas hospitalares. A fase pós-imediata, que vai do 2º ao 6º mês, caracteriza-se por infecções pulmonares causadas por outros agentes, como vírus, fungos, *Pneumocystis jirovecii*, micobactérias e outros.<sup>(1)</sup>

As pneumonias fúngicas têm no *Aspergillus* spp. seu maior agressor, apresentando-se tanto na forma localizada como na forma disseminada.

A incidência de pneumocistose entre esses transplantados varia de 2-4%; essa taxa é decrescente depois do uso profilático da associação sulfametoxazol/trimetoprima.

Nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO), por exemplo, as infecções pulmonares causadas pelos diversos agentes constituem-se na complicação isolada mais comum.<sup>(2)</sup> Estão relacionadas ao estado imuno-

lógico do receptor, de forma que a maioria das pneumonias bacterianas e fúngicas são diagnosticadas no período neutropênico, antes da pega.

Além desse defeito maior, podemos nos deparar com problemas como a destruição de barreiras anatômicas (mucosa respiratória superior) e comprometimento da defesa do tipo reflexo da tosse. Contribui também como elemento importante a ocorrência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), que aumenta o risco de infecção oportunista através de mecanismos não completamente definidos.<sup>(1)</sup>

Entre as causas de pneumonia relacionadas à DECH mais chamativas estão a pneumonia por citomegalovírus e as infecções fúngicas, especialmente aquelas causadas por fungos do gênero *Aspergillus*. A queda da defesa celular, mediada por linfócitos T, e os defeitos no número e na função dos macrófagos seriam responsáveis por essa ocorrência.

Embora os recursos diagnósticos estejam sempre em ascensão e a disponibilidade de novas drogas seja crescente (em especial, os antifúngicos azólicos), a infecção pulmonar se mantém como a forma documentada mais comum de infecção invasiva tecidual em hospedeiros imunocomprometidos.

Entre as infecções fúngicas oportunistas, que principalmente atingem os pulmões, está a aspergilose, cuja incidência é de, respectivamente, 1%, 2%, 7% e 9% em receptores de transplante renal, de fígado, de medula óssea e de pulmão. Essa população tem uma mortalidade média de 55-92%, que representa 10-15% das mortes em todos os transplantados.<sup>(3)</sup>

Em relação aos mecanismos imunes de defesa, evidências apontam para a existência de uma imunidade inata e de outra sofisticada através de um processo evolutivo durante a infecção ou a doença, chamada imunidade adaptativa. Por muitos anos, considerou-se a imunidade mediada por células como a mais efetiva, ficando a imunidade humoral num segundo plano. Entretanto, é aceito, atualmente, que a imunidade mediada por células é a principal forma de defesa, mas alguns tipos de resposta humoral são protetores.

Em geral, a imunidade mediada por células tipo Th1 é usada para a depuração da infecção fúngica, enquanto a imunidade Th2 habitualmente atua na suscetibilidade à infecção.<sup>(4)</sup>

Uma defesa competente da imunidade celular requer um contingente efetivo de linfócitos: T *helper*, T supressor e linfócitos efetores.

Muitas doenças neoplásicas estão associadas a um defeito nesse tipo de defesa, especialmente nos linfomas de Hodgkin, leucemia de células pilosas e leucemia linfocítica crônica. O uso de corticosteroides, tão comum nessas enfermidades, costuma comprometer ainda mais a imunidade celular.

Em termos diagnósticos, vários aspectos devem ser considerados, que se referem ao hospedeiro imunodeprimido de uma forma geral: primeiro, é necessário um protocolo agressivo de investigação etiológica, uma vez que a demora no diagnóstico aumenta o risco de morte; segundo, uma vez identificado um infiltrado pulmonar precocemente, deve-se recorrer à fibrobroncoscopia, que permite a identificação da etiologia infecciosa ou a sua exclusão; e terceiro, o uso precoce da TC de tórax habitualmente demonstra lesões não vistas em radiografia simples do tórax.<sup>(5)</sup>

### ***Pneumonias fúngicas***

As pneumonias causadas por fungos, pela sua incidência e morbidade, são uma das infecções mais graves no paciente imunodeprimido, chegando a ser responsável por 30% das mortes em pacientes submetidos a TMO.<sup>(1)</sup>

Habitualmente, a localização pulmonar é fruto de uma disseminação sistêmica do fungo. O uso em larga escala de antibióticos e os períodos prolongados de granulocitopenia, além da corticoterapia, são fatores extremamente importantes na ocorrência da infecção fúngica. O agente causal mais frequentemente encontrado é do gênero *Aspergillus*. São também identificados outros fungos, como os dos gêneros *Mucor*, *Fusarium*, *Rhizopus*, *Petriellidium*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioídes* e *Candida*.

Clinicamente, as pneumonias fúngicas manifestam-se com quadros febris em pacientes que não respondem à antibioticoterapia. Entretanto, o achado mais significativo é o de uma lesão focal no parênquima pulmonar, vista na radiografia simples e na TC de tórax.

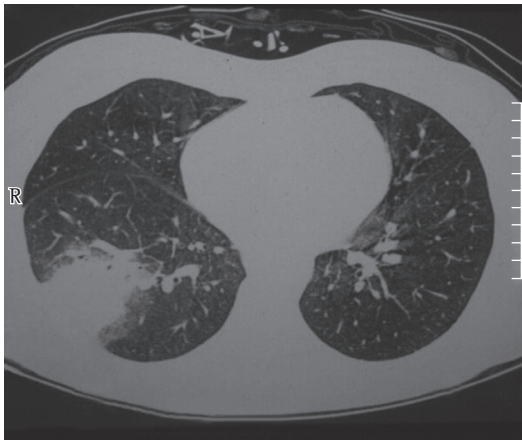
A hemocultura, a cultura de escarro e principalmente a cultura do lavado broncoalveolar constituem-se nos meios de identificação dos fungos. Quando esses métodos não demonstram a presença do agente etiológico, existe a indi-

cação para a realização de aspiração com agulha fina, que permite chegar-se a caracterização do fungo em 50-67% das vezes. O percentual de complicações é de, em média, 15%, especialmente em pacientes com plaquetas em torno de 30.000/mm<sup>3</sup>.<sup>(6)</sup>

### ***Aspergilose***

A aspergilose invasiva é a infecção fúngica mais frequente entre os imunodeprimidos neutropênicos. Ao contrário das infecções bacterianas, por citomegalovírus ou por *P. jirovecii*, nos quais as condutas profiláticas têm reduzido a incidência dessas doenças, a aspergilose invasiva tem apresentado um aumento progressivo do número de casos. Tal incremento tem chegado, em publicações recentes, a 10-15% dos pacientes submetidos a TMO. Na maioria das vezes, a aspergilose é restrita aos pulmões, embora seja bastante significativa a parcela de pacientes que desenvolvem sinusite e infecção do sistema nervoso central. Os sintomas mais frequentes são tosse e dispneia, podendo também haver dor pleurítica ou mesmo hemoptise.

As lesões vistas na radiografia simples de tórax incluem nódulos únicos ou múltiplos, cavidades ou consolidações segmentares ou subsegmentares. Na fase inicial, a imagem mais característica vista em TC é o sinal do halo, uma área de baixa atenuação em volta do nódulo e que representa edema ou hemorragia (Figura 1). O sinal do halo foi descrito em mais de 90% dos pacientes neutropênicos com aspergilose invasiva, quando a TCAR foi realizada na fase inicial da doença. Em estádios mais tardios, a TCAR pode mostrar áreas de sequestro necrótico do tecido pulmonar, que se separa do parênquima que o rodeia, resultando no sinal do crescente aéreo. Infelizmente, a identificação do fungo não costuma passar de 30% dos casos. Existe uma busca constante de exames que possam indicar a presença de *Aspergillus* sp. no paciente imunodeprimido. Um exemplo é a detecção através de ELISA ou galactomanana, um componente da parede celular do fungo que é liberado durante a doença invasiva. Estudos prospectivos têm mostrado sensibilidade e especificidade de 89,7% e 98,0%, respectivamente. Embora novos estudos sejam necessários para definir sua utilidade clínica, existem relatos de que a positividade do teste sorológico antecede o diagnóstico definitivo de aspergilose em até 17 dias.<sup>(7)</sup>



**Figura 1** – Pneumonias fúngicas. Sinal do halo.

O uso de anfotericina B tem sido o padrão para o tratamento. No entanto, o sucesso terapêutico continua baixo. A mortalidade chega a 70-90%. Na vigência de nefrotoxicidade, o uso de formulação lipossomal de anfotericina tem sido proposta. Mais recentemente, surgiu o triazólico voriconazol, que mostrou eficácia superior e menor toxicidade que a anfotericina B.<sup>(8)</sup> Outra opção ainda é o uso de caspofungina, uma equinocandina, da mesma forma reservada para situações especiais. A profilaxia da aspergilose invasiva continua com sucesso reduzido. O uso de anfotericina B i.v. em doses baixas ou em aerossol, bem como o de azólicos, tem sido realizado, mas sem reduzir a incidência e a mortalidade.

O mais importante determinante da sobrevida, no entanto, é a resolução da neutropenia, ou seja, a recuperação medular constitui-se em um fator primordial no combate ao fungo, evitando-se o desenvolvimento de complicações fatais.

### ***Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii****

As pneumonias causadas pelo *P. jirovecii* chegaram a representar 10% das pneumonias em pacientes imunodeprimidos HIV negativos.

Essa incidência caiu vertiginosamente após o uso profilático da associação sulfametoxazol/trimetoprima. O aparecimento dessa forma de pneumonia só tem ocorrido no caso de alergia à sulfa, da não aderência ao tratamento preventivo e, eventualmente, se a infecção antecede à profilaxia.<sup>(9)</sup>

As séries mais antigas (era pré-profilaxia) apontaram, respectivamente, uma incidência de pneumonia por *P. jirovecii* de 4%, 4%, 11% e 33% em receptores de transplante de rim, de coração, de fígado e de coração-pulmão. Na era pós-profilaxia, em um relato da *Cleveland Clinic*, de 1.299 transplantes de órgãos sólidos, apenas 25 casos foram registrados.<sup>(10)</sup> Em pacientes submetidos a TMO, a incidência de 16% foi registrada antes da profilaxia com sulfametoxazol/trimetoprima. Atualmente, essa pneumonia só ocorre em pacientes que descontinuem a profilaxia por má tolerância ou por fenômenos alérgicos.

O quadro clínico e a investigação diagnóstica, bem como a terapêutica, em nada diferem da descrita para pacientes portadores de HIV. A média de tempo para o início do quadro é em torno da 6ª semana após o TMO. As grandes séries apontam a tosse, em geral seca, a dispneia e a febre como os sintomas cardiais, secundados pela astenia e o emagrecimento. Nos exames de imagem, costumam predominar as lesões intersticiais e/ou alveolares e infiltrados assimétricos, sendo relatados também cistos, pneumotórax e derrame pleural. A hipoxemia costuma estar presente, com marcante aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio. O aumento da desidrogenase láctica é comum, mas inespecífico. O achado do *P. jirovecii* no escarro induzido, em amostras de LBA e de LBA associado à biópsia tem sensibilidade de, respectivamente, 35-95%, 79-98% e 94-100%.<sup>(9)</sup>

O tratamento de escolha preconizado é de doses altas de sulfametoxazol/trimetoprima por 14-21 dias. A alternativa para pacientes alérgicos ou intolerantes é o uso de pentamidina i.v. O uso de corticosteroides na fase inicial da doença em pacientes hipoxêmicos, recomendada para portadores do vírus HIV, tem sua indicação incerta entre os pacientes submetidos a TMO.

### ***Infecções por *Candida* spp.***

As manifestações clínicas das infecções fúngicas causadas pelo gênero *Candida* vão desde a infecção da mucosa localizada até a disseminação com o envolvimento de múltiplos órgãos. A resposta imune é determinante para o tipo de infecção que esse fungo acarretará. A queda da imunidade celular costuma estar associada a infecções mais graves, enquanto a disseminação hematogênica pode ocorrer a

partir de anormalidades anatômicas como, por exemplo, nas próteses valvares.

Pacientes neutropênicos podem sofrer invasão sanguínea do fungo via gastrointestinal, como na DECH.

Destacam-se os seguintes fatores de risco para a forma invasiva: a) hemopatias malignas; b) receptores de transplante de órgãos sólidos ou de células tronco hematopoiéticas; e c) pacientes submetidos à quimioterapia.

Entre os pacientes previamente hígidos, mais jovens, porém gravemente enfermos, tais como traumatizados ou grandes queimados, outros fatores de risco associam-se à infecção por cândida, a saber: uso de cateter venoso central, uso de nutrição parenteral total, uso de antibióticos de largo espectro, alto escore em *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*, hemodiálise e procedimento cirúrgico abdominal com perfuração gastrointestinal.<sup>(11,12)</sup>

A apresentação clínica da infecção pela *Candida* sp. pode ocorrer nas seguintes formas:

- Infecção invasiva focal, na qual se destacam endoftalmite, infecção osteoarticular, meningite, endocardite, peritonite, infecção urinária, pneumonia, empiema, mediastinite e pericardite.
- Candidemia e candidíase disseminada, a qual tem sido dividida em quatro grupos, a saber: candidíase relacionada a cateter, candidíase disseminada aguda, candidíase disseminada crônica e candidíase de órgãos profundos. As duas primeiras estão mais associadas a uma candidemia documentada.

A incidência de candidíase invasiva tem uma distribuição bimodal, com picos nos extremos das idades: 75:100.000 em crianças menores de 1 ano e 26:100.000 em adultos maiores de 65 anos.<sup>(12)</sup>

As principais manifestações clínicas incluem: febre não responsiva a antibiótico de largo espectro, especialmente em situação de uso prolongado de cateter e/ou outro fator de risco maior; possibilidade de associação a infecções de múltiplos órgãos; presença de lesões macronodulares na pele ou endoftalmite por cândida; e ocasionalmente choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos.

O tratamento vigente para candidemia disseminada com cultura positiva para *Candida* spp. visa primeiramente à remoção de cateteres,

a exclusão de flebite séptica, endocardite ou abscesso. A espécie prevalente é *Candida albicans*. O paciente estável deve ser tratado com fluconazol por mais 14 dias após o desaparecimento de todos os sinais e sintomas da infecção. Para pacientes instáveis ou em deterioração, com candidemia persistente por mais de 5 dias, considerar o acréscimo de caspofungina ao fluconazol ou à anfotericina B.

Para *C. glabrata*, da mesma forma pode-se usar fluconazol (800 mg/dia) ou caspofungina (50 mg/dia) ou anfotericina B (0,7-1,0 mg/kg/dia). Para *C. krusei*, deve-se aumentar a caspofungina inicial para 70 mg/dia, seguida de 50 mg/dia, ou voriconazol (6 mg/kg cada 12 h, seguida de 3mg/kg cada 12 h).<sup>(12-14)</sup>

## Referências

1. Crawford SW, Meyers J.D. Respiratory diseases in bone marrow transplant patients In: Shelhamer J. Respiratory disease in the immunosuppressed host. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1991. p. 595-623.
2. Krowka MJ, Rosenow EC 3rd, Hoagland HC. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest. 1985;87(2):237-46.
3. Mayaud C, Cadranet J. A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host. Thorax. 2000;55(6):511-7.
4. Blanco JL, Garcia ME. Immune response to fungal infections. Vet Immunol Immunopathol. 2008;125(1-2):47-70.
5. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. Chest. 2004;125(1):260-71.
6. Crawford SW, Hackman RC, Clark JG. Biopsy diagnosis and clinical outcome of persistent focal pulmonary lesions after marrow transplantation. Transplantation. 1989;48(2):266-71.
7. Maertens J, Verhaegen 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. 2001;97(6):1604-10.
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347(6):408-15.
9. Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1992;10(3):267-72.
10. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, Arroliga AC, Avery RK, Truesdell-LaRosa L, et al. Should prophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? Clin Infect Dis. 1999;28(2):240-6.
11. Kirkpatrick CH. Chronic mucocutaneous candidiasis. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(2):197-206.
12. Sobel JD, Vázquez JA. Contemporary diagnosis and management of fungal infections. Newtown, PA: Handbooks in Health Care; 2003.

13. Burke WA. Use of itraconazole in a patient with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(6):1309-10.
14. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38(2):161-89.

### ***Sobre os autores***

---

***Rodney Frare e Silva***

Professor Adjunto de Pneumologia. Universidade Federal do Paraná. Curitiba (PR) Brasil.