

Avaliação de fatores predisponentes a infecções oportunistas por *Aspergillus fumigatus* resistentes a antifúngicos azólicos em paciente atendidos no Hospital de Clínicas- UNICAMP

Guilherme Leite Pigolli*, Franqueline Reichert Lima, Laís Pontes, Luzia Lyra, Angélica Zaninelli Schreiber

Resumo

Aspergillus fumigatus são fungos ubíquos com potencial de causar infecções oportunistas em pacientes imunossuprimidos. Atingem principalmente pacientes com SIDA, DPOC, doenças hematológicas malignas, e outros. Este trabalho selecionou pacientes conhecidamente infectados e/ou colonizados por *Aspergillus fumigatus* para avaliar fatores de risco para o desenvolvimento da resistência aos antifúngicos azólicos, a evolução clínica do paciente e sua doença de base, assim como a correlação entre o tratamento ministrado e as modificações fenotípicas e genotípicas do(s) agente(s) infeccioso(s).

Palavras-chave:

Aspergillus fumigatus, antifúngicos, resistência.

Introdução

Aspergillus fumigatus causam, mais frequentemente, aspergiloma e aspergilose pulmonar invasiva, sendo o tratamento realizado com os antifúngicos azólicos, itraconazol (ITZ), voriconazol (VRZ) e posaconazol (PSZ) ou com o poliênico anfotericina B (AMB). Nas últimas décadas, são crescentes os relatos de cepas resistentes, associados a mutações no gene *cyp51A* (que codifica a enzima alvo de ação dos azólicos), aumentando o tempo de tratamento, custos e a mortalidade dos pacientes acometidos. Nossos objetivos foram analisar fatores que possam ter levado a infecção/colonização por *A. fumigatus* resistente a azólicos, através da coleta retrospectiva de dados no prontuário dos pacientes: doenças de base, uso de antifúngicos, fatores de risco e exposição, métodos diagnósticos e evolução clínica do paciente.

Resultados e Discussão

Para 372 isolados sequenciais de *A. fumigatus* obtidos de 79 pacientes (atendidos entre 1998 e 2015) foram realizados: suscetibilidade aos antifúngicos ITZ, VRZ, PSZ e AMB. Foram encontrados 13 isolados resistentes de 11 pacientes (13,92% dos pacientes portadores de fungos resistentes). Adiciona-se ao projeto, mais 1 paciente cujo isolado pertence a um complexo clonal envolvendo outros 2 pacientes.

Nestes 12 pacientes, as doenças de base mais frequentes foram: Leucemia mieloide crônica (2), SIDA (6), DPOC (3), Hiper IgE (1) e tuberculose (5). Principais fatores de risco foram: fibrose cística, tuberculose com formação de cavernas pulmonares, uso de antifúngico não alvo-específico, não adesão do paciente ao tratamento da doença, dificuldades de diagnóstico laboratorial e atraso no início do tratamento e subestimação de achados clínicos (sintomas, diagnósticos repetitivos). Coinfecções como tuberculose (5 pacientes, dos quais 2 tinham aspergilose pulmonar invasiva e 1 aspergiloma) e pneumonias de repetição podem ter mascarado uma possível infecção fúngica.

Através do sequenciamento do gene da *cyp51A* dos microrganismos resistentes e isolados sequenciais, mais a análise de microssatélites (2AB, 3AB, 4AB, BDA, BDB e BDD) foi possível determinar que três pacientes (2, 4 e 11) foram infectados com isolados, pertencentes a um mesmo Complexo Clonal (Fig.1). Pacientes 11 e 4, estiveram no

hospital ao mesmo tempo, mas nunca na mesma enfermaria. Paciente 4, fumante, com DPOC e enfisema. Internou com exacerbação infecciosa desconhecida, colhido escarro com isolado de fungo resistente, tem alta e após 1 mês retorna com exacerbação infecciosa sem resposta a antibióticos e vai a óbito. Paciente 2 tem leucemia mieloide crônica, recebeu anfotericina B, mas foi a óbito devido a infecção fúngica pulmonar. O paciente 11 é portador da síndrome hiper-IgE. Recebeu itraconazol e foi submetido à lobectomia por aspergiloma e continua até os dias de hoje no serviço.

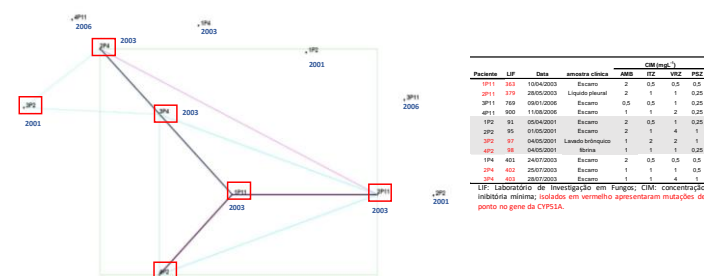


Figura 1: Complexo clonal envolvendo 6 isolados, coletados de 3 pacientes hospitalizados de 2001 a 2006. Análises realizadas no software e-Burst v.3 Imperial College London 2017.

Conclusões

Infecções/colonização por *A. fumigatus* resistentes a azólicos podem ocorrer no ambiente hospitalar. Coinfecções bacterianas, associadas a métodos diagnósticos imprecisos, tratamentos empíricos com antifúngicos, as vezes inadequados (como fluconazol), provavelmente favorecem a seleção de isolados resistentes e sua difusão entre os pacientes.

Agradecimentos

Agradeço especialmente a Angélica Z. Schreiber, por sua orientação e ensino durante o desenvolvimento desse projeto, as doutorandas Franqueline R. Lima e Laís Pontes e a equipe do Laboratório de Investigação em fungos – LIF – FCM- UNICAMP.

Reichert-Lima F, Lyra L, Pontes L, Moretti ML, Pham CD, Lockhart SR, Schreiber AZ. Surveillance for azoles resistance in *Aspergillus* spp. Highlights a high number of Amphotericin B-resistant isolates. *Mycoses*. 2018 Jun.61(6): 360-365.doi:10.1111/myc.12759. Epub 2018 Mar 23.