



Estudo da Incidência de Fungos Isolados de Amostras de Lavado Bronco Alveolar, Biópsia Transbrônquica e de Escarro

Study of the incidence of fungi isolated from samples of bronchoalveolar lavage, transbronchial biopsy and sputum

Thays Gabrielle Lins de Oliveira¹
Idalina Inês Fonsêca Nogueira Cambuim²
Genilda Pereira Mendes³
Cristina Maria de Souza-Motta⁴

1. Graduanda em Ciências Biológicas na Universidade de Pernambuco. Estagiária, Laboratório de Micologia Médica, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

2. Bióloga. Doutora em Biologia de Fungos. Analista em Saúde, Laboratório de Micologia Médica, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

3. Farmacêutica hospitalar. Doutora em Biologia de Fungos. Gerente de Farmácia do Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.

4. Bióloga. Doutora em Ciências Biológicas. Professora Associada da Universidade Federal de Pernambuco e Curadora da Micoteca URM, do Departamento de Micologia da UFPE.

Instituição de realização do trabalho:
Hospital Otávio de Freitas (Laboratório de Micologia), Recife (PE) Brasil.

Recebido em: dezembro de 2015

Aceito em: março de 2016

Correspondência:

Thays Gabrielle Lins de Oliveira.
Rua: Esdras Farias, nº 60, Recife, PE, Brasil.
CEP: 51350-600.
Telefone: 55 81 985566965.
E-mail: thays.gabilins@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Estudar a incidência de fungos isolados de amostras de lavado bronco alveolar, fragmentos de tecido pulmonar e escarro de pacientes assistidos no Hospital Otávio de Freitas. **Materiais e métodos:** Estudo observacional retrospectivo descritivo com análise dos registros de 756 pacientes que realizaram exame direto e culturas de lavado bronco alveolar, fragmentos de tecido pulmonar e/ou escarro no Laboratório de Micologia Médica do Hospital Otávio de Freitas em Recife-PE, no período de março de 2012 a maio de 2015. Foram também analisados os resultados das sorologias para *Aspergillus* realizadas no mesmo período no Laboratório de Imunodiagnóstico de Micoses Sistêmicas do Departamento de Micologia da Universidade Federal de Pernambuco. **Resultados:** Foram isolados 248 (54,14%) *Candida albicans*, 119 (25,98%) *Candida* sp. e 41 (10,04%) espécies *Candida* não *albicans*, 33 (7,21%) *Aspergillus fumigatus*, dois (0,44%) *A. niveus*, um (0,22%) *A. niger*, 3 (0,65%) *A. japonicus*, dois (0,44%) *A. flavus*, duas (0,44%) *Paecilomyces variotii*, um (0,22%) *Rhizomucor* sp. e um (0,22%) *Rhizopus* sp. **Conclusões:** *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* continuam sendo as espécies mais comumente isoladas nas amostras estudadas, entretanto *C. kefyr*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *A. niveus*, *A. japonicus*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizomucor* sp. e *Rhizopus* sp. indicam sua importância como patógenos oportunistas, sendo relatadas pela primeira vez em estudo realizado com pacientes acompanhados neste hospital. Houve comprovação de doença em cinco pacientes que realizaram cultura de fragmento de tecido pulmonar das quais foram isolados *Candida albicans*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizopus* sp. e *Aspergillus fumigatus*.

Palavras-chave: Fungos oportunistas, Lavado bronco alveolar, Fragmentos de tecido pulmonar.

ABSTRACT

Objective: To study the incidence of fungi isolated from samples of bronchoalveolar lavage, lung tissue fragments and sputum of patients from Hospital Otavio de Freitas. **Materials and methods:** Descriptive retrospective observational study with analysis of records of 756 patients who underwent direct examination and cultures of bronchoalveolar lavage, lung tissue fragments and / or sputum in the Medical Mycology Laboratory of Otavio de Freitas Hospital in Recife, from march 2012 to may 2015. Analysis were also done related to the results of serology for *Aspergillus* which were performed in the same period in the Immunodiagnostic Laboratory Systemic Mycoses of Mycology Department of the Federal University of Pernambuco. **Results:** We isolated 248 (54,14%) *Candida albicans*, 119 (25,98%) *Candida* sp. and 41 (10,04%) *Candida* non-*albicans* species, 33 (7,21%) *Aspergillus fumigatus*, dois (0,44%) *A. niveus*, um (0,22%) *A. niger*, 3 (0,65%) *A. japonicus*, dois (0,44%) *A. flavus*, dois (0,44%) *Paecilomyces variotii*, um (0,22%) *Rhizomucor* sp. and um (0,22%) *Rhizopus* sp. **Conclusions:** *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* continue to be the species most commonly isolated in the samples studied, however *C. kefyr*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *A. niveus*, *A. japonicus*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizomucor* sp. and *Rhizopus* sp. indicate their importance as opportunistic pathogens, being first reported in a study of patients regularly observed in this hospital. There was evidence of disease in five patients who underwent lung tissue fragment of culture from which they were isolated *Candida albicans*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizopus* sp. and *Aspergillus fumigatus*.

Keywords: Opportunistic fungi, Bronchoalveolar lavage, Lung tissue fragments.

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas pulmonares é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos.¹ Neste grupo de indivíduos a fragilidade física e o estado imunológico fazem com que a progressão da doença seja mais rápida,² representando para os médicos um grande desafio na prática clínica.³ A história clínica epidemiológica e exames de imagem levam a um diagnóstico presuntivo que orienta o médico para a escolha do espécime clínico a ser solicitado.⁴

As infecções fúngicas invasivas podem ser adquiridas por meio da exposição ambiental ao agente, sendo a via respiratória a principal porta de entrada para uma série de repercussões clínicas provocadas pelos mesmos.⁵

As micoses pulmonares podem ser causadas por fungos leveduriformes, dimórficos ou filamentosos.³ Em pacientes imunocomprometidos, as infecções oportunistas mais prevalentes são candidose, aspergilose, criptococose ou mucormicose.⁶ Vale ressaltar que a deficiência imunológica dos pacientes pode estar relacionada à doença de base ou ao uso de drogas terapêuticas corticosteroides.³

A candidose pulmonar resulta de uma disseminação hematogênica do fungo, que ao colonizarem o pulmão formam múltiplos nódulos.⁷ Já na aspergilose pulmonar, os esporos inalados do meio ambiente sobrepõem às vias de defesa do sistema imune inato e por meio da produção de proteases, penetram a barreira pulmonar e germinam formando hifas nos pulmões. O paciente pode apresentar quadros de obstrução brônquica, inflamação, fibroses, bronquiectasias e trombose com extensas áreas de infarto e necrose tecidual.^{8,9}

Depois da candidose e da aspergilose, a mucormicose é a terceira infecção fúngica invasiva mais comum em pacientes imunocomprometidos.¹⁰ Na mucormicose, as manifestações clínicas, patológicas e radiológicas são bastante semelhantes à aspergilose invasiva,¹¹ sendo uma infecção rara classificada como grave podendo causar a morte por insuficiência respiratória e hemoptises maciças.¹²

Para o monitoramento das vias aéreas inferiores utilizam-se amostras de secreção como escarro e lavado bronco alveolar (LBA), além de fragmentos de tecidos. Com isso, é possível obter uma maior precocidade na identificação do agente, no qual favorecerá a diminuição da morbidade e mortalidade que chega a 70-90% dos casos.¹³

Muitas vezes, o aspecto clínico das doenças pulmonares é bastante semelhante para

os diferentes agentes etiológicos.¹⁴ A importância da elaboração de procedimentos padrões, como a rotina da pesquisa e cultura para fungos em distintas amostras, com objetivo de realizar diagnóstico etiológico diferencial das doenças, como também a correta e rápida administração terapêutica medicamentosa, favorecem estes pacientes que apresentam um sistema imune desequilibrado, no qual fungos de baixa virulência podem desencadear quadros clínicos bastante graves.¹³

Este trabalho teve como objetivo estudar a incidência de fungos isolados de amostras de LBA, fragmentos de tecido pulmonar e de escarro dos pacientes assistidos no Hospital Otávio de Freitas. Determinar o perfil sócio demográfico dos pacientes com infecção pulmonar por fungos; verificar a ocorrência de fungos emergentes; verificar se houve ocorrência de mais de um agente etiológico na mesma amostra clínica; verificar se houve diferença entre os resultados de diferentes amostras de um mesmo paciente; verificar em qual amostra clínica houve maior incidência de casos; observar se das amostras em que foi isolado *Aspergillus* foi solicitado também sorologia para *Aspergillus*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo descritivo com análise dos registros de 756 pacientes que realizaram exame direto e cultura de LBA, fragmentos de tecido pulmonar e/ou escarro realizadas no Laboratório de Micologia Médica do Hospital Otávio de Freitas em Tejió, Recife-PE, no período de março de 2012 a maio de 2015.

No mesmo período foram analisados os resultados das sorologias para *Aspergillus* realizadas no Laboratório de Imunodiagnóstico de Micoses Sistêmicas do Departamento de Micologia da Universidade Federal de Pernambuco, sendo antígenos de *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger* preparados utilizando meio a base de peptona e dextrose, segundo Lacaz et al.¹⁵

Para o levantamento das amostras, foi considerado diagnóstico fúngico a presença de um ou mais agentes nas amostras clínicas associada à presença de estruturas fúngicas ao exame direto.

Coletas das amostras clínicas

A coleta das amostras de LBA e os fragmentos de tecido pulmonar foram realizadas por profissionais específicos da área de saúde; para coleta do escarro, foram dadas orientações para que o mesmo fosse considerado amostra

viável. O material foi enviado ao Laboratório de Micologia em recipiente esterilizado juntamente com a requisição devidamente preenchida pelo médico solicitante.

As amostras de escarros eram manipuladas imediatamente após o seu recebimento e quando havia crescimento de fungo em cultura, esta era repetida em três momentos com intervalo de três dias entre elas.

Exame direto

Para o exame direto foram preparadas lâminas do espécime clínico a fresco e clarificadas com hidróxido de potássio (KOH) a 20%

Cultura

Foi realizado em meio Ágar Sabouraud acrescido de extrato de levedura e clorafenicol, incubadas a 37°C para o desenvolvimento do agente.

Identificação de leveduras

As leveduras foram identificadas através do painel API20C AUX (bioMerieux), e/ou pelo Vitek® 2 (Automated instrument for ID/AST testing - bioMerieux), bem como do meio presuntivo CHROMagar *Candida*® (Probac do Brasil, São Paulo).

Identificação de fungos filamentosos

As culturas mantidas em ágar Sabouraud a 37°C foram inoculadas em meios específicos para indução de esporulação de

acordo com o grupo de fungo. Foram observadas as características macroscópicas e microscópicas e quando necessário foi utilizado o método de cultura em lâmina segundo Riddell.¹⁶ Para identificação utilizou-se os critérios adotados por: Domsch et al.;¹⁷ Klich e Pitt;¹⁸ Samson,¹⁹ Rapper e Fennell.²⁰

Os resultados das variáveis qualitativas foram expressos por suas frequências absolutas e relativas, e as variáveis quantitativas por médias e desvios padrão. O estudo foi submetido à plataforma Brasil e aprovado sob o número do parecer 1.185.020 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Otávio de Freitas sendo conduzido conforme preceitos éticos estabelecidos pela Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram coletados os dados de 756 pacientes, sendo 474 (62,7%) do gênero masculino e 282 (37,3%) do feminino. As idades variaram entre 12 e 97 anos, com uma média de 52,4 (DP ±16,16).

O tipo de ocupação/profissão foi informado apenas por 250 pacientes no momento do atendimento, destes 38 (15,2%) eram aposentados, 33 (13,2%) agricultores, 27 (10,8%) do lar, 15 (6%) estudantes, 11 (4,4%) de cada desempregados e pedreiros, oito (3,2%) serviços gerais e 107 (42,8%) ocupações diversas com menos de 3% cada.

O atendimento ocorreu em 13 setores, sendo a mais solicitada os pacientes atendidos no ambulatório com 349 (46,2%) solicitações, seguido da pneumologia com 278 (36,8%) (Tabela 1).

Tabela 1- Setor de origem dos pacientes durante o atendimento

SETOR	n (%)
Ambulatório	349 (46,2%)
Pneumologia	278 (36,8%)
Clínica Médica Masculina	26 (3,4%)
Tisiologia	24 (3,2%)
Clínica Médica Feminina	22 (2,9%)
Emergência	22 (2,9%)
Corredor Norte (Emergência)	17 (2,2%)
UTI Adulto	9 (1,2%)
Área Vermelha (Emergência)	4 (0,5%)
Urologia	2 (0,3%)
Área Azul (Emergência)	1 (0,24%)
Pediatria	1 (0,24%)
Triagem (Emergência)	1 (0,24%)
Total	756 (100%)

As informações quanto ao tipo de amostra clínica e quantidade de culturas

analisadas dos 756 pacientes estão inseridas na tabela 2.

Tabela 2. Tipo de amostra clínica e quantidade de culturas analisadas dos 756 pacientes assistidos no Hospital Otávio de Freitas.

TIPO DE AMOSTRA	PACIENTES (n)	CULTURAS (n)
LBA*	510	510
LBA + Escarro	23	46
LBA + Escarro + Sorologia	1	2
LBA + Fragmento de tecido pulmonar	7	14
LBA + Sorologia	3	3
LBA + Fragmento de tecido pulmonar + Sorologia	1	2
Escarro	181	181
Escarro + Sorologia	13	13
Fragmento de tecido pulmonar	8	8
Sorologia	9	0
TOTAL	756	779

*LBA = Lavado bronco alveolar

Das amostras de 756 pacientes foram realizados 779 exames diretos e culturas, destas em 344 não houve desenvolvimento de cultura, entretanto de 435 amostras houve desenvolvimento 458 fungos.

A pesquisa direta foi realizada entre lamina e lamínula adicionado de uma gota de hidróxido de potássio a 20%. Entre as 435 amostras positivas, foram observadas estruturas como: células de leveduras hialinas isoladas, blastosporadas, pseudomicélios, hifas verdadeiras, filamentos micelianos hialinos septados, ramificados, filamentos micelianos hialinos septados espessos, alguns apresentando dicotomia.

Foram isolados 248 (54,14%) *Candida albicans*, 119 (25,98%) *Candida sp.*, 25 (5,46%) *C. tropicalis*, nove (1,96%) *C. parapsilosis*,

quatro (0,87%) *C. glabrata*, uma (0,22%) *C. dubliniensis*, uma (0,22%) *C. kefyr*, uma (0,22%) *C. krusei*, 33 (7,21%) *Aspergillus fumigatus*, cinco (1,09%) *Aspergillus sp.*, três (0,65%) *A. japonicus*, dois (0,44%) *A. flavus*, um (0,22%) *A. niger*, dois (0,44%) *A. niveus*, dois (0,44%) *Paecilomyces variotii*, um (0,22%) *Rhizopus sp.* e um (0,22%) *Rhizomucor sp.*

Em 126 culturas não foi possível identificar a espécie por apresentar um número elevado de bactérias na amostra, ou mesmo por estar associado a outro fungo, dificultando a purificação das mesmas.

A amostra clínica com maior incidência de casos foi LBA com 260 culturas obtidas. A distribuição dos fungos isolados por tipo de amostra clínica está inserida na tabela 3 e 4.

Tabela 3- Distribuição das leveduras isoladas das amostras de lavado bronco alveolar, fragmento de tecido pulmonar e de escarro.

LEVEDURAS	TIPO DE AMOSTRAS	n
<i>Candida albicans</i>	LBA*	124
	Escarro	122
	Fragmento de tecido pulmonar	2
<i>Candida sp.</i>	LBA	83
	Escarro	36
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Candida tropicalis</i>	LBA	14
	Escarro	11
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Candida glabrata</i>	LBA	3
	Escarro	1
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Candida parapsilosis</i>	LBA	5
	Escarro	4
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Candida dubliniensis</i>	LBA	1
	Escarro	0
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Candida kefyr</i>	LBA	1
	Escarro	0
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Candida krusei</i>	LBA	1
	Escarro	0
	Fragmento de tecido pulmonar	0
TOTAL		408

*LBA = Lavado bronco alveolar

Tabela 4 - Distribuição dos fungos filamentosos isolados das amostras de lavado bronco alveolar, fragmento de tecido pulmonar e de escarro.

FUNGOS FILAMENTOSOS	TIPO DE AMOSTRAS	n
<i>Aspergillus fumigatus</i>	LBA*	21
	Escarro	11
	Fragmento de tecido pulmonar	1
<i>Aspergillus</i> sp.	LBA	2
	Escarro	3
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Aspergillus japonicus</i>	LBA	1
	Escarro	2
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Aspergillus flavus</i>	LBA	1
	Escarro	1
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Aspergillus niger</i>	LBA	0
	Escarro	1
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Aspergillus niveus</i>	LBA	1
	Escarro	1
	Fragmento de tecido pulmonar	0
<i>Paecilomyces variotii</i>	LBA	1
	Escarro	0
	Fragmento de tecido pulmonar	1
<i>Rhizopus</i> sp.	LBA	0
	Escarro	0
	Fragmento de tecido pulmonar	1
<i>Rhizomucor</i> sp.	LBA	1
	Escarro	0
	Fragmento de tecido pulmonar	0
TOTAL		50

*LBA = Lavado bronco alveolar

Houve associação de duas espécies na mesma amostra em 23 casos, sendo 17 escarros e seis LBA. *Aspergillus fumigatus* com *Candida*

albicans foi o mais isolado em três amostras de escarro e três de LBA (Figura 1).

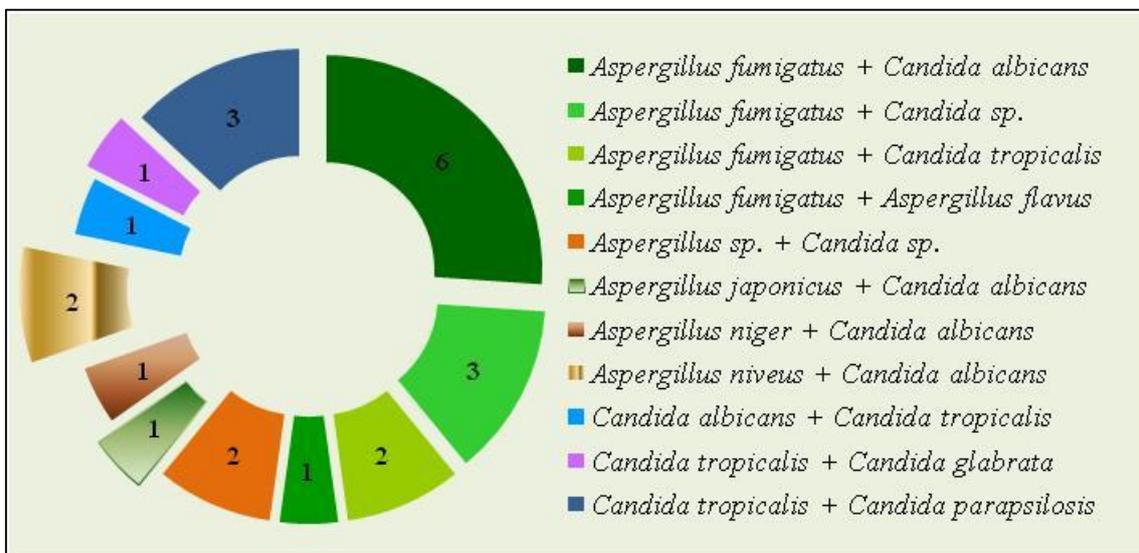


Figura 1- Associação de duas espécies de fungos na mesma amostra, isolados em meio ágar Sabouraud a 37°C por até cinco dias.

Das diferentes amostras clínicas de um mesmo paciente, tais como LBA e escarro, LBA e fragmento do tecido pulmonar, escarro e fragmento do tecido pulmonar houve o desenvolvimento do mesmo agente etiológico.

Dos 43 pacientes em que foi isolado *Aspergillus* em cultura, apenas sete realizaram

sorologia, e em cinco foi confirmada aspergilose através da imunodifusão dupla com a titulação variando de 1:4 à 1:256.

O tratamento foi realizado em 44 diante de 756 pacientes e entre os antifúngicos utilizados, o itraconazol foi o mais eleito, seguido do fluconazol (Tabela 5).

Tabela 5 - Perfil dos 44 pacientes tratados no Hospital Otávio de Freitas

n	ASP. CLÍNICO	ED	CULTURA	SOROLOGIA	TRATAMENTO
1	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	NEGATIVO	FCZ
2	N/I	POSITIVO	<i>C. tropicalis</i>	N/R	FCZ
3	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ
4	DPOC	POSITIVO	<i>C. tropicalis</i>	N/R	FCZ
5	HIV POSITIVO	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ
6	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ
7	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>Candida sp.</i>	N/R	FCZ
8	HIV POSITIVO	POSITIVO	<i>C. glabrata</i>	N/R	FCZ
9	BRONQUIECTASIA	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ
10	HIV POSITIVO	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ
11	HIV POSITIVO	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ
12	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	ITZ
13	ABSCESO PULMONAR	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	ITZ
14	DPOC	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	ITZ
15	HISTÓRICO DE BOLA FÚNGICA	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	ITZ
16	PNEUMONIA	POSITIVO	<i>Candida sp.</i>	N/R	ITZ
17	ASMA GRAVE	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	POSITIVO	ITZ
18	PNEUMONIA	POSITIVO	<i>Candida sp.</i>	N/R	ITZ

Continua

19	NÃO INFORMADO	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	Continuação AmB
20	CARCINOMA PLEURAL	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	CASPOFUNGINA
21	ABCESSO PULMONAR	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	MICAFUNGINA
22	NEOPLASIA PULMONAR	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	NISTATINA
23	HIV POSITIVO	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ + AmB
24	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	ITZ + AmB
25	CETOACIDOSE DIABÉTICA	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	MYCAMINE + AmB
26	HIV POSITIVO	POSITIVO	<i>C. albicans</i>	N/R	FCZ + MICAFUNGINA
27	NÃO INFORMADO	POSITIVO	<i>Candida sp.</i>	N/R	FCZ + MICAFUNGINA
28	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>Aspergillus sp.</i>	POSITIVA	ITZ
29	DPOC	POSITIVO	<i>A. japonicus</i>	N/R	ITZ
30	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	ITZ
31	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	ITZ
32	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	ITZ
33	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	ITZ
34	BRONQUIECTASIA	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	POSITIVO	ITZ
35	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	ITZ
36	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	ITZ
37	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	ITZ
38	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus + Candida sp.</i>	N/R	ITZ
39	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus + C. albicans</i>	N/R	ITZ
40	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus + C. albicans</i>	N/R	AmB
41	HIV POSITIVO	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	FCZ
42	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. niveus + C. albicans</i>	N/R	FCZ + ITZ
43	BRONQUIECTASIA	POSITIVO	<i>A. japonicus</i>	N/R	LOBECTOMIA PULMONAR
44	TUBERCULOSE	POSITIVO	<i>A. fumigatus</i>	N/R	LOBECTOMIA PULMONAR

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; AmB: Anfotericina B; N/R: Não realizado; ED: Exame direto; N/I: Não informado; ITZ: Itraconazol; FCZ: Fluconazol

DISCUSSÃO

Neste estudo as idades variaram entre 12 e 97 anos com uma média de 52,4 anos. Já no estudo realizado por Souza¹ com fungos isolados de LBA, fragmentos de tecido pulmonar, escarro e autópsias, as idades variaram entre 10 e 68 anos, obtendo uma média de 40 anos. Nossos pacientes apresentam maior faixa etária o que implica uma vulnerabilidade a infecções por vários agentes.

C. albicans foi isolada de 122 (70,1%) amostras de escarro. Ferreira et al.,²¹ observaram do total

de 1.188 amostras de escarro, *C. albicans* prevaleceu em 58,8% das amostras.

Segundo Ruiz e Zaitz,²² o aumento significativo das espécies de *Candida* isoladas em materiais biológicos como escarro e LBA consistem num dilema enfrentado pelos profissionais de saúde devido às dificuldades encontradas na sua interpretação. Embora *C. albicans* permaneça como a mais citada nestas amostras, outras espécies não *albicans* ainda são incomuns na literatura.

Neste estudo 545 pacientes realizaram broncoscopia, destes em 26 foi identificado

Aspergillus no LBA. Destes pacientes, 10 apresentavam tuberculose, três eram HIV positivos, um tinha Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), um apresentava pneumonia, um apresentava bronquiectasia e um era portador de diabetes mellitus, três prontuários não foram encontrados e seis pacientes não retornaram ao ambulatório.

Das amostras em que foram isolados *Aspergillus*, 17 pacientes foram tratados, sendo que 12 receberam tratamento com itraconazol, dois realizaram lobectomia pulmonar, um foi tratado com anfotericina B, um com fluconazol e um foi tratado com a associação de fluconazol com itraconazol. Hesse et al.,²³ revelaram o valor do diagnóstico broncoscópico na aspergilose, mostrando uma incidência de 50% dos casos em que foi confirmada a doença pulmonar por *Aspergillus* sp. isolado em cultura do LBA. Lazzarini-de-Oliveira et al.,⁵ observaram que 40 pacientes que realizaram broncoscopia houve o isolamento de *A. fumigatus* e apenas um paciente HIV positivo teve o resultado valorizado. Segundo Liss et al.,²⁴ a anfotericina B lipossomal (L-AmB) é a droga de escolha para o tratamento de pacientes com o diagnóstico positivo para aspergilose. Entretanto em nosso estudo a droga mais usada para o tratamento da aspergilose foi itraconazol.

No campo terapêutico o itraconazol continua sendo uma boa opção devida sua ótima eficácia, baixa toxicidade e facilidade de administração.²⁵ A L-AmB possui uma diminuída taxa de resistência em frente aos organismos patogênicos, no entanto, apresenta susceptibilidade variada em relação a amostras de *Candida* não *albicans*, zigomicetos e *Aspergillus* sp., exceto o *A. fumigatus*.²⁶

Em nosso estudo foram isolados dois casos de mucormicose, com representantes do gênero *Rhizopus* sp. em uma amostra de fragmento de tecido pulmonar cujo paciente veio a óbito cinco dias após a realização do exame. O gênero *Rhizomucor* sp. foi isolado do LBA de paciente com bacilo de Koch (BK) positivo e com multidrogas resistentes (MDR), mas sem qualquer informação de tratamento para o referido fungo isolado. Em ambos os casos, os fungos foram isolados dos lobos pulmonares superiores esquerdo corroborando com os dados encontrados por Galvão et al.,¹² os quais citam que a mucormicose é uma infecção rara e com

prognóstico reservado, no qual o fungo atinge de preferência os lobos pulmonares superiores. Rammaert et al.²⁷ realizaram um levantamento bibliográfico sobre casos de mucormicose onde foi identificado um total de 169 casos individuais, destes, dez eram de localização pulmonar representando apenas 6% dos casos no total. O diagnóstico foi baseado na visualização de hifas típicas do fungo no exame histológico, bem como os resultados positivos em cultura.

Paecilomyces variotii foi isolado de uma amostra de LBA e uma biópsia transbrônquica, porém os pacientes não retornaram ao atendimento ambulatorial para início do tratamento. Este fungo é um patógeno humano pouco comum, entretanto é comumente encontrado no ar, no solo e em produtos alimentares.²⁸ A imunossupressão é um fator de risco importante para a infecção e casos de pneumonia têm sido relatados.²⁹ Está associada a muitos tipos de infecções em seres humanos e está listado entre os agentes causadores de micoses oportunistas em hospedeiros imunocomprometidos.³⁰

No estudo realizado por Gutiérrez et al.³¹ foi relatado o isolamento de *P. variotii* como causador de micetoma pulmonar em um paciente imunocomprometido com bronquiectasias. Segundo os autores, a bronquiectasia foi o fator predisponente para o paciente adquirir a infecção fúngica. Segundo Yepes et al.²⁸ a *P. variotii* mostra uma susceptibilidade a anfotericina B, itraconazol e cetaconazol, porém não é sensível ao fluconazol.

Quanto ao tratamento realizado nos casos em que foram isolados espécies de *Candida*, este foi instituído em 27 pacientes, sendo que 11 receberam fluconazol, sete itraconazol, anfotericina B, caspofungina, micafungina, nistatina, associação de fluconazol com anfotericina B, itraconazol com anfotericina B e mycamine com anfotericina B um paciente cada e fluconazol com micafungina em dois pacientes. As drogas azólicas de uso sistêmico, tais como fluconazol e itraconazol apresentam meia-vida sérica suficientemente longa para possibilitar a terapia com uma ou duas doses por dia, justificando sua grande utilização para o tratamento de infecções invasivas por *Candida*. Já a caspofungina é prescrita para pacientes intolerantes a L-AmB por possuir ação fungicida sobre diferentes espécies de *Candida*.²⁶

Dos sete pacientes que realizaram sorologia e foi obtida cultura para *Aspergillus*, em dois a sorologia foi negativa provavelmente por estarem em uso de corticoides e antibióticos para tratamento de tuberculose. Segundo Aquino⁹ pacientes imunocomprometidos em uso de corticoides e antibióticos tendem a ter títulos mais baixos ou indetectáveis.

Em nosso estudo houve cinco casos de doença comprovada, no qual todos tiveram o isolamento do agente fúngico em cultura através de amostras de fragmento de tecido pulmonar, bem como a confirmação da visualização das estruturas fúngicas no exame direto e lesão tecidual provocada por alguma doença de base. Em dois casos houve o isolamento de *C. albicans* em uma paciente que apresentava lesão tecidual por neoplasia pulmonar e em uma que apresentava tuberculose. Em outro caso houve o isolamento de *P. variotii*, porém no prontuário não havia informação em relação à doença de base. O paciente em que foi isolado *Rhizopus* sp.

apresentava formação cavitária no lobo superior pulmonar esquerdo e o paciente em que foi isolado *Aspergillus fumigatus* apresentava lesão tecidual provocada pela tuberculose.

CONCLUSÃO

Candida albicans e *Aspergillus fumigatus* foram as espécies mais comumente isoladas nas amostras estudadas, entretanto outras espécies estão em ascensão, tais como *C. kefyi*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *A. niveus*, *A. japonicus*, *P. variotii*, *Rhizopus* sp. e *Rhizomucor* sp. que indicam a importância como patógenos oportunistas, sendo relatadas pela primeira vez em estudo realizado com pacientes acompanhados neste hospital.

Houve comprovação de doença em cinco pacientes que realizaram cultura de fragmento de tecido pulmonar das quais foram isolados *Candida albicans*, *Paecilomyces variotii*, *Rhizopus* sp. e *Aspergillus fumigatus*.

REFERÊNCIAS

1. Souza AS. Aspergilose e Candidíase Pulmonar em pacientes imunocomprometidos: estudo comparativo dos achados de Tomografia Computadorizada de Alta Resolução [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2006.
2. Silva RM, Teixeira PJZ, Moreira JS. O escarro induzido no diagnóstico das doenças pulmonares em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana. *J Bras Pneumol.* 2004;30(5):452-8.
3. Ferraz DM, Capone D, Ferraz FR, Capone RB. Infiltrados pulmonares infecciosos em hospedeiros imunocomprometidos. *Rev Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2010;9(2):41-53.
4. Xavier MO, Oliveira FM, Severo LC. Capítulo 1: diagnóstico laboratorial das micoses pulmonares. *J Bras Pneumol.* 2009;(35)9:907-19.
5. Lazzarini-de-Oliveira LC, Arantes AA, Caiuby JM. Utilidade da investigação rotineira de infecção fúngica pela broncoscopia em pacientes infectados ou não pelo HIV em hospital geral, referência para SIDA. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;(32)3:255-261.
6. Nakamura HM, Caldeira SM, Avila MAG. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. *Rev SOBECC.* 2013;(18)3:49-58.
7. Pascale G, Antonelli M. Candida colonization of respiratory tract: to treat or not to treat, will we ever get an answer? *Intensive Care Med.* 2014;(40):1381-4.
8. Guarro J, Xavier MO, Severo LC. Difference and Similarities Among Pathogenic *Aspergillus* Species. *In: Pasqualotto AC. Aspergillosis: From Diagnosis to Prevention.* Springer, 2010. p. 7-32.
9. Aquino VR. Aspergilose Invasiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica internados em Unidade de Terapia Intensiva [Tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.
10. Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. Capítulo 7- Zigomicose. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):134-41.
11. Andrade V, Velez J, Xavier B. Mucormicose- Caso Clínico. *Rev Saúde Amato Lusitano.* 2013;(33):16-20.
12. Galvão A, Sofia FR, Macário F, Pratas J, Gomes HV, Mota A, et al. Mucormicose pulmonar num doente transplantado renal. *Rev Port Nefrol Hipert.* 2005;(19)4:225-31.
13. Silva RF. Chapter 8- Fungal infections in immunocompromised patients [abstract]. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):142-7.

14. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother.* 2002;(49):11-9.
15. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vacari EM, Melo NK. Tratado de micologia médica. 9º ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
16. Riddell RW. Permanent stained mycological preparation obtained by slide culture. *Mycologia.* 1950;(42):265-70.
17. Domsch KH, Gams W, Anderson TH. Compendium of soil fungi. London: Academic Press; 1980.
18. Klich MA, Pitt JI. A laboratory guide to *Aspergillus* species and their Teleomorphs. CSIRO, Division of Food Processing, North Ryde, NSW, Australia; 1988. p.116.
19. Samson RA. *Paecilomyces* e alguns hyphomycetes aliadas. *Stud Mycol.* 1974;(6):1-119.
20. Rapper KB, Fennell DI. The genus *Aspergillus*. Malabar Flórida; 1977.
21. Ferreira BFF, Ragazzini LJ, Andrade MC. Investigação da sensibilidade ao fluconazol e produção de enzimas hidrolíticas por *Candida* sp. isoladas do trato respiratório de pacientes internados em um hospital no sul de Minas Gerais. *Rev Ciênc Saúde.* 2012;2(1):48-56.
22. Ruiz FJG, Zaitz C. Estudo retrospectivo correlacionando a frequência de isolamento de leveduras do gênero *Candida* ao estado imunológico de pacientes em hospital geral: análise de cinco anos. *Rev Bras Med.* 2007;(64)1/2:11-7.
23. Hesse M, Roos N, Schuler R, Vandelco J, Vooneiff M, Zullsdorf M. Pulmonary aspergilosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration.* 1995;(62):341-7.
24. Liss B, Vehreschild JJ, Bangard C, Maintz D, Frank K, Grönke S, et al. Our 2015 approach to invasive pulmonary aspergillosis. *Micoses.* 2015;(6)58:375-82.
25. Silva EF, Barbosa MP, Oliveira MAA, Martins RR, Silva JF. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Bras Pneumol.* 2009;(35)1:95-8.
26. Martinez R. Um update on the use of antifungal agents. *J Bras Pneumol.* 2006;(32)5:449-60.
27. Rammaert B, Lanternier F, Zahar JR, Dannaoui E, Bougnoux ME, Lecuit M, et al. Healthcare-Associated Mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54(Suppl 1):S44-54.
28. Yepes MS, Richard JM, Gadea MCSJ. Infección pulmonary por *Paecilomyces variotii* en una paciente con neoplasia de mama. *Med Clin (Barc).* 2007;129(11):438-9.
29. Byrd RP, Roy TM, Fields CL, Lynch JA. *Paecilomyces variotii* pneumonia in a patient with diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat.* 1992(6):150-3.
30. Houbraken J, Verweij PE, Rijs AJ, Borman AM, Samsom RA. Identification of *Paecilomyces variotii* in clinical samples and settings. *J Clin Microbiol.* 2010;(48):2754-61.
31. Gutiérrez F, Masiá M, Ramos J, Elía M, Mellado E, Cuenca-Estrella M. Pulmonary mycetoma caused by na atypical isolate of *Paecilomyces* species in na immunocompetent individual: case report and literature review of *Paecilomyces* lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:607-11.

Correspondência: Thays Gabrielle Lins de Oliveira. Rua: Esdras Farias, nº 60, Recife, PE. Brasil. CEP: 51350-600. Telefone: 55 81 985566965. E-mail: thays.gabilins@hotmail.com