



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA
HOSPITALAR**

**ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA PRECOCE EM
PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE PULMONAR
BILATERAL: RELATO DE DOIS CASOS**

Trabalho de Conclusão de Residência Médica

**Autor: Isadora Mosmann Pimentel
Orientador: Dra. Marcelle Duarte Alves**

RESUMO

A aspergilose invasiva é uma infecção com alta mortalidade, especialmente em pacientes submetidos a transplante pulmonar. Surto de aspergilose invasiva já foram descritos na literatura diversas vezes, frequentemente em associação a obras e reformas hospitalares, e sua prevenção, identificação precoce e manejo são um desafio para comissões de controle de infecção hospitalar. Aqui descreveremos dois casos de aspergilose pulmonar invasiva que ocorreram de forma precoce no mesmo mês de 2023 em um hospital terciário universitário.

Palavras-chave: aspergilose, transplante pulmonar, surtos

1. INTRODUÇÃO

A aspergilose pulmonar invasiva é uma doença de alta morbidade e mortalidade, e tem entre os paciente submetidos a transplante pulmonar um importante grupo de risco (1). Numerosos casos de surtos de aspergilose pulmonar invasiva já foram reportados na literatura médica em ambiente hospitalar, principalmente relacionadas a construções e reformas (2), tornando importantes as medidas de controle de infecção como a vigilância ativa de casos de aspergilose pulmonar, medidas de detecção de esporos no ambiente, medidas de prevenção e manejo dos surtos.

A probabilidade de uma colonização por *Aspergillus sp.* se tornar uma infecção invasiva depende do status imunológico do paciente e do inóculo, tornando muito difícil a determinação do período de incubação esperado para esta doença e, com isso, a definição de infecção hospitalar ou adquirida na comunidade (3). A colonização por *Aspergillus sp.*, especialmente em pacientes com outros fatores de risco para aspergilose invasiva, pode ser preditivo de um maior risco de progressão para aspergilose invasiva após transplante de órgãos sólidos (4).

Construção ou demolição foi considerada a fonte de 49% dos casos de surtos hospitalares de aspergilose invasiva em uma revisão sistemática (2).

Neste estudo serão apresentados 2 casos de aspergilose pulmonar invasiva precoce em pacientes submetidos a transplante pulmonar bilateral ocorridos no mesmo hospital em 2023.

2. DESCRIÇÃO DOS CASOS

2.1 CASO 1

Paciente feminina de 59 anos, portadora de doença pulmonar obstrutiva crônica e bronquiectasias, é submetida a transplante pulmonar bilateral em um hospital universitário terciário para tratamento de suas patologias de base.

O procedimento cirúrgico foi bem sucedido e a paciente teve boa evolução clínica no pós-operatório.

Terapia imunossupressora foi iniciada imediatamente após a cirurgia com tacrolimus e ciclosporina.

Nove dias depois do transplante foi realizada fibrobroncoscopia para avaliação rotineira das anastomoses, sendo realizado lavado broncoalveolar. As anastomoses estavam íntegras e bem perfundidas e havia moderada quantidade de secreção purulenta na árvore brônquica esquerda. Exames do lavado broncoalveolar demonstraram galactomanana positiva (índice 4,95) e crescimento de *Aspergillus flavus* em cultura de fungos. Se observava em tomografia de tórax alterações pós-cirúrgicas, sem achados relacionados a doença fúngica invasiva. Foi iniciado voriconazol endovenoso, posteriormente trocado para voriconazol via oral para alta hospitalar 24 dias depois, e anfotericina inalatória.

5 semanas após o início do antifúngico, já após a alta hospitalar, nova fibrobroncoscopia foi realizada para reavaliação da infecção. As anastomoses estavam íntegras e não se detectava secreção na via aérea. No lavado broncoalveolar houve crescimento de nova espécie de fungo filamentosos: *Aspergillus fumigatus*. Nova tomografia de tórax demonstrava aumento de derrame pleural, sem alterações em parênquima pulmonar. A nova cultura positiva foi considerada como nova infecção, sendo optado por manter a terapia vigente com voriconazol.

Clinicamente a paciente apresentava períodos de recrudescimento de tosse produtiva e dispneia, quadros que respondiam a antibioticoterapia.

10 semanas após o início do tratamento, nova fibrobroncoscopia foi realizada como rotina, sem alterações no exame endoscópico. No lavado broncoalveolar, foram detectadas hifas hialinas septadas em exame micológico direto, já sem crescimento em cultura de fungos e com galactomanana negativa. Optado nesse momento por manter o voriconazol via oral e anfotericina inalatória.

O último exame de lavado broncoalveolar, coletado por fibrobroncoscopia 6 meses após o diagnóstico inicial para reavaliação da infecção, demonstrava cultura de fungos, exame micológico direto e galactomanana negativas e exame endoscópico normal, sendo optado por suspender a terapia antifúngica.

Atualmente, 8 meses após o diagnóstico inicial, paciente está estável clinicamente sem sinais de recidiva da doença infecciosa e em investigação por possível neoplasia ginecológica.

2.2 CASO 2

Paciente masculino de 27 anos, portador de bronquiectasias secundárias a pneumonias de repetição, submetido segmentectomia direita aos 2 anos de idade e em uso de oxigênio domiciliar desde a infância é submetido a transplante pulmonar bilateral para tratamento de sua patologia de base.

A cirurgia apresentou diversas intercorrências, com importante sangramento transoperatório relacionados a lise de aderências pleuropulmonares. Contudo, o paciente apresentou boa evolução clínica nos primeiros dias de pós-operatórios e imunossupressão com basiliximab e prednisona 30 mg/dia foi iniciada no pós-operatório imediato.

No 1º dia pós-operatório foi realizada fibrobroncoscopia para avaliação das anastomoses - que se encontravam íntegras e sem secreção - com lavado broncoalveolar. O lavado demonstrou galactomanana positiva (índice 2.1) com exame micológico direto e cultura de fungos negativos, além de crescimento de *Staphylococcus aureus*. Pela estabilidade clínica e ausência de sinais tomográficos de doença fúngica invasiva foi optado por não iniciar tratamento antifúngico e aguardar resultado final da cultura de fungos, ainda em andamento naquele momento.

No 4º dia de pós-operatório o paciente evoluiu com pneumotórax, piora ventilatória e febrículas. Tomografia de tórax demonstrava hidropneumotórax bilateral, sem alterações em parênquima compatíveis com infecção fúngica invasiva. Ao final deste dia foi realizada nova fibrobroncoscopia para reavaliação devido à piora clínica, que evidenciava pequena quantidade de secreção purulenta e anastomoses com bom aspecto. O novo lavado broncoalveolar constava galactomanana positiva em maior índice (5,1), micológico direto com células leveduriformes - ausência de hifas. Cultura de fungos posteriormente foi liberada como negativa. Voriconazol endovenoso foi iniciado imediatamente após o procedimento, assim como antibioticoterapia de amplo espectro. A decisão de início de aspergilose provável foi tomada pelo quadro clínico compatível e pela galactomanana em ascensão. Durante o curso do tratamento para aspergilose pulmonar provável, o paciente evoluiu com boa resposta clínica.

Voriconazol foi substituído por anfotericina complexo lipídico por um período de 10 dias por hepatotoxicidade, porém o tratamento foi finalizado com voriconazol. Atualmente o paciente mantém estabilidade clínica 5 meses após o término do tratamento antifúngico.

3. DISCUSSÃO

Ambos os casos clínicos descritos ocorreram no mesmo hospital e no mesmo mês de 2023 e de forma bastante precoce - poucos dias após o transplante - criando um alerta sobre a possibilidade de um surto de aspergilose pulmonar invasiva em pacientes submetidos a transplante pulmonar.

Este hospital vinha em construção há anos, porém os pacientes não tiveram contato direto com as áreas em obras no momento da internação. Contudo, os leitos onde estes pacientes estiveram internados, tanto em CTI quanto em enfermaria, não possuíam pressão de ar positiva ou filtros HEPA.

A inalação de esporos é considerada a causa mais comum de transmissão de aspergilose (2). Grandes quantidades de esporos de *Aspergillus sp.* podem ser gerados a partir de projetos de construção hospitalar, sendo a principal causa de surtos hospitalares de aspergilose invasiva (5) Não encontramos descrição de surtos de aspergilose associados a contaminação de broncoscópio, apesar de infecções cutâneas e de sítio cirúrgico estarem descritas e associadas a inóculo direto (2). A possibilidade de colonização prévia do trato superior do receptor e do pulmão do doador é importante e deve ser considerada, já que *Aspergillus sp.* frequentemente é isolado de secreção respiratória de pacientes com parênquima pulmonar anormal, sendo possível especular que o transplante pulmonar foi o gatilho para o desenvolvimento da aspergilose como infecção invasiva (6). Nos 2 casos clínicos aqui descritos, o parênquima pulmonar anormal dos receptores representava um risco aumentado de colonização por *Aspergillus sp.*, apesar de não terem sido isoladas amostras positivas para fungos antes do transplante. Os doadores não apresentavam características de maior risco para colonização do trato respiratório por fungos filamentosos e também não tinham amostras teciduais com crescimento fúngico.

A probabilidade de uma colonização por *Aspergillus sp.* se tornar uma infecção invasiva depende do status imunológico do paciente e do inóculo, tornando muito difícil a determinação do período de incubação esperado para esta doença e,

com isso, a definição de infecção hospitalar, colonização ou infecção adquirida na comunidade (3).

Na maioria dos indivíduos saudáveis, os esporos são removidos por mecanismos de resposta imune inata derivada de macrófagos e monócitos. Contudo, em pacientes imunossuprimidos estes mecanismos podem estar comprometidos. Alguns grupos de maior risco incluem pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e transplante de medula óssea (1)

Existem alguns fatores de risco principais para o desenvolvimento de aspergilose invasiva em pacientes submetidos a transplante pulmonar: uma maior área pulmonar exposta ao ar, áreas de anastomoses brônquicas - relativamente isquêmicas e predispostas a colonização por *Aspergillus sp.* -, imunossupressão, redução da depuração mucociliar e um reflexo de tosse prejudicado (1).

Dados sugerem que os casos de aspergilose pulmonar invasiva são mais frequentes nos primeiros meses após o transplante. Em uma série de 8 casos de aspergilose pulmonar invasiva em pacientes submetidos a transplante pulmonar, todos os pacientes desenvolveram a doença até 4 meses após o transplante. A infecção nestes pacientes frequentemente ocorre em anastomoses brônquicas, áreas relativamente mal vascularizadas, e pode gerar sequelas graves (7).

Algumas medidas podem ser efetivas na redução da incidência de aspergilose pulmonar invasiva mesmo em contexto de obras e construção. Entre elas estão evitar admissões eletivas em períodos de construção, selar áreas de assistência ao paciente com barreiras impermeáveis e manter portas e janelas fechadas, checar o bom funcionamento de filtros HEPA, uso de leitos com pressão de ar positiva, priorizar a assistência ao paciente dentro dos quartos, evitar o transporte de sempre que possível, uso de panos úmidos para limpeza, controle de umidade ambiental, higienizar componentes do sistema de climatização, eliminar vasos de plantas, implementar filtros G1 na renovação do ar externo, além de vigilância ativa dos casos de aspergilose invasiva nos grupos de risco (2, 8).

Em um estudo realizado durante um período de construção em um hospital japonês, a testagem seriada de galactomanana sérica ajudou a prever um surto de aspergilose invasiva e guiar a necessidade de quimioprofilaxia em pacientes de maior risco (9).

O uso de tomografia computadorizada de tórax como screening para aspergilose pulmonar também já foi descrito em pacientes submetidos a transplante cardíaco assintomáticos, com um bom fator preditivo negativo (10).

Medidas para detecção de *Aspergillus sp.* no ambiente hospitalar incluem contagem de esporos em amostras de ar, culturas a partir de amostras volumétricas de ar, genotipagem de amostras clínicas e ambientais e amostragem e análise de bioaerosol (2, 8, 11, 12, 13)

Profilaxia farmacológica como medida preventiva para casos de aspergilose invasiva vem sendo empregada em diversos centros de transplante pulmonar, ora de forma universal, ora guiado para situações em que se identifica maior risco.

São necessários estudos multicêntricos para melhor avaliação de medidas a serem adotadas para a prevenção de aspergilose pulmonar invasiva em pacientes submetidos a transplante pulmonar, com atenção especial à indicação de quimioprofilaxia como medida preventiva de rotina.

REFERÊNCIAS

- 1 - AGUILAR, C. A. et al. Clinical risk factors for invasive aspergillosis in lung transplant recipients: Results of an international cohort study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, v. 37, n. 10, p. 1226–1234, 1 out. 2018.
- 2 - R-P. VONBERG; GASTMEIER, P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *Journal of Hospital Infection*, v. 63, n. 3, p. 246–254, jul. 2006.
- 3 - NICOLLE, M.-C.; BENET, T.; VANHEMS, P. Aspergillosis: nosocomial or community-acquired? *Medical Mycology*, v. 49, n. S1, p. S24–S29, abr. 2011.
- 4 - AMIN, A. et al. Liver Transplantation in Patients With Pretransplant Aspergillus Colonization: Is It Safe to Proceed? *Transplantation*, v. 105, n. 3, p. 586–592, 1 mar. 2021.
- 5 - OPAL, S. M. et al. Efficacy of Infection Control Measures During a Nosocomial Outbreak of Disseminated Aspergillosis Associated with Hospital Construction. *Journal of Infectious Diseases*, v. 153, n. 3, p. 634–637, 1 mar. 1986.

6 - LUONG, M.-L. et al. Pretransplant *Aspergillus* colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post-lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation*, v. 97, n. 3, p. 351–357, 15 fev. 2014.

7 - RAVIV, Y. et al. Outbreak of aspergillosis infections among lung transplant recipients. *Transplant International*, v. 20, n. 2, fev. 2007.

8 - NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA No 04/2021 - INFECÇÕES FÚNGICAS — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa.

9 - KAYA, H.; OZAKI, J.; OKUMURA, H. Usefulness of *Aspergillus* Galactomannan Antigen Testing and the Prediction of an Outbreak during Hospital Reconstruction. *Internal Medicine*, v. 57, n. 14, p. 1983–1988, 15 jul. 2018.

10 - KABBANI, D. et al. Outbreak of invasive aspergillosis in heart transplant recipients: The role of screening computed tomography scans in asymptomatic patients and universal antifungal prophylaxis. *Transplant Infectious Disease*, v. 20, n. 1, p. e12808, 26 dez. 2017.

11 - T PELÁEZ et al. Outbreak of Invasive Aspergillosis After Major Heart Surgery Caused by Spores in the Air of the Intensive Care Unit. *Clinical Infectious Diseases*, v. 54, n. 3, p. e24–e31, 13 jan. 2012.

12 - CARDOSO, L. I. S. et al. PESQUISA DE ASPERGILLUS SPP EM AMBIENTE HOSPITALAR: DADOS PRELIMINARES. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 26, 1 set. 2022.

13 - HIEL, S. J. P. et al. *Aspergillus* Outbreak in an Intensive Care Unit: Source Analysis with Whole Genome Sequencing and Short Tandem Repeats. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, v. 10, n. 1, p. 51, 6 jan. 2024.

DocuSigned by:

5931F6F47760428...

DocuSigned by:

1250D27CC348407...