

Características clínicas e epidemiológicas de pacientes com aspergilose pulmonar crônica

Clinical and epidemiological characteristics of patients with chronic pulmonary aspergillosis

Heloisa Mouro, Maria Inês Bueno de André Valery

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil

Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

ABSTRACT

Introdução: A aspergilose pulmonar é uma infecção fúngica grave que tem como agente etiológico o fungo do gênero *Aspergillus*. A infecção acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, e apresenta uma alta taxa de mortalidade em decorrência do difícil diagnóstico e tratamento. O diagnóstico de aspergilose crônica necessita de um quadro clínico compatível, associado com alterações radiológicas e isolamento do fungo em culturas de material respiratório e ou sorologia positiva. **Objetivos:** Avaliar os casos de aspergilose crônica diagnosticados no intervalo de 1 de novembro de 2021 até 1 de novembro de 2022 e as respostas ao tratamento efetuado. **Métodos:** Estudo retrospectivo e descritivo de casos de aspergilose pulmonar crônica, avaliados entre 1 de novembro de 2021 até 1 de novembro de 2022, composto por pacientes maiores de 18 anos, selecionados a partir do diagnóstico na internação ou em ambulatório do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE – FMO, em São Paulo, SP, Brasil. Os dados foram coletados através do prontuário eletrônico da instituição. **Resultados:** Os resultados obtidos foram comparados com os da literatura. Sete pacientes apresentaram critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais para aspergilose crônica. Os achados clínicos mais frequentes foram tosse, dispneia e febre prolongada. Os indivíduos apresentaram principalmente doenças pulmonares prévias e afecções imunossupressoras prolongadas. **Conclusão:** Este estudo descreve os achados mais comuns, em nosso meio, entre pacientes com diagnóstico de APC. Os médicos devem manter um alto índice de suspeita de aspergilose pulmonar, pois o diagnóstico e o tratamento precoces são a base para a prevenção de complicações debilitantes e com risco de vida.

Descritores: Aspergilose pulmonar crônica; infecção fúngica; *aspergillus*.

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary aspergillosis is a serious fungal infection whose etiologic agent is fungi of the genus *Aspergillus*. The infection mainly affects immunocompromised individuals, with a high mortality rate due to the difficult diagnosis and treatment. The diagnosis of chronic aspergillosis requires a compatible clinical picture, associated with radiological changes and isolation of the fungus in cultures of respiratory material and/or positive serology. **Objectives:** To evaluate cases of chronic aspergillosis diagnosed between November 1, 2021 and November 1, 2022 and the responses obtained to the treatment performed. **Methods:** Retrospective and descriptive study of cases of chronic pulmonary aspergillosis, evaluated between november 1, 2021 and november 1, 2022, comprising patients over 18 years of age, selected based on the diagnosis at hospitalization or outpatient clinico of Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE – FMO, em São Paulo, SP, Brasil. Data were collected through the institution's electronic medical record. **Results:** The results obtained were compared with those in the literature. Seven patients had clinical, radiological and laboratory criteria for chronic aspergillosis. The most frequent clinical findings were cough, dyspnea and prolonged fever. The subjects mainly presented previous pulmonary diseases and prolonged immunosuppressive pathologies. **Conclusion:** This study describes the most common findings in our setting in patients diagnosed with APC. Clinicians must maintain a high index of suspicion for pulmonary aspergillosis, as early diagnosis and treatment is the cornerstone for preventing debilitating and life-threatening complications.

Keywords: Chronic pulmonary aspergillosis; fungal infection; *aspergillus*.

Correspondência:

Heloisa Mouro
E-mail: helomouro@hotmail.com
Data de submissão: 19/01/2023
Data de aceite: 07/03/2023

Trabalho realizado:

Serviço de Pneumologia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 10º andar - Vila Clementino
- CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A aspergilose pulmonar crônica (APC) é uma doença pulmonar incomum e grave. A depender da imunidade do indivíduo, pode apresentar desde quadro de colonização até infecção grave e complica muitos outros distúrbios respiratórios. Afeta cerca de 240.000 pessoas na Europa. A APC foi reconhecida pela primeira vez como uma condição fatal em 1842 em Edimburgo, Reino Unido. É rara no Ocidente e provavelmente sub diagnosticada. A prevalência da doença deve ser maior em países de renda baixa a média, pois as sequelas de doenças crônicas pulmonares têm maior relevância ¹.

A presença do *Aspergillus* no pulmão pode resultar desde a colonização, sem adoecimento até um espectro de doenças de gravidades variáveis a depender das condições imunológicas do hospedeiro. Estas incluem aspergilose invasiva por doença angioinvasiva, aspergiloma simples por colonização inerte de cavidades pulmonares e aspergilose pulmonar cavitária crônica por germinação fúngica e ativação imune ².

O gênero *Aspergillus spp.* pertence ao filo *Ascomycota*, da ordem *Eurotiales* e família *Trichocomaceae*, possuindo mais de 900 espécies descritas. O fungo caracteriza-se por ser um microrganismo aeróbico e filamentosos em forma de asperge. As espécies de *Aspergillus* são comumente encontradas no meio ambiente, principalmente no ar. Somado a isso, o fungo possui alta capacidade de esporulação. No ar atmosférico, são encontrados usualmente de 1 a 100 conídios fúngicos por metro cúbico de ar ³.

Em indivíduos imunocompetentes e/ou sem doença pulmonar prévia ou atual, os esporos fúngicos inalados são eliminados pela atividade de macrófagos alveolares. Este processo ocorre com frequência sem prejuízo à homeostase corporal ou aparecimento de sin-

tomas específicos. Já em indivíduos com doenças pulmonares prévias ou imunocomprometidos essa resposta é ineficaz causando maior risco ao adoecimento ⁴.

Como a APC é uma doença que se desenvolve seguindo ou acompanhando outras doenças pulmonares, como a tuberculose pulmonar, há um histórico de diagnósticos incorretos dessa doença, principalmente em ambientes com recursos limitados.

O fungo mais frequente é o *Aspergillus fumigatus*, porém o *Aspergillus flavus* e o *Aspergillus niger* também contribuem para a carga total de aspergilose pulmonar ⁵.

A forma mais comum de APC é a aspergilose pulmonar crônica cavitada (APCC). Quando não tratada, pode evoluir para aspergilose pulmonar fibrosante crônica (APFC) ⁵.

Um dos principais fatores de risco para o adoecimento é a presença de doença pulmonar prévia, imunodepressão por drogas ou doenças prévias ou concomitantes que causam imunossupressão, predominantemente pulmonares. Apresentam risco de desenvolver APC dentre outras, tuberculose, infecção micobacteriana não-TB (MNT) e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA). Essas são conhecidas como as principais condições subjacentes primárias no desenvolvimento da APC ⁶.

O diagnóstico de APC é um processo multifatorial que envolve uma combinação de apresentação clínica, achados radiológicos, cultura positiva e testes sorológicos. Além disso, a doença terá que estar presente há pelo menos 3 meses.

O diagnóstico definitivo pode ser obtido por meio de coleta de escarro ou lavado broncoalveolar e isolamento de crescimento do fungo em cultura, o qual apresenta taxa de sucesso em torno de 26% de positividade. Portanto, isso não pode ser usado para descartar

a doença. A presença de *A. fumigatus* é significativamente mais comum na infecção por APC do que na colonização, e culturas de alto volume podem triplicar as taxas de positividade desses testes ⁷.

As opções de tratamento para APC são bastante limitadas e variáveis, em parte devido à falta de pesquisas atuais sobre o desenvolvimento de novos tratamentos para a doença e pesquisas sobre a progressão da própria doença, para direcionar o desenvolvimento de terapias futuras. No entanto, o tratamento da doença em si está longe de ser simples devido às comorbidades associadas e interações medicamentosas ⁶.

A terapia antifúngica pode levar à melhora dos sintomas e achados radiológicos, embora uma proporção considerável de pacientes não responda ao tratamento.

O tratamento de primeira linha para APC envolve um dos medicamentos antifúngicos triazólicos itraconazol ou voriconazol, administrado por via oral em pacientes estáveis. A anfotericina IV ou voriconazol IV são opções para doença grave. Os efeitos adversos dos medicamentos azólicos são comuns, incluindo neuropatia periférica, insuficiência cardíaca, elevação das enzimas hepáticas, prolongamento do intervalo QTc e sensibilidade ao sol. Ocorrem muitas interações medicamentosas graves, incluindo interações com rifampicina, sinvastatina, varfarina, clopidogrel e medicamentos imunossupressores como sirolimus ⁸.

A cura cirúrgica deve ser considerada sempre que possível. No entanto, muitos pacientes não são adequados para a cirurgia devido à doença extensa ou função respiratória deficiente ⁸.

OBJETIVOS

Objetivo primário - Avaliar características dos casos de aspergilose crônica diagnosticados no

intervalo de 1 de novembro de 2021 até 1 de novembro de 2022.

Objetivo secundário - Avaliar as respostas obtidas ao tratamento efetuado.

MÉTODOS

Desenho do estudo e participantes

Estudo retrospectivo e descritivo de casos de aspergilose pulmonar crônica, avaliados entre 1 de novembro de 2021 até 1 de novembro de 2022, composto por pacientes maiores de 18 anos, selecionados a partir do diagnóstico na internação ou em ambulatório. Os dados foram coletados através do prontuário eletrônico da instituição.

Coleta dos Dados

Foram coletados dados das seguintes variáveis: sexo, idade, sintomas, fator de risco, método diagnóstico, apresentação na tomografia de tórax, tratamento e desfecho.

Análise Estatística

Os dados foram organizados no programa Microsoft Excel 2010. Os gráficos e tabelas foram construídos com as ferramentas disponíveis nos programas Microsoft Word, Excel e Bioestat 5.5. As variáveis quantitativas foram descritas por mínimo, máximo e média e as variáveis qualitativas por frequência e percentagem. Os resultados com $p \leq 0,05$ (bilateral) foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 7 pacientes. Mais da metade eram idosos (4 ou 57,1%) com idade de 60 a 85 anos. As idades variaram de 44 a 85 anos, com média de 61,1 anos. A maioria era do sexo masculino (5 ou 71,4%), conforme demonstrado a seguir na tabela 1.

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes com aspergilose pulmonar crônica.

Variável	Frequência	Porcentagem
Idade		
44 a 59 anos	3	42,9
60 a 85 anos	4	57,1
Sexo		
Feminino	2	28,6
Masculino	5	71,4

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

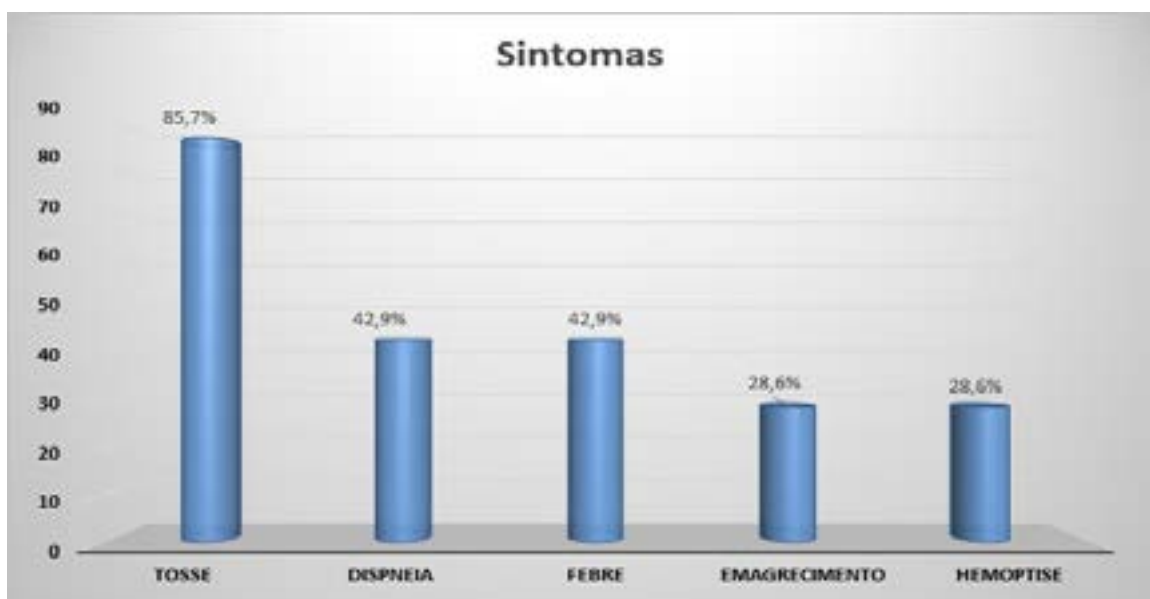
A maioria (6 ou 85,7%) tinha sintoma de tosse, além de dispneia e febre (42,9%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência de sintomas nos pacientes com aspergilose pulmonar crônica.

Variável	Frequência	Porcentagem
Sintomas		
Tosse	6	85,7
Dispneia	3	42,9
Febre	3	42,9
Emagrecimento	2	28,6
Hemoptise	2	28,6

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

A Figura 1 exhibe estes resultados graficamente.

**Figura 1** - Prevalência de sintomas na amostra estudada. As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

Mais da metade (4 ou 57,1%) tinha doença obstrutiva pulmonar crônica como fator de risco, seguidos de 42,9% que tinham diabetes melitus (DM2) Tabela 3.

Tabela 3 - Prevalência de fatores de risco na população estudada.

Variável	Frequência	Porcentagem
Fatores de Risco		
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	4	57,1
Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	3	42,9
Imunodeficiência	2	28,6
Imunossupressor	2	28,6
Neoplasia	2	28,6
Asma	1	14,3

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

A Figura 2 ilustra graficamente os fatores de risco encontrados.



Figura 2 - Prevalência de fatores de risco na população estudada. As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

A maior parte (5 ou 71,4%) teve diagnóstico via lavado broncoalveolar (LBA) sem biópsia e 42,9% dos indivíduos tinham *Aspergillus fumigatus* no exame de cultura (Tabela 4).

Tabela 4 - Método de diagnóstico e resultados da cultura em pacientes com aspergilose pulmonar crônica.

Variável	Frequência	Porcentagem
Método de Diagnóstico		
lavado broncoalveolar (LBA) sem Biópsia	5	71,4
Sorologia	2	28,6
Cultura		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3	42,9
<i>Aspergillus niger</i>	2	28,6
<i>Aspergillus</i> (outros)	2	28,6
<i>Aspergillus flavus</i>	1	14,3

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

Dos 7 pacientes, 3 (42,9%) tiveram cavitação única, consolidações, nódulos como achados na tomografia (Tabela 5).

Tabela 5 - Achados da tomografia nos pacientes com aspergilose pulmonar crônica.

Variável	Frequência	Porcentagem
Tomografia		
Cavitação Única	3	42,9
Consolidações	3	42,9
Nódulos	3	42,9
Bronquiectasias	1	14,3
Cavitações Múltiplas	1	14,3

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

A Figura 3 ilustra graficamente estes achados.

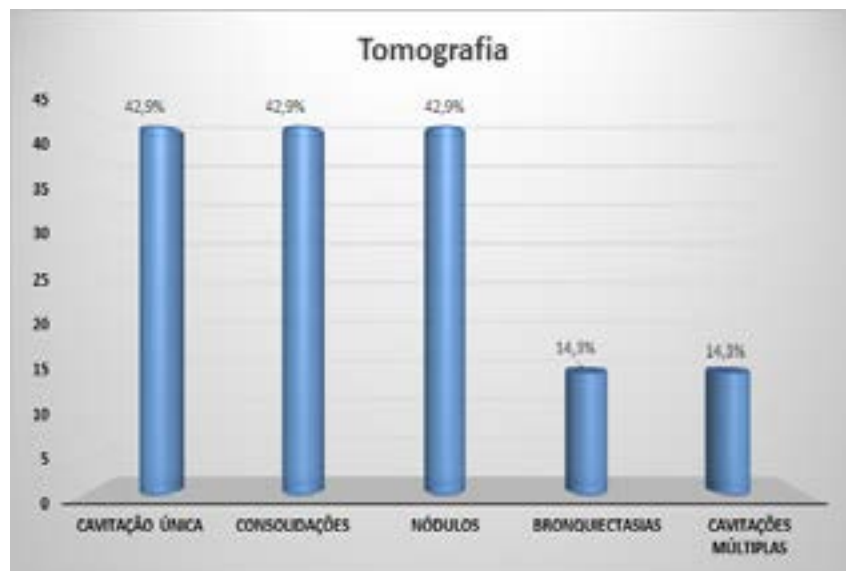


Figura 3 - Achados na tomografia dos pacientes com aspergilose pulmonar crônica. As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

A maior parte (6 ou 85,7%) teve como desfecho a melhora e apenas 1 piorou. Mais da metade (4 ou 57,1%) utilizava voriconazol (Tabela 6).

Tabela 6 - Desfecho e medicações em uso pelos pacientes com aspergilose pulmonar crônica atendidos

Variável	Frequência	Porcentagem
Desfecho		
Melhora	6	85,7
Piora	1	14,3
Medicação em Uso		
Voriconazol	4	57,1
Itraconazol	2	28,6
Anfotericina B	2	28,6
Itraconazol +Voriconazol	1	14,3

As porcentagens são relativas ao total de pacientes (n=7).

DISCUSSÃO

A melhora nos resultados das síndromes pulmonares por *Aspergillus* requer que os médicos reconheçam as apresentações variadas e, às vezes sutis, estejam cientes das populações em risco de doença e instituem terapias potencialmente salvadoras no início do curso da doença ².

Infecções fúngicas, entre elas a aspergilose pulmonar em suas várias formas de apresentação, possuem grande importância clínica principalmente quando se considera a resposta imunológica do hospedeiro a patógenos fúngicos. Em casos de imunossupressão do indivíduo, o diagnóstico precoce bem como o tratamento adequado de micoses oportunistas são pontos cruciais para melhorar o prognóstico do paciente. Sabe-se que há dificuldades para a confirmação fidedigna e específica de aspergilose. Até então, o diagnóstico clássico baseia-se em biópsia pulmonar e detecção de marcadores no soro ou em lavado broncoalveolar ¹. Com o intuito de auxiliar no diagnóstico precoce da APC e evitar procedimentos invasivos aos pacientes do estudo foi realizado apenas lavado broncoalveolar e/ou sorologia com o desfecho de detecção do fungo nos respectivos materiais.

Pacientes com APC podem apresentar tosse produtiva crônica, perda de peso e hemoptise com nódulos, cavidades ou bolas fúngicas na imagem do tórax. Os sintomas clínicos e as características radiográficas da APC precisam estar presentes por pelo menos três meses no momento do diagnóstico ¹.

Com base nos dados observados, foi possível estabelecer que o perfil clínico dos pacientes com suspeita de APC se caracteriza por idosos e do sexo masculino. A sintomatologia predominante ao diagnóstico foi tosse, dispneia e febre persistente, associados principalmente, com doença pulmonar prévia e condições que causam imunossupressão pro-

longada. As apresentações tomográficas foram diversas englobando cavitação única e múltiplas, consolidações, nódulos e bronquiectasias. O diagnóstico em sua maioria foi feito através do lavado broncoalveolar sem biópsia, pois a biópsia pulmonar cirúrgica geralmente não é possível em pacientes com suspeita de APC devido ao seu estado respiratório comprometido e tendências de sangramento. O agente isolado em sua maioria foi *Aspergillus fumigatus*, o que corrobora com a literatura. *Aspergillus fumigatus* é de longe a espécie patogênica mais comum em humanos, onde o pequeno tamanho e a hidrofobicidade de seus esporos conferem uma vantagem de dispersão ².

O tratamento foi realizado com uma única droga em mais da metade dos pacientes, com duração da terapia variável. No entanto, recomenda-se um mínimo de 6 meses, pois a resposta à terapia é geralmente lenta ⁹. Quanto ao desfecho 85% dos pacientes tem tido melhora clínica e radiológica desde o início do tratamento. O presente trabalho reforça a ideia da necessidade da detecção precoce da aspergilose, principalmente por esta doença estar associada com uma alta taxa de mortalidade. Nesse contexto, apesar das reconhecidas limitações, o estudo corrobora para a importância do diagnóstico e tratamento precoce de infecções fúngicas.

CONCLUSÃO

Dados do presente estudo e também da literatura, demonstram que a aspergilose pulmonar crônica ocorre mais frequentemente em pacientes com doença pulmonar preexistente e que em sua maioria tem isolado o fungo *Aspergillus fumigatus*.

A aspergilose pulmonar crônica pode ser vista como um espectro de doenças não invasivas e invasivas, com potencial para ser negligenciado devido à sua sobreposição significativa com outras condições pulmonares

infecciosas e não infecciosas comuns¹⁰⁻¹¹. Os médicos devem manter um alto índice de suspeita de aspergilose pulmonar, pois o

diagnóstico e o tratamento precoces são a base para a prevenção de complicações debilitantes e com risco de vida.

REFERÊNCIAS

1. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, Ullmann AJ, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45–68.
2. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014;146(5):1358–68.
3. Silva FC, Chalfoun SM, Batista LR, Santos C, Lima N. Taxonomia polifásica para identificação de aspergillus seção flavi: uma revisão. *Rev Ifes Ciênc*. 2015;1(1):18–40.
4. Prasad A, Agarwal K, Deepak D, Atwal SS. Pulmonary Aspergillosis: what ct can offer before it is too late! *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):TE01-5.
5. Kosmidis C, Denning DW. Republished: The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Postgrad Med J*. 2015;91(1077):403–10.
6. Zarif A, Thomas A, Vayro A. Chronic Pulmonary Aspergillosis: a brief review. *The Yale journal of biology and medicine*. 2021;94(4):673–79.
7. van der Torre MH, Shen H, Rautemaa-Richardson R, Richardson MD, Novak-Frazer L. Molecular epidemiology of *Aspergillus fumigatus* in chronic pulmonary aspergillosis patients. *J fungi (Basel)*. 2021;7(2):152.
8. Alastruey-Izquierdo A, Cadranell J, Flick H, Godet C, Hennequin C, Hoenigl M, Kosmidis C, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis: current standards and future perspectives. *Respiration*. 2018;96(2):159–170.
9. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):125–142
10. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med*. 2018;141:121-31.
11. Hussien A, LIN CT. CT findings of fungal pneumonia with emphasis on aspergillosis. *Emerg Radiol*. 2018;25(6):685–89.