

Fungos: ameaça do futuro ou do presente?

Paulo Rodrigues

Hospital de Curry Cabral

Serviço de Doenças Infecciosas

Dir: Dr. F. Maltez



Hospital de Curry Cabral

Serviço de Doenças Infecciosas (Dir: Dr. F. Maltez)


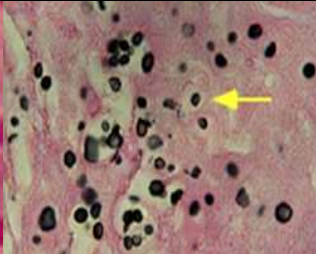
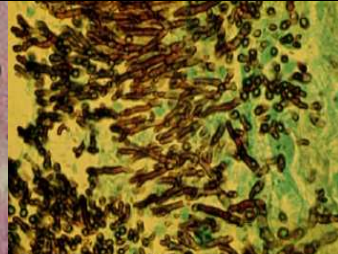
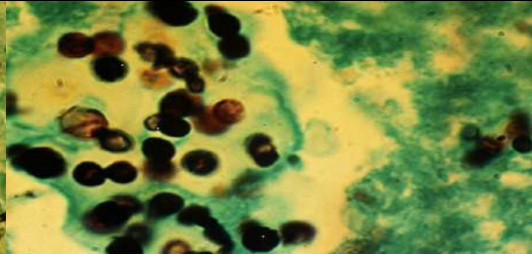
- 2945 doentes com infecção VIH actualmente em seguimento; 2476 em TARV

Centro Hepato-Bilio-Pancreático e de Transplantação (Dir: Dr. E. Barroso)

- 1186 transplantes de fígado efectuados

Fungos

Classificação

	Leveduriformes (Yeasts)		Filamentosos (Molds)	Dimórficos
Microscopia óptica	Pseudohifas e blastoconídios	Células leveduriformes	Hifas Conídios Esporangios Mistos	Filamentosos (25-30°C) Leveduriformes (35-37°C)
				
Exemplos	<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Aspergillus</i> <i>Fusarium</i> <i>Trichophyton</i>	<i>Histoplasma</i>



Impacto na saúde humana

Infecção

Imunocompetente

Tinea; Candida

Histoplasma; Coiccidiodes

Imunocomprometido

Infecções oportunistas, invasivas

Candida; Aspergillus; Fusarium; Mucor

Micetomas

Aspergillus - colonização

- seios peri-nasais;

-orgão com anomalia anatómica prévia

Ingestão de micotoxinas

Claviceps – ergotamina

Aspergillus – aflatoxinas

Distúrbios de hipersensibilidade

Asma

Rinite alérgica

Pneumonite de hipersensibilidade

Aspergilose broncopulmonar alérgica



Aspectos históricos

Década de 60

Infecções muco-cutâneas
Algumas doenças graves, mas circunscritas

Início da década de 90

Pandemia da SIDA
Aumento do nº de transplantes
Aumento do nº de UCI

Séc. XXI

Imunossupressão mais agressiva
Tratamento de doentes mais críticos



Infecções por *Candida*

Doença muco-cutânea

Flora normal do tracto gastrointestinal e genital

Desequilíbrio no seu nicho ecológico

Infecção	Factores predisponentes
Vulvovaginite	Forma mais comum de candidíase mucosa. Níveis altos de estrogénio (ACO; gravidez); antibioterapia; corticoterapia; VIH
Balanite	Diabetes mellitus; antibioterapia; VIH
Orofaríngea	Bebés; idosos com próteses dentárias; antibioterapia; corticoterapia; quimioterapia; RT da cabeça e pescoço; xerostomia; VIH
Esofágica	VIH; neoplasias hematológicas
Mastite	Amamentação
Muco-cutânea crónica	Síndrome rara de início na infância, muitas vezes associado ao síndrome poliglandular auto-imune do tipo 1 (hipoparatiroidismo; insuf. supra-renal e hipogonadismo)



Infecções por *Candida*

Doença localizada a órgão

Infecção focal invasiva	
Tracto urinário	A candidúria é frequente em doentes algaliados e hospitalizados correspondendo em geral a colonização. A pielonefrite a <i>Candida</i> é resultante de disseminação hematogénea e é caracterizada por micro-abcessos múltiplos.
Endoftalmite	Na candidémia está frequentemente presente e pode até papel no seu diagnóstico. Pode resultar também de trauma ou menos frequentemente de cirurgia.
Osteo-articulares	Ocorrem quer por disseminação hematogénea, quer por via exógena (trauma, injeção intra-articular ou procedimento cirúrgico.
Meningite	Meningite crónica. Mais comum no contexto de shunts ventrículo-peritoneais.
Endocardite	Uma das formas mais graves de candidíase, sendo a forma mais comum de endocardite fúngica. Ocorre geralmente em doentes com próteses valvulares, toxicodependentes e com CVC e fungémia de longa duração.
Peritonite e infecções intra-abdominais	A <i>Candida</i> frequentemente contribuí para as infecções polimicrobianas que ocorrem nas perfurações do tracto gastrointestinal ou na pancreatite aguda necrotizante

Candidémia e candidíase invasiva

Definições

Candidémia

presença de *Candida sp* no sangue

- Isolamento em hemocultura não deve ser visto como contaminante
- Candidémia é uma manifestação
 - Candidíase disseminada
 - Colonização de CVC

CID 2005; 41: 1455-1460

Candidíase disseminada aguda ou invasiva

Candidémia com infecção de ≥ 2 órgãos não adjacentes

Candidémia e candidíase invasiva

Patogénese

3 vias de entrada na corrente sanguínea

- Através da barreira mucosa do tracto gastrointestinal
 - As várias espécies de *Candida* fazem parte da flora intestinal normal
 - Mecanismo mais comum para a disseminação hematogénea
- Via cateter endovenoso (particularmente CVC)
 - A partir de colonização do cateter
 - Nutrição parentérica constitui um factor adicional
- A partir dum foco localizado

Candidemia e candidíase invasiva

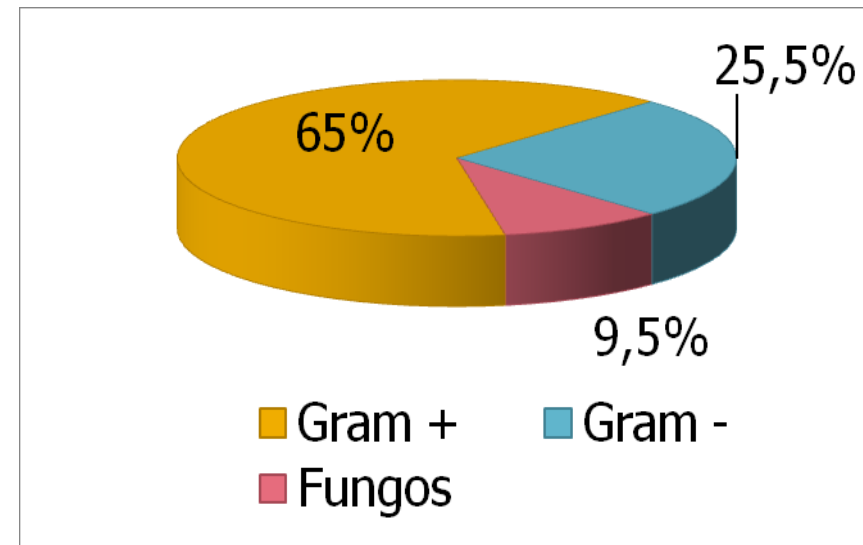
Epidemiologia

Aumento como IACS

- A estirpe infectante faz quase sempre da flora endógena do hospedeiro
- Está descrita a sua transmissão nosocomial

J Infect Dis 1993; 168: 195-201

- Vigilância epidemio e microbiológica de hemoculturas (EUA) – estudo SCOPE
- Multicêntrico; 7 anos (03/1995 a 10/2002)
- 24179 doentes com hemoculturas positivas
- **Candidas** foram o 4º microrganismo isolado
- Doente neutropénico
 - **Candidas**
 - *Enterococci*
 - *Streptococci viridans*



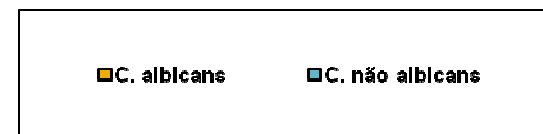
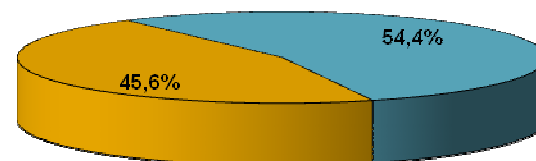
Clin Infect Dis 2004; 39: 309-17

Candidemia e candidíase invasiva

Epidemiologia

Aumento das *Candida não albicans*

- Vigilância infecções graves por *Candida* (EUA) – estudo PATH
- Multicêntrico; 07/2004 a 04/2008)
- N – 2019
- Mortalidade às 12 semanas – 35,2%
- ***Candida não albicans* mais frequente – 54,4%**
- *Candida parapsilosis*
 - Menor mortalidade
 - Menor associação com
 - Neutropenia
 - Imunossupressão
- *Candida krusei*
 - Maior mortalidade
 - Maior associação com
 - Uso prévio de fluconazol
 - Neoplasia hematológica
 - Neutropenia
 - Imunossupressão



Clin Infect Dis 2009; 48: 1695-703

- **O conhecimento da prevalência das diferentes espécies de *Candida* tem importância clínica dada as diferentes susceptibilidades aos antifúngicos**

Candidémia e candidíase invasiva

Factores de risco

Unidade de Cuidados Intensivos

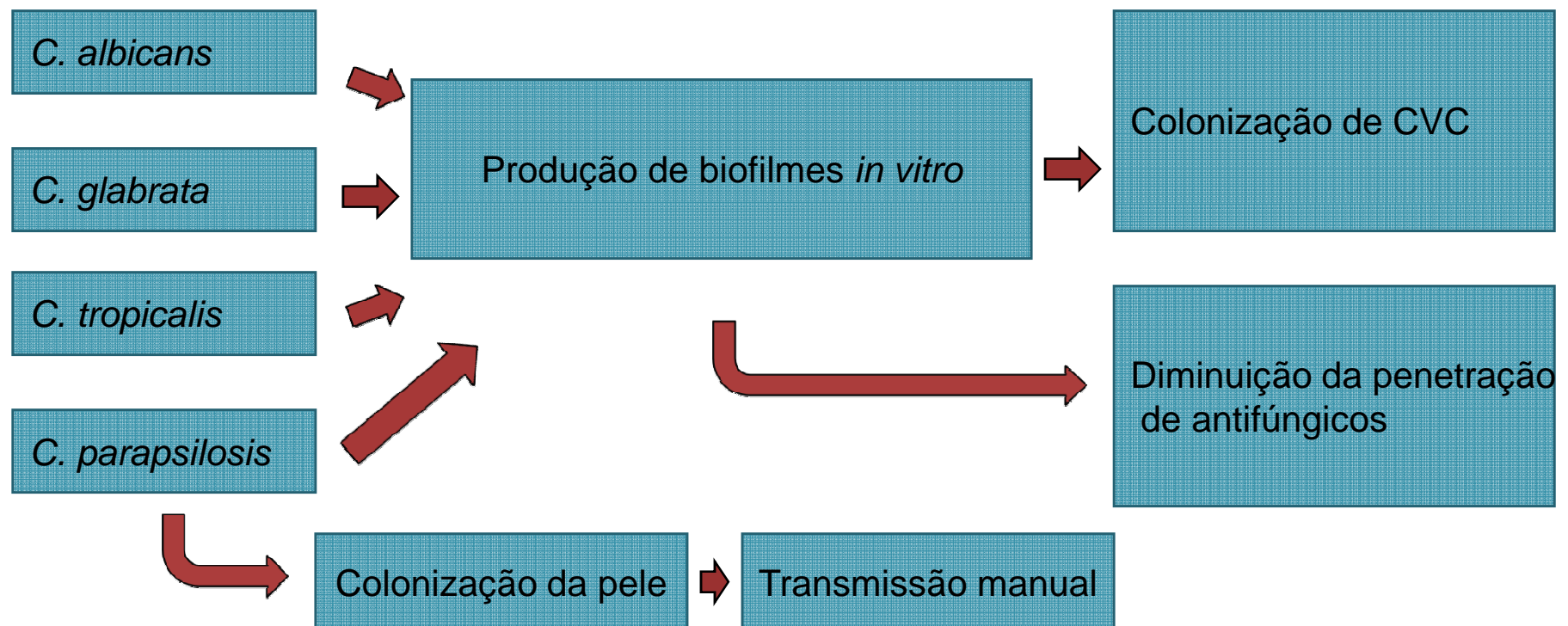
- Gerais
 - CVC
 - Nutrição parentérica
 - Antibioterapia de largo espectro
 - Scores de Apache mais elevados
 - IRA (particularmente se em HD)
 - Cirurgia prévia (particularmente se abdominal)
 - Perfurações do tracto gastrointestinal
- Infecções por *C. não albicans*
 - Exposição prévia a fluconazol
 - CVC

Doentes imunossuprimidos

- Gerais
 - Neoplasia hematológicas
 - Transplantados
 - Órgãos sólidos
 - Células hematopoiéticas
 - Em quimioterapia (se associada a lesão da mucosa gastrointestinal)
- Infecções por *C. não albicans*
 - Exposição prévia a fluconazol
 - CVC (*C. parapsilosis*)

Candidemia e candidíase invasiva

Diferenças entre espécies de *Candida*



Candidemia e candidíase invasiva

Diferenças entre espécies de *Candida*

Espécies de <i>Candida</i>	Susceptibilidade					Clínica	Frequência relativa (%) de Candidemia
	Fluconazol	Voriconazol	Equino-candinas	Flucitosina	Anfotericina B		
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	Candidemia e infecção de órgão	40-60
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	Candidemia e miosite	15-25
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	Candidemia; Associada ao uso de dispositivos; Atinge RN	20-30
<i>C. glabrata</i>	S-DD ou R	S	S	S	S ou I	Candidemia e IU	15-25
<i>C. krusei</i>	R	S	S	I ou R	S ou I	Candidemia; Associada a transplante	<5
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S	S ou R	Candidemia e infecção de órgão	<5

Candidemia e candidíase invasiva

Clínica

- Febre
 - Febrícula bem tolerada até sepsis
- Lesões oculares características
 - Corioretinite com ou sem vitrite
- Lesões cutâneas
 - Pústulas de base eritematosa
 - Nódulos de centro necrótico



Candidémia e candidíase invasiva



Diagnóstico definitivo

- O diagnóstico correcto depende da colheita prévia e processamento adequados da amostra para exame cultural
 - **Hemoculturas**
 - Boa resposta com os meios de cultura actuais usados nos sistemas BACTEC e BactiAlert
 - Lesões focais ou atingimento de órgão
 - Biopsia com envio para exame directo, cultural e anatómopatológico

Candidémia e candidíase invasiva



Testes rápidos

- Morosidade do exame cultural numa doença grave e rapidamente mortal
- Testes de detecção de antígenos
 - Teste do Beta-D-Glucano
 - Componente da parede celular de muitos fungos (incl. *Candida*)
 - Aprovado pela FDA para diagnóstico de infecções fúngicas invasivas
- Técnicas de fluorescência com hibridização *in situ* numa amostra a positivar
 - *Candida albicans*
 - *Candida glabrata*
- PCR (*Polymerase chain reaction*)

Antifúngicos

Fármaco		Comentários
Polienos (Anfotericina B)	Deoxicolato	Nefrotoxicidade importante, hipokaliémia e má tolerância durante a sua administração.
	Formulações lipídicas	Muito menor nefrotoxicidade e melhor tolerância, possibilitando uso de doses mais elevadas. Permanece com um fármaco valioso no tratamento da maioria das IFI. Mantém-se de primeira linha no tratamento da candidémia em doentes neutropénicos ou de gravidade e na fusaríose.
Azóis	Fluconazol	Dos azóis mais antigos. Mantém-se de primeira linha no tratamento da candidémia em doentes NÃO neutropénicos.
	Itraconazol	Pode ter efeito inotrópico negativo, pelo que não deve ser usado com insuficiência cardíaca grave. Primeira linha na aspergilose broncopulmonar alérgica
	Voriconazol	Formulação parentérica e oral, com muito boa biodisponibilidade. Primeira linha na terapêutica da Aspergilose e nas infecções pelo <i>Scedosporium</i> . Terapêutica de resgate da fusaríose. Inibidor importante do citocromo P450, com interações farmacológicas importantes (ex: ciclosporina, inibidores da calcineurina).
	Posaconazol	Só existe formulação oral. Primeira linha na profilaxia da Aspergilose. Útil na Mucormicose. Também é um inibidor importante do citocromo P450.
Equinocandinas	Caspofungina	O primeiro da nova classe. Primeira linha no tratamento da candidémia em doentes neutropénicos ou de gravidade. Alternativa na aspergilose invasiva.
	Anidulafungina	A única equinocandina não metabolizada hepaticamente. Alternativa no tratamento da candidémia.
	Micafungina	Ainda pouca experiência. Profilaxia da aspergilose no neutropénico transplantado de células hematopoiéticas. Alternativa no tratamento da candidémia.

Candidemia e candidíase invasiva

Tratamento

Grupos de tratamento	Terapêutica		
	Primeira linha	Alternativa	Comentários
Doente não neutropênicos	Fluconazol: dose de carga - 800 mg (12 mg/Kg); depois, 400 mg/d (6 mg/Kg); ou Equinocandina	Anfotericina B lipossômica: 3-5 mg/Kg/dia; ou Anfotericina B: 0,5-1 mg/Kg/dia; ou Voriconazol: 400 mg (6mg/Kg), 12/12h no 1º dia, seguido de 200 mg (3 mg/Kg), 12/12h	Optar por equinocandina em doença moderadamente grave ou grave e em doentes com toma prévia de azóis. Transição para fluconazol após terapêutica inicial com equinocandina é adequada em muitos casos.
Doentes neutropênicos	Equinocandina ou Anfotericina B lipossômica: 3-5 mg/Kg/dia	Fluconazol: dose de carga - 800 mg (12 mg/Kg); depois, 400 mg/d (6 mg/Kg); ou Voriconazol: 400 mg (6mg/Kg), 12/12h no 1º dia, seguido de 200 mg (3 mg/Kg), 12/12h	Preferível equinocandina ou Anfotericina B lipossômica na maioria dos doentes. Recomendado fluconazol em doente sem toma recente de azóis e sem doença grave.

Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by IDSA
Clin Infect Dis 2009; 48: 503

Candidémia e candidíase invasiva

Terapêutica antifúngica **empírica**

Factores de relevo

- Estabilidade hemodinâmica do doente
- História de exposição a antifúngicos
- Qual a infecção fúngica suspeita

Febre ao fim de 4 a 7 dias de antibioterapia de largo espectro

■ **Doentes neutropénicos**

- Equinocandina
- Anfotericina B (form. lipídicas)
- Voriconazol

■ **Doentes não neutropénicos**

- APENAS em doentes críticos com risco substancial para candidíase invasiva
- Equinocandina
- Fluconazol

Candidemia e candidíase invasiva

Monitorização

- Hemoculturas diárias
 - Persistência de hemoculturas positivas implica procura de foco metastático
- Remoção de CVC
 - Clearance mais rápida da fungemia
 - Clin Infect Dis 1995; 21: 994
 - Maior mortalidade com a manutenção de cateteres
 - Crit Care Med 2008; 36: 2967
- Exame oftalmológico (mesmo na ausência de queixas)

Duração da terapêutica

- Mínimo de 2 semanas após negatificação das culturas
- Completa resolução dos sintomas atribuíveis a *Candida* e da neutropénia
- Terapêutica mais longa com focos metastáticos (duração?)

Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by IDSA

Clin Infect Dis 2009; 48: 503

Candidemia e candidíase invasiva

Novas abordagens terapêuticas

Terapêutica de combinação

- N - 219 não neutropênicos
- 2 braços
 - Fluconazol (800 mg/dia) 2 semanas
 - Fluconazol (800 mg/dia) + anfotericina B deoxicolato (0,7 mg/kg/dia) nos primeiros 4 a 7 dias, seguido de monoterapia com fluconazol até total de 2 semanas
- Mais rápida clearance da fungemia com biterapia
- Taxas de sucesso similares

Clin Infect Dis 2003; 36: 1221-29

Anticorpos monoclonais

- Efungumab (Ac monoclonal contra proteína 90 do choque do calor)
- N – 117
- 2 braços
 - Anfotericina B (form. lipídica) + placebo
 - Anfotericina B deoxicolato + efungumab (nos 1^{os} 5 dias)
- Melhores respostas
 - Clínica (52 vs 86%)
 - Micológica (54 vs 89%)
 - Mortalidade (18 vs 4%)

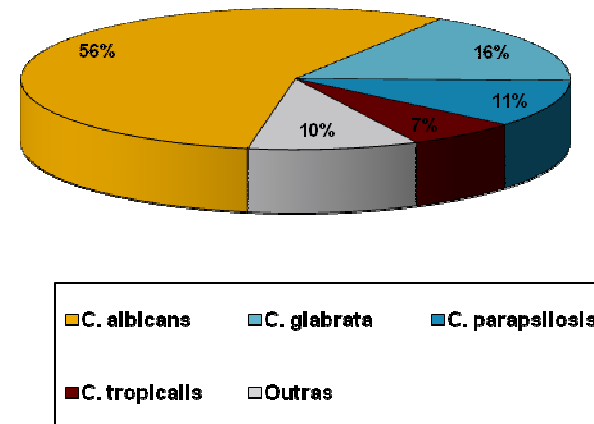
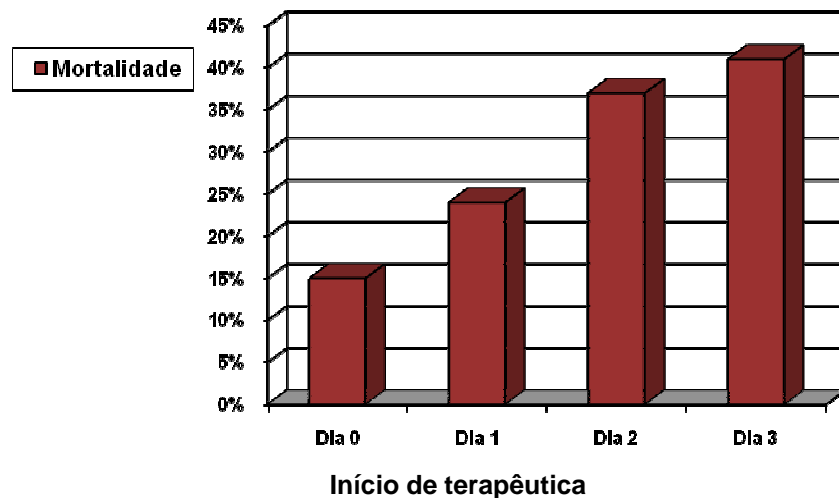
Clin Infect Dis 2006; 42: 1406-13

Candidemia e candidíase invasiva

Mortalidade

Atraso no tratamento

- N- 230
- Estudo retrospectivo
- Doentes com candidemia de 4 Hospitais medicados com fluconazol
- Atraso no início da terapêutica teve grande impacto na mortalidade



Candidémia e candidíase invasiva

Mortalidade

Outros factores

- N – 245
 - EUA, retrospectivo
 - UCI – 111 – mortalidade 36%
 - Analisada como sub-grupo
 - Enf – 134 – mortalidade 29%

UCI ou Enfermaria

- Score de Apache II mais elevado
- Dosagem inadequada de fluconazol
- Manutenção de CVC

Enfermaria

- Corticoterapia

Crit Care Med 2008; 36: 2967-72

- N – 340
 - França (300 UCI); prospectivo
 - Não *albicans* – 43%
 - Mortalidade global de 45,9%

UCI

- Diabetes mellitus tipo 1
- Imunossupressão
- Ventilação mecânica

Crit Care Med 2009; 37: 1612



Aspergilose

- Aspergilose - doença provocada por uma das espécies de *Aspergillus* e que pode traduzir-se:
 - Alergia
 - Colonização
 - Invasão de tecidos

- As espécies mais comuns são:
 - *Aspergillus fumigatus*
 - *Aspergillus flavus*
 - *Aspergillus terreus*
 - *Aspergillus niger*

Aspergilose invasiva

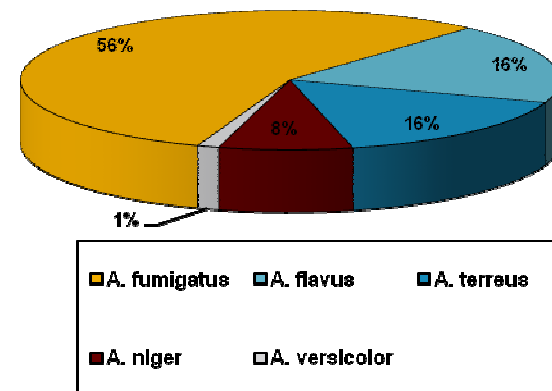
Epidemiologia

- Os *Aspergillus* são organismos ubíquos aos quais estamos expostos com frequência
- **A doença invasiva só é comum em contexto de imunossupressão**

O nº de espécies de *Aspergillus* que causa doença está a aumentar

- N – 5589 Tx células hematopoiéticas
- 1985 a 1999
- **De 1985 a 1991 90% das Aspergiloses foram devidas a *A. fumigatus***
- De 1992 a 1999 aumento do *Aspergillus* não *fumigatus* e doutros fungos, incluindo *Fusarium* e *Zygomycetes*

- N - 4261 Tx medula óssea
- 03/2001 a 12/2002

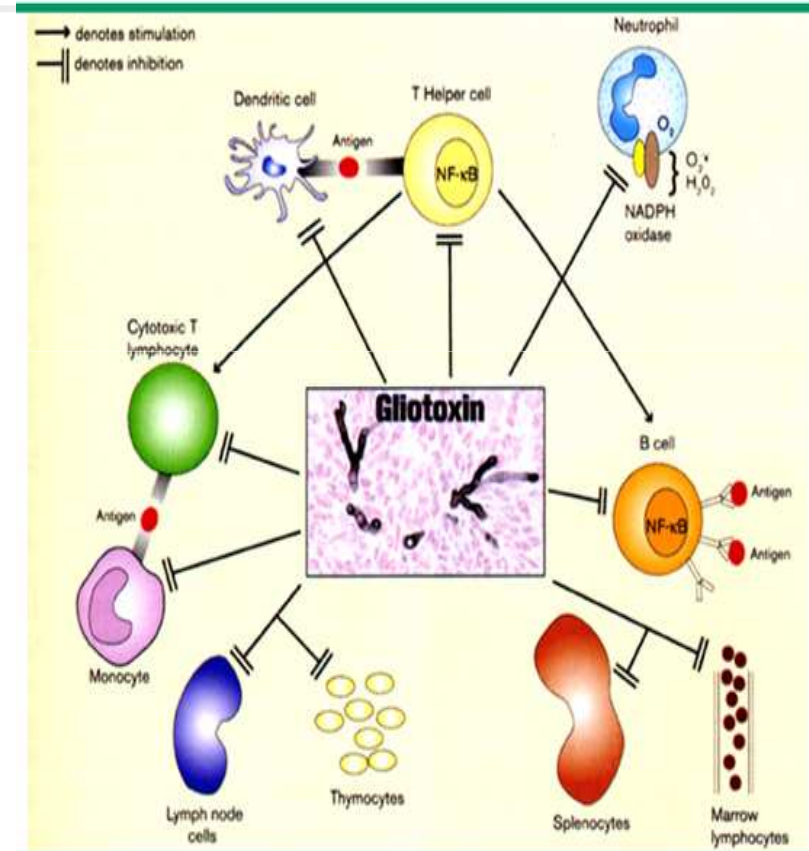


Aspergilose invasiva

Patogénese

- A infecção por *Aspergillus* ocorre quase sempre por via inalatória
- Os macrófagos alveolares são habitualmente capazes de deter a infecção, excepto:
 - Grande inóculo de fungos
 - Disfunção ou diminuição do número de macrófagos
- Nessas situações as *conidia* germinam em hifas e há recrutamento de neutrófilos
- Produção pelo fungo de vários metabolitos como galactomanano e gliotoxina que evadem as respostas do hospedeiro
- Progressão da infecção, com invasão vascular e consequente enfarte e necrose dos tecidos

Gliotoxin, a toxin produced by AF, suppresses several key pathways in innate and antigen-specific immunity



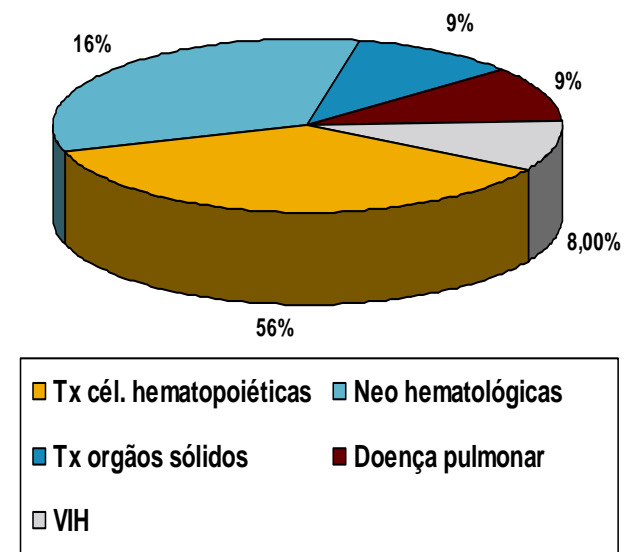
Gliotoxin likely suppresses T-cell responses principally by inducing apoptosis of antigen-presenting cells. The center box depicts experimental invasive pulmonary aspergillosis in a mouse (silver stain; original magnification x 400).

Aspergilose invasiva

Factores de risco

- Neutropénia grave e prolongada
- Corticoterapia
- Transplantados de cél. hematopoiéticas
 - Risco aumenta
 - Idade avançada
 - *Mismatched*
 - Doença enxerto versus hospedeiro
 - Infecções por CMV
- Transplantados de órgãos sólidos
- Infecção VIH avançada
- Immunodeficiência congénita
 - Doença granulomatosa crónica

- N – 589
- Aspergilose confirmada ou suspeita



Aspergilose invasiva



Clínica

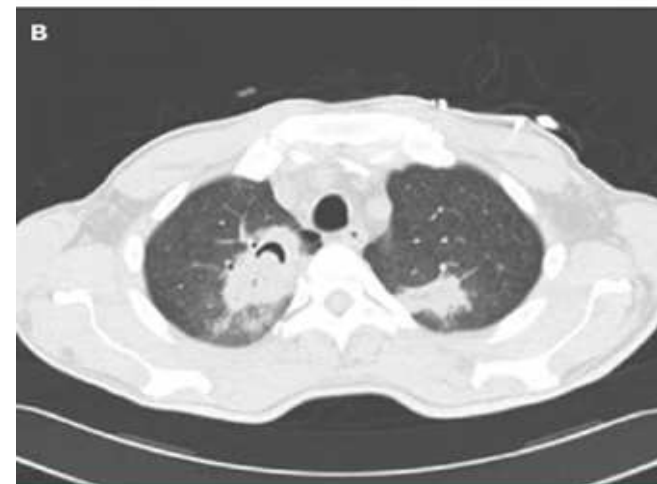
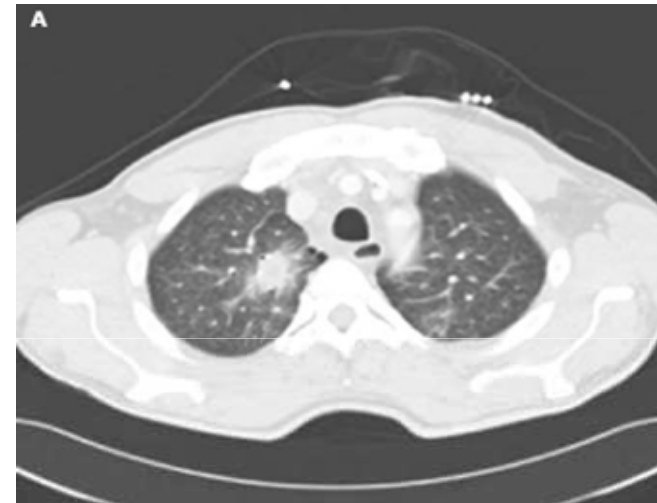
- As doenças causadas pelas diferentes espécies são clinicamente indistinguíveis
- Doença aguda e progressiva
- Sinais e sintomas dependem largamente do local anatómico envolvido
- Dado a infecção ser adquirida quase sempre por via inalatória as manifestações mais comuns resultam do atingimento dos pulmões, vias aéreas superiores e estruturas contíguas
- A partir do aparelho respiratório pode disseminar-se e envolver outros órgãos

Aspergilose invasiva

Clínica

- Aspergilose pulmonar
 - Forma mais comum de doença invasiva
 - Febre, tosse, toracalgia, dispneia e por vezes hemoptises

- TAC
 - Lesões densas, com ou sem sinal de halo
 - Sinal de crescente
 - Cavitações



Aspergilose invasiva



Clínica

■ **Traqueobronquite**

- Mais frequente em contexto de transplantação pulmonar
- Descritos casos na SIDA avançada
- Tosse, dispneia e pieira
- BFB – úlceras, nódulos ou pseudo-membranas

■ **Aspergilose dos seios nasais**

- Febre, congestão nasal e dor na face
- Envolvimento da órbita com dor e proptose, podendo haver extensão aos seios cavernosos

■ **Aspergilose invasiva crónica**

- Forma indolente de aspergilose pulmonar
- Interface entre aspergiloma e tecido pulmonar, com progressão lenta da infecção
- Ocorre mais em doentes pulmonares crónicos que no imunossuprimido

Aspergilose invasiva



Clínica

■ Aspergilose disseminada

- Disseminação a partir do tracto respiratório em doente gravemente imunodeprimido
- Sepsis
- Frequente o envolvimento ocular e de órgãos abdominais (fígado e baço)
 - TAC com lesões em alvo hepato-esplénicas
- Pode envolver o SNC

■ Endocardite

- 2ª causa de endocardite fúngica
- Infecção provável no acto operatório
- Febre e fenómenos embólicos
- Hemoculturas negativas
 - Exame da vegetação
- Mortalidade - quase 100%

■ Endoftalmite

- Pode surgir numa aspergilose disseminada
- Mais raramente por trauma

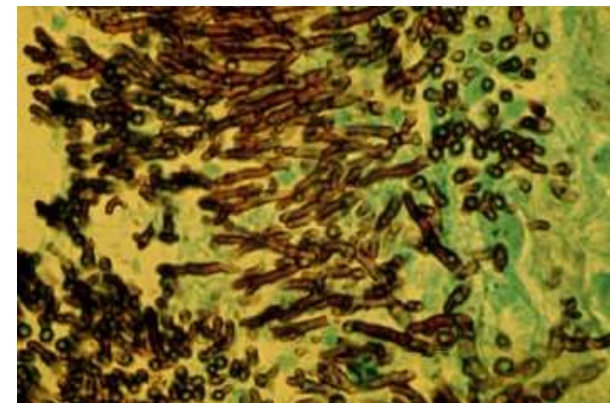
Aspergilose invasiva

Diagnóstico

- Diagnóstico precoce e rápida instituição de terapêutica são decisivos na melhoria do prognóstico
- Diagnóstico definitivo feito pela identificação de *Aspergillus* em cultura, em regra em biopsia de órgão atingido

Histologia e cultura

- Exame microscópico de tecido
 - Hifas estreitas, septadas, ramificadas
 - Não distingue doutros fungos (*Scedosporium* e *Fusarium*)
- Exame cultural
 - 1 a 3 dias até 4 semanas (vol. do inóculo)



Aspergilose invasiva

Diagnóstico

Métodos não culturais

- Teste do galactomanano
 - Componente major da parede do *Aspergillus*, libertado durante o seu crescimento
 - Técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)
 - Validado para o sangue, mas pequenos estudos sugerindo a sua aplicabilidade ao LBA e LCR
 - Detecta antigenémia antes do aparecimento de sinais clínicos, imagio ou microbiológicos em doentes de risco; em especial com neoplasias hematológicas
 - Sensibilidade de 61 a 71% e especificidade de 89 a 93%
 - Valores mais altos no sub-grupo dos doentes com neoplasias hematológicas ou transplantados de células hematopoiéticas
 - Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2006; 42:1417

Aspergilose invasiva

Diagnóstico

Métodos não culturais

- Teste do Beta-D-Glucano
 - Componente da parede celular de muitos fungos (incl *Aspergillus*)
 - Aprovado pela FDA para diagnóstico de infecções fúngicas invasivas
 - Útil na exclusão diagnóstica
 - Valor preditivo negativo de 98% e 100% em 2 estudos
 - J Clin Microbiol 2005; 43: 5957
 - Clin Infect Dis 2004; 39: 199
 - Útil no diagnóstico precoce
 - N – 90 com leucemia aguda
 - Clin Infect Dis 2008; 46: 878
- PCR (Polymerase chain reaction)
 - Sem *kits* comerciais disponíveis
 - Sem critérios de validação *standard*
 - Resultados díspares
 - Galactomanano mais sensível
 - J Clin Microbiol 2004; 42: 2733
 - Identificação em 52 de 56 casos com cultura de tecidos positiva
 - Clin Infect Dis 2006; 42: 51
- NASBA
 - Amplificação de ARNm em vez de ADN
 - Experimental

Aspergilose invasiva



Tratamento: 3 componentes

- Reverter as condições predisponentes
 - Neutropénia induzida por QT
 - Papel do G-CSF?
 - Corticoterapia por doença do enxerto vs hospedeiro
 - Diminuição da imunossupressão
 - Regimes poupadores de corticóides – inibidores da calcineurina
- Cirurgia
 - Desbridamento de focos necróticos ou de tecidos infectados
 - Empiema pleural e derrame pericárdico; invasão da parede torácica; lesões pulmonares próximas de grandes vasos ou pericárdio; endocardite; cateteres e próteses vasculares infectadas; osteomielite; lesões cerebrais
- Terapêutica antifúngica

Aspergilose invasiva

Terapêutica

Quadro clínico	Terapêutica		Comentários
	Primeira linha	Alternativa	
Aspergilose pulmonar invasiva	Voriconazol (6 mg/Kg EV, 12/12h no 1º dia, seguido de 4 mg/Kg EV, 12/12h; oral: 200 mg, 12/12h)	Anfotericina B lipossômica (3-5 mg/Kg/dia), Caspofungina (70mg/d, ev, no 1º dia, seguido de 50 mg/dia), Micafungina (100-150 mg/dia, EV), Posaconazol (200 mg, 6/6h, seguido de 400 mg, PO, 12/12h após estabilização da doença), Itraconazol (dose dependente da formulação)	A terapêutica primária combinada não está recomendada por rotina, por falta de dados clínicos; a adição de outro agente ou a alteração para outra classe na terapêutica de resgate deve ser considerada individualmente
Aspergilose sinusal invasiva	Similar à aspergilose pulmonar invasiva	Similar à aspergilose pulmonar invasiva	
Aspergilose traqueo-brônquica	Similar à aspergilose pulmonar invasiva	Similar à aspergilose pulmonar invasiva	
Aspergilose pulmonar necrotizante crônica (aspergilose pulmonar invasiva subaguda)	Similar à aspergilose pulmonar invasiva	Similar à aspergilose pulmonar invasiva	

Aspergilose invasiva

Terapêutica empírica

	Primeira linha	Alternativa	Comentários
Terapêutica empírica antifúngica e preemptiva	Empírica: Anfotericina B lipossômica (3-5 mg/Kg/dia); Caspofungina (70mg/d, ev, no 1º dia, seguido de 50 mg/dia); Itraconazol (200 mg/dia, EV ou 200 mg, 12/12h); Voriconazol (6 mg/Kg EV, 12/12h no 1º dia, seguido de 3 mg/Kg EV, 12/12h; oral: 200 mg, 12/12h)		A terapêutica preemptiva é a extensão lógica da terapêutica antifúngica empírica ao definir uma população de alto risco com evidência de infecção fúngica invasiva (por ex, infiltrado pulmonar ou teste do galactomanano positivo)

Profilaxia

	Primeira linha	Alternativa	Comentários
Profilaxia para a aspergilose invasiva	Posaconazol (200 mg, 8/8h)	Itraconazol (200 mg, EV, 12/12h, 2 dias; depois 200 mg/dia, EV ou 200 mg, 12/12h, oral); Micafungina (50 mg/dia)	Eficácia demonstrada da profilaxia com posaconazol em doentes de alto risco (doentes com doença do enxerto vs hospedeiro e doentes neutropênicos LMA e S. mielodisplásico)

Aspergilose invasiva

Duração da terapêutica

- A duração da terapêutica depende da:
 - Localização da infecção
 - Doença subjacente e gravidade da imunodepressão
 - Resposta à terapêutica
- A terapêutica deve ser mantida até pelo menos 2 semanas após a resolução clínica e radiológica
- Doentes que completaram terapêutica ainda estão em risco de reactivação da aspergilose, se houver recorrência da neutropénia
 - Reinício de antifúngico se houver mais QT ou intensificação da imunossupressão

Aspergilose invasiva

Incidência e mortalidade

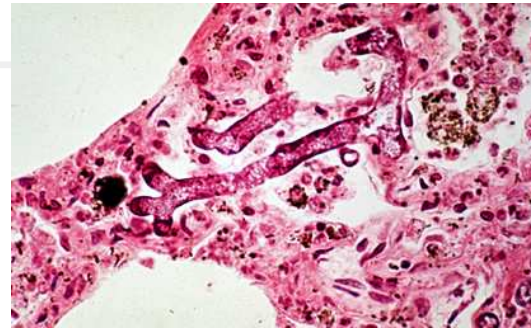
- N – 4261 Tx cél. hematopoiéticas
- N – 4110 Tx órgãos sólidos
- 19 Hospitais nos EUA
- 03/2001 a 12/2002

		Incidência (12 meses)	Mortalidade (3 meses)
Transplante de células hematopoiéticas	Autólogo	0,5%	53,8%
	Dador não relacionado	3,9%	84,6%
Transplante de órgãos sólidos	Pulmão	2,4%	20%
	Fígado	0,3%	
	Coração	0,8%	66,7%
	Rim	0,1%	66,7%

Mucormicose (Zigomicose)

Micologia

- *Mucorales*
 - *Rhizopus*
 - *Mucor*
 - *Rhizomucor*



Hifas largas, raramente septadas, ramificação irregular

Patogénese

- Os *Mucorales* são organismos ubíquos aos quais estamos expostos com frequência (vegetação e solos)
- Adquirida por via inalatória
- **As infecções só surgem com doença subjacente, em geral imunocomprometidos, particularmente diabéticos**
- **São angioinvasivas, causando necrose dos tecidos invadidos**
- O microrganismo tem uma enzima, reductase da cetona que lhe permite crescer em meio ácido
 - Inibição do crescimento com soro de pessoa saudável
 - Estimulação do crescimento com soro cetoacidótico

Mucormicose (Zigomicose)



Factores de risco

- Diabetes mellitus (cetoacidose)
 - Corticoterapia
 - Tratamento com desferroxamina
 - Quelante do ferro (e alumínio)
 - O complexo ferroxamina-ferro estimula o *uptake* do ferro pelo fungo, promovendo o seu crescimento e invasão dos tecidos
 - Neoplasias hematológicas
 - Transplantados de células hematopoiéticas
 - Transplantados de órgãos sólidos
- } Aumento recente

Mucormicose (Zigomicose)

Incidência

N – 929 (mortalidade – 55,4%)

Idade (média) 38.8

Com factor predisponente (%)

Diabetes 36

Neoplasia 17

Transpl. de órgão sólido 7

Terapêutica com desferroxamina 6

Toxicodependentes EV 5

Transpl. de células hematopoiéticas 5

Insuficiência renal 4

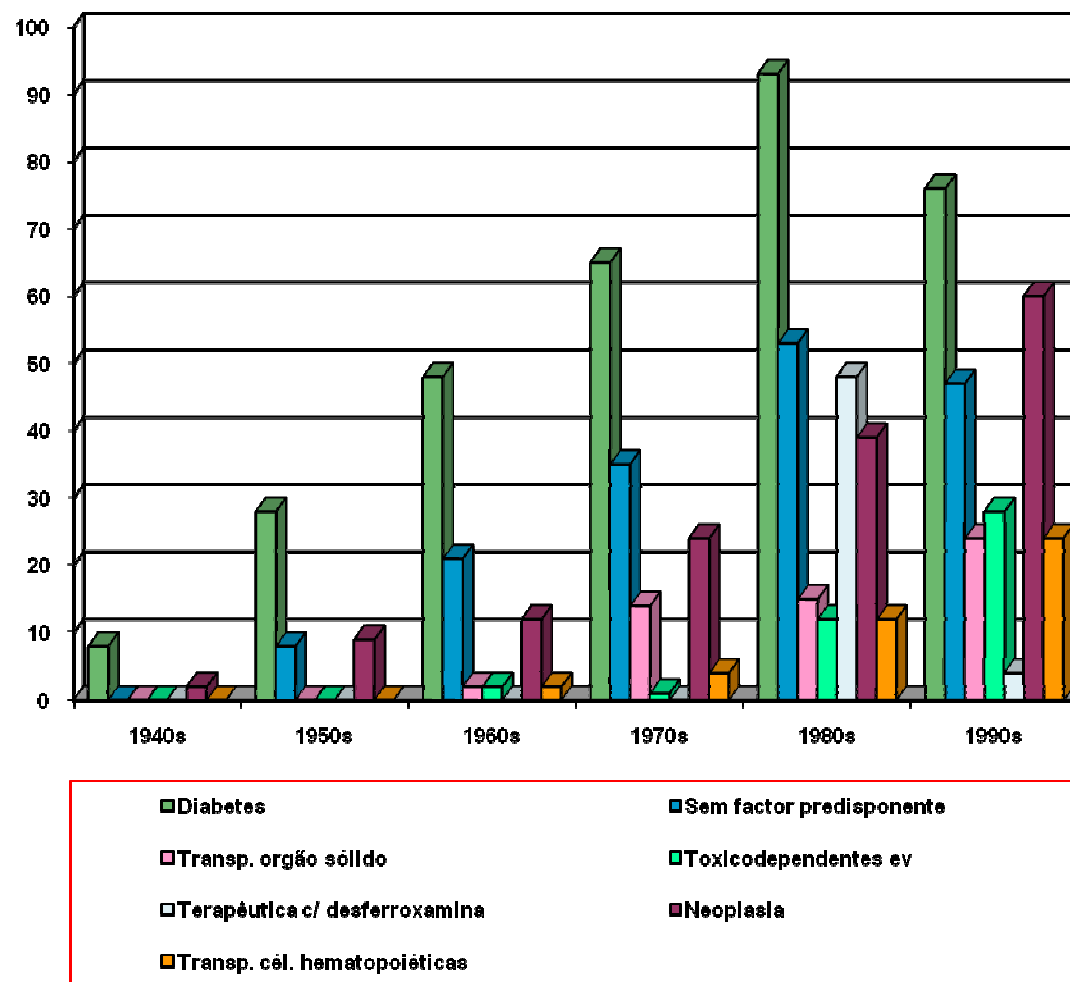
RN baixo peso 3

Diarreia e malnutrição 3

VIH 2

L.E.S. 1

Sem factor predisponente (%) 19



Mucormicose (Zigomicose)

Clínica

- Mucormicose rino-orbito-cerebral
 - Forma mais comum
 - Mais frequente no diabético (70 – 75% em várias séries)
 - Febre, dor na face ou peri-orbitária, rinorreia purulenta, ulcerações nasais, escara no palato
 - Envolvimento da órbita: edema, proptose, amaurose
 - Envolvimento dos seios etmoidal ou esfenoidal com extensão ao SNC: cefaleias, alterações dos pares craneanos, coma



Mucormicose (Zigomicose)



Clínica

- **Mucormicose pulmonar**
 - Pneumonia com enfarte e necrose
 - Febre, tosse, hemoptises
 - Extensão a estruturas contíguas: pleura, mediastino
 - Mais frequente nas neoplasias hematológicas, transplantados e terapêutica com desferroxamina
 - TAC
 - Lesões densas, com ou sem sinal de halo, massas, derrame pleural
 - Diagnóstico diferencial com aspergilose:
 - Sinusite concomitante > 10 nódulos pulmonares
 - Derrame pleural Uso prévio de voriconazol
- **Formas mais raras**
 - Mucormicose gastrointestinal
 - Dor abdominal e hematemeses
 - Úlceras necróticas com possibilidade de perfuração intestinal
 - Doença disseminada com envolvimento multivisceral
 - Mucormicose renal
 - Envolvimento isolado do SNC

Mucormicose (Zigomicose)

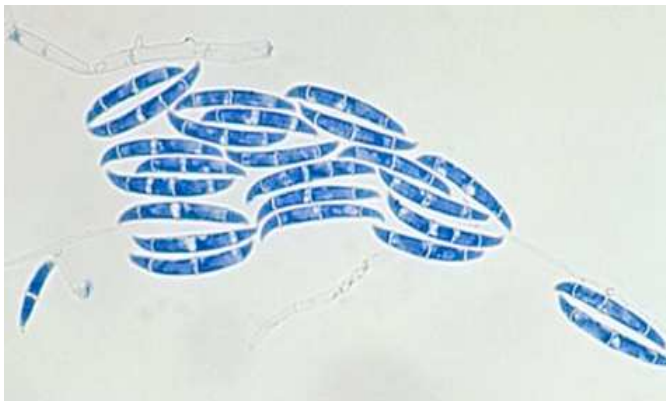
Tratamento: 3 vertentes

- Reverter as condições predisponentes
 - Tratamento da hiperglicemia e cetoacidose
 - Suspensão da desferroxamina
 - Neutropénia
 - Papel do G-CSF?
 - Diminuição da imunossupressão
- Cirurgia
 - Desbridamento de focos necróticos ou de tecidos infectados
- Terapêutica antifúngica
 - Anfotericina B lipossómica ou lipido-complexo (5 a 10 mg/kg/d)
 - Posaconazol (400 mg 12/12h) permitindo passagem a terapêutica oral

Fusariose

■ Micologia

- Fungo filamentoso ubíquo
- Espécies mais comuns
 - *F. solani* (50%)
 - *F. oxysporum* (20%)
 - *F. verticillioides* (20%)



■ Aquisição da infecção

- Via inalatória
 - Mais comum na doença disseminada
- Inoculação directa
 - Mais comum na doença localizada
- Ingestão (doença mediada por toxinas)

■ Clínica

- **Doença disseminada**
- Infecção localizada
 - Onicomicose
 - Cutânea
 - Osteomielite e artrite
 - Endoftalmite
 - Queratite

Fusaríose disseminada

Incidência

- A fusaríose disseminada é muito mais comum nos transplantados de células hematopoiéticas que nos transplantados de órgãos sólidos
- Risco de disseminação
 - Neutropénia prolongada
 - Disfunção macrofágica
 - Doença do enxerto vs hospedeiro
 - Corticoterapia
 - Dador não relacionado

	Transplantados de células hematopoiéticas	Transplantados de órgãos sólidos
Tipo de infecção mais comum	Disseminada	Localizada
Incidência de fungémia	20 – 60%	Incomum
Cronologia da infecção	Precoce no pós - transplante	> 9 meses pós-transplante
Taxa de mortalidade	70 – 100%	33%

Fusaríose disseminada

Clínica

- Febre
- Mialgias intensas
- Lesões cutâneas dolorosas
- Fungemia
 - Hemoculturas positivas em 50 a 60% dos casos
- Infecções sino-pulmonares
- Atingimento hepato-esplênico

Terapêutica

- Terapêutica de primeira linha com anfotericina B
- Terapêutica de resgate com voriconazol
- Alguns relatos de terapêutica de combinação com estes 2 fármacos
- Resistentes aos azóis mais antigos e equinocandinas

Scedosporium

- **Micologia**
 - *S. apiospermum*
 - Hifas ramificadas, septadas com conidio terminal
 - *S. prolificans*
 - Hifas vegetativas
- **Aquisição da infecção**
 - Via inalatória
 - Inoculação directa
- **Manifestações clínicas**
 - **Doença invasiva ou disseminada no imunossuprimido**
 - Infecção localizada no imunocompetente

<i>S. apiospermum</i>	Imunocompetente	Queratite, infecções ósseas ou de tecidos moles, abscesso cerebral (pré-afofamento)
	Imunossuprimido	Pneumonia, endoftalmite, abscesso cerebral, doença disseminada (hemoculturas em < 50%)
<i>S. prolificans</i>	Imunocompetente	Queratite, endoftalmite, infecções ósseas ou de tecidos moles
	Imunossuprimido	Pneumonia, endoftalmite, infecções do SNC, doença disseminada (hemoculturas em > 75%)

Infecções disseminadas

Epidemiologia

N – 107

- Factores predisponentes
 - Neutropénia
 - Corticoterapia
 - Transplantados de células hematopoiéticas
 - Transplantados de órgãos sólidos

Locais de infecção	
Pulmão	24%
SNC	20%
Osso	18%
Disseminada	21%

Factores predisponentes	
Transplantados de órgãos sólidos	22%
Neoplasias hematológicas	21%
Cirurgia / Trauma	15%

Antimicrob Agents Chemoter 2008; 52: 1743-50

- Infecções adquiridas no Hospital
 - 6 doentes com neoplasia hematológica tiveram doença disseminada por *Scedosporium* e faleceram
 - Avaliação feno e genotípica dos doentes e do ar ambiente dos isolamentos mostraram que o surto foi causado por contaminação aérea por uma única estirpe

Lancet 2001; 357: 1267-8

Scedosporium

Terapêutica e mortalidade

■ Terapêutica

■ *S. apiospermum*

- O voriconazol é o fármaco de 1º linha

- Recomendação baseada num estudo retrospectivo com 107 doentes (57% com sucesso terapêutico)

Antimicrob Agents Chemoter 2008; 52: 1743-50

■ *S. prolificans*

- Resistente à maioria dos antifúngicos

- Sensibilidade *in vitro* apenas a albaconazol (ainda não disponível)

- Menor sucesso com voriconazol que para *S. apiospermum*

Antimicrob Agents Chemoter 2008; 52: 1743-50

■ Mortalidade

- Elevada na doença invasiva ou disseminada

- 40%

Antimicrob Agents Chemoter 2008; 52: 1743-50

- Maior nas infecções por *S. prolificans*

- N -16; 15 com neoplasias hematológicas

- Mortalidade de 87,5%

Medicine 1997; 76: 256

VIH e *Cryptococcus neoformans*

Epidemiology of HIV-associated cryptococcosis in France (1985–2001): comparison of the pre- and post-HAART eras

Françoise Dromer^a, Simone Mathoulin-Pélissier^b, Arnaud Fontanet^c, Olivier Ronin^d, Bertrand Dupont^d, Olivier Lortholary^{a,d}, on behalf of the French Cryptococcosis Study Group*

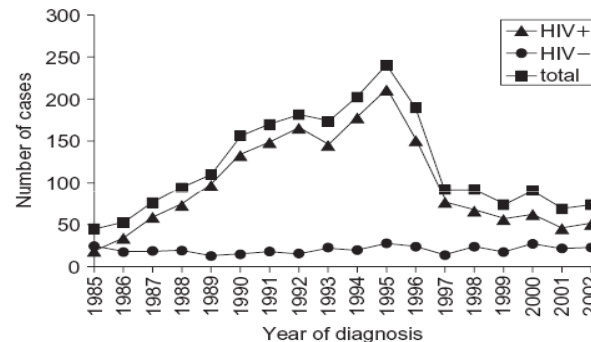
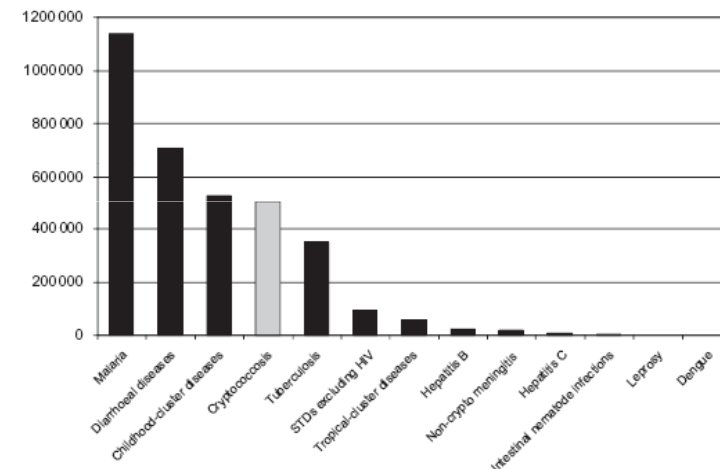


Fig. 1. Evolution of the incidence of cryptococcosis, by year of diagnosis in France (1985–2001) as reported to the National Reference Center for Mycoses are presented (no adjustment for reporting delays).

AIDS 2004, 18:555–562

Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS

Benjamin J. Park^a, Kathleen A. Wannemuehler^b, Barbara J. Marston^c, Nelesh Govender^d, Peter G. Pappas^e and Tom M. Chiller^a



AIDS 2009, 23:525–530

- Constitui a IFI mais frequente e grave, apresentando-se geralmente como meningite, mas podendo ser disseminada, surgindo habitualmente com contagem de linfócitos TCD4 < 100/mm³
- Com o advento da TARV diminuiu significativamente nos Países desenvolvidos
 - Redução de 46% da incidência em França (n = 1352 de 1985-1996 versus n = 292 de 1997-2001)
- A nível global, contudo, mantém-se como uma importante causa de mortalidade
 - Estimativa de 957000 casos/ano (720000 dos quais na África sub-Saariana), responsável por 624700 mortes)

Transplantes e *Cryptococcus*

- Muito mais frequente no transplante de órgãos sólidos
 - TRANSNET
 - 8% das IFI no transplante de órgãos sólidos
 - Clin Infect Dis 2010; 50: 1101-1111
 - 0,6% das IFI no transplante de células hematopoiéticas
 - Clin Infect Dis 2010; 50: 1091-1100

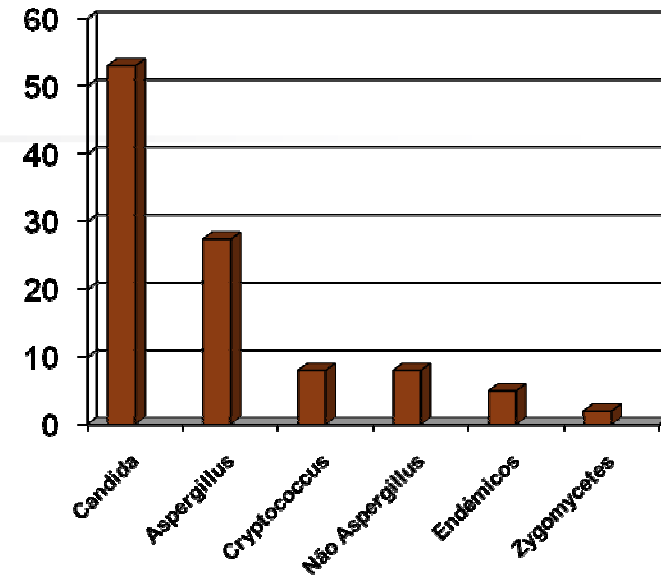
Transplante de órgãos sólidos

	Coorte prévia (n – 187) 1950-2000	Coorte actual (n – 320) 2000-2008
Incidência global	1,52%	1,56%
SNC	68%	54%
Doença disseminada	77%	56%
Pulmonar	14%	24%
Inibidores da calcineurina	10%	64%
Ciclosporina	67%	10%
AmB deoxicolato	86%	36%
AmB formulações lipídicas	4%	40%
Mortalidade	39,9%	19,6%

IFI no transplante de órgãos sólidos

TRANSNET

- Rede de vigilância multicêntrica de infecções em transplantados
- 2001 – 2005
- Coorte de vigilância
 - n -1603 com 1208 IFI
 - Coorte de incidência (Tx n - 16808)
 - n -633 com 729 IFI

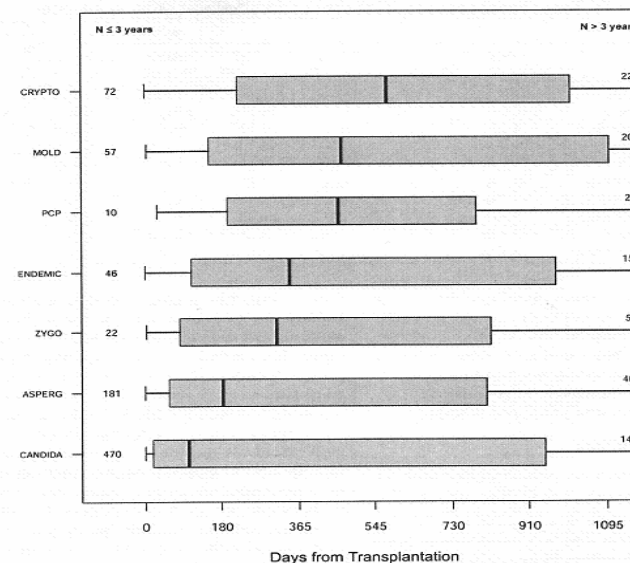


IFI (%)	Rim (n-332)	Fígado (n-378)	Pâncreas (n-128)	Pulmão (n-248)	Coração (n-99)	Int delgado (n-22)
Candidíase	49	68	75	23	49	85
Aspergilose	14	11	5	44	23	0
Zigomicose	2	2	0	3	3	0
Outros filamentosos	3	2,4	3,1	19,8	7,1	0
Criptococose	15	6	5	2	10	1
Endêmicos	10	5	6	1	3	0
Pneumocistose	1	1	1	2	3	0

IFI no transplante de órgãos sólidos

TRANSNET

- Calendário das infecções fúngicas



- Percentagem de sobrevida aos 12 meses
 - Aspergilose invasiva 59%
 - F. filamentosos não *Aspergillus* 61%
 - Candidíase 66%
 - Criptococose 73%

IFI no transplante de células hematopoiéticas

TRANSNET

- Rede de vigilância multicêntrica de infecções em transplantados
- 2001 – 2006
- Coorte de vigilância
 - Coorte de incidência (Tx n-15820)
- IFI
 - Doença do enxerto versus hospedeiro
 - Neutropenia

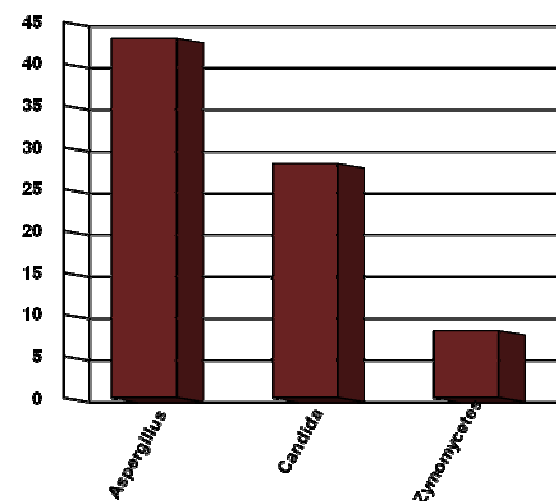
n – 875 com 983 IFI

n – 639 com 718 IFI

61%

59%

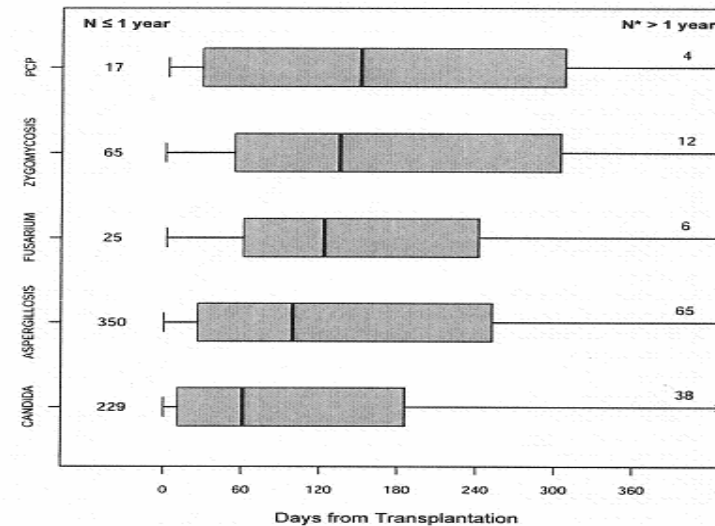
Incidência cumulativa de IFI (12 meses)	
Não relacionado compatível	7,7%
Relacionado com <i>mismatched</i>	8,1%
Relacionado totalmente compatível	5,8%
Autólogo	1,2%



IFI no transplante de células hematopoiéticas

TRANSNET

- Calendário das infecções fúngicas



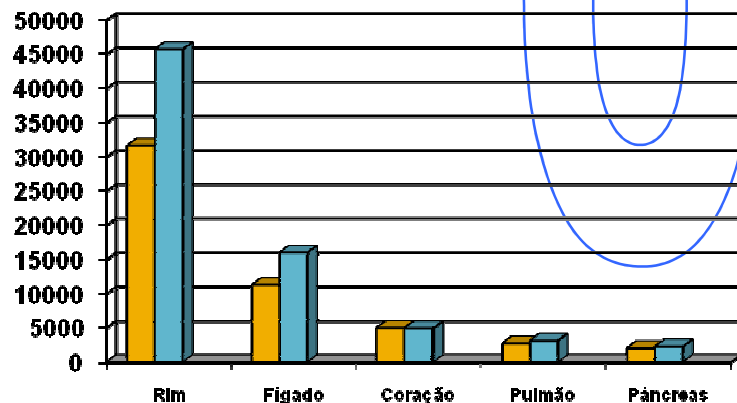
- Percentagem de sobrevida aos 12 meses
 - Infecções por Fusarium 6,3%
 - Aspergilose 25,4%
 - Zigomicose 28,0%
 - Candidíase 33,6%

Ameaça já no presente!

Transplante

América e Europa

Global Observatory On Donation And Transplantation



VIH

Regional statistics

	People living with HIV	New HIV infections 2008	AIDS-related deaths 2008	Adult HIV prevalence (%)
Sub-Saharan Africa	22.4 million [20.8–24.1 million]	1.9 million [1.0–2.2 million]	1.4 million [1.1–1.7 million]	5.2% [4.9%–5.4%]
South and South-East Asia	3.8 million [3.4–4.3 million]	280 000 [240 000–320 000]	270 000 [220 000–310 000]	0.3% [0.2%–0.3%]
East Asia	850 000 [700 000–1.0 million]	75 000 [58 000–88 000]	59 000 [46 000–71 000]	<0.1% [<0.1%]
Latin America	2.0 million [1.8–2.2 million]	170 000 [150 000–200 000]	77 000 [66 000–89 000]	0.6% [0.5%–0.6%]
North America	1.4 million [1.2–1.6 million]	55 000 [38 000–61 000]	25 000 [20 000–31 000]	0.4% [0.3%–0.5%]
Western and Central Europe	850 000 [710 000–970 000]	30 000 [23 000–35 000]	13 000 [10 000–15 000]	0.3% [0.2%–0.3%]
Eastern Europe and Central Asia	1.5 million [1.4–1.7 million]	110 000 [100 000–130 000]	87 000 [72 000–110 000]	0.7% [0.6%–0.8%]
Caribbean	240 000 [220 000–260 000]	20 000 [16 000–24 000]	12 000 [9 300–14 000]	1.0% [0.9%–1.1%]
Middle East and North Africa	310 000 [250 000–380 000]	35 000 [24 000–46 000]	20 000 [15 000–25 000]	0.2% [<0.2%–0.3%]
Oceania	59 000 [51 000–68 000]	3900 [2900–5100]	2000 [1100–3100]	0.3% [<0.3%–0.4%]
Total	33.4 million [31.1–35.8 million]	2.7 million [2.4–3.0 million]	2 million [1.7–2.4 million]	0.8% [<0.8%–0.8%]

Source: AIDS epidemic update December 2009

UCI

■ Cateterização venosa central

- Aumento de 39 para 46% (1999 - 2007)
 - Apesar da diminuição dos Swan-Ganz

■ Aumento da multi-resistência antibiótica em 30 meses, devida

- 36,9% ao aumento de procedimentos invasivos
- 34,5% ao aumento das IAH no global