



Avaliação de fatores predisponentes relacionados a pacientes dos quais foram obtidos um ou mais isolados sequenciais de *Aspergillus fumigatus* considerados resistentes a anfotericina B.

Guilherme Leite Pigolli, Luzia Lyra, Franqueline R. Lima, Caio A. G. Beraquet e Angélica Z. Schreiber.

Resumo

Aspergillus fumigatus são fungos ubíquos capazes de desenvolverem doença (aspergiloses) em pacientes imunossuprimidos. Antifúngicos azólicos são indicados para o tratamento, porém, são crescentes os relatos de resistência a essas medicações. Nestes casos as alternativas terapêuticas são a utilização de diferentes formulações de anfotericina B e combinações de equinocandinas com azólicos. Nos últimos 4 anos, 21,3% dos isolados clínicos de *A. fumigatus* identificados no HC-UNICAMP, apresentaram concentração inibitória mínima de anfotericina B igual a 2 µg/mL, taxa considerada bastante preocupante, uma vez que este valor está muito relacionado a falhas terapêuticas. Para estes mesmos isolados, os testes realizados com caspofungina e micafungina revelaram sensibilidade. Através dos dados clínicos analisados nesse projeto, foi detectada uma forte associação entre pacientes portadores de fibrose cística e uso de antibióticos inalatórios por longos períodos e a presença de *A. fumigatus*. No entanto, não foram encontradas relações entre o uso de Anfotericina B e a resistência a essa medicação, mas sim no uso crônico do azólico itraconazol e a seleção de isolados resistentes aos azólicos.

Palavras-chave: *Aspergillus fumigatus*, Anfotericina B, resistência.

Introdução

Aspergillus fumigatus são fungos ubíquos e agentes causais de infecções em pacientes suscetíveis. O desenvolvimento da doença se inicia no trato respiratório inferior, pela entrada de conídios do ar que levam a diversos graus de infecção, desde a Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) até Aspergilose Pulmonar Invasiva (API). O tratamento de primeira linha é realizado com azólicos. Isolados resistentes aos azólicos tem sido relatado quase sempre relacionados a mutações no gene *cyp51A*. Devido a esse fato, outras linhas de tratamento passaram a ser utilizadas, como a Anfotericina B e azólicos em associação a equinocandinas. Nos últimos 4 anos, 21,3% dos isolados clínicos de *A. fumigatus* identificados no HC-UNICAMP apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) de anfotericina B igual a 2 µg/mL, taxa considerada bastante preocupante, uma vez que este valor está muito relacionado a falhas terapêuticas.

Assim, esse projeto buscou analisar dados clínicos dos pacientes dos quais foram obtidos estes isolados sequenciais, como fatores de risco, doenças de base, uso profilático e terapêutico de antifúngicos que possam estar associados aos achados considerados resistentes.

Resultados e Discussão

Foi possível avaliar 21 prontuários de pacientes que fazem acompanhamento no Hospital de Clínicas-UNICAMP cujos isolados fúngicos obtidos possuem CIM maior ou igual a 2 µg/mL para Anfotericina B. Destes, 19 tem como doença de base Fibrose cística, um tem tuberculose e um paciente com bronquiectasia sem causa definida. Destes pacientes, 6 utilizaram azólicos para tratamento de ABPA ou API. Todos os pacientes portadores de Fibrose Cística possuem colonização crônica por *Pseudomonas aeruginosa* mucoide e não mucoide, sendo tratados cronicamente com antibióticos macrolídeos (azitromicina) e inalatórios (trombomicina).

Ao total, 4 pacientes são colonizados cronicamente por *Aspergillus fumigatus*, 3 realizaram tratamento com Itraconazol (ITC) por mais de 3 anos e uma paciente apresentou espécies resistentes a itraconazol após tratamento com este azólico.

A anfotericina B se liga ao ergosterol da membrana celular formando poros aquosos e aumentando a concentração de espécies reativas de oxigênio (ERO). Os mecanismos de proteção são (1) depleção de ergosterol na membrana (2) seleção de genes que conferem resistência às ERO, por exemplo, aumentando catalases. Porém, ainda faltam estudos que elucidem genes e mecanismos envolvidos. Estudos apontam também que a exposição prévia a Itraconazol, produz alterações na membrana plasmática favorecendo a resistência a Anfotericina B.

Conclusões

Não foi encontrada relação entre o uso de Anfotericina B e CIM maior ou igual a 2 µg/mL. Todavia, o uso de itraconazol foi correlacionado a seleção de cepas resistentes a esse antifúngico. Apesar das correlações entre uso de antifúngicos e resistência, os dados encontrados apontam para a aquisição de espécies resistentes provenientes do ambiente ou previamente expostas a ITC que encontram um ambiente favorável para colonização no pulmão de pacientes portadores de Fibrose Cística. Principalmente, naqueles que utilizam rotineiramente antibióticos inalatórios, medicações que favorecem a colonização crônica por *Aspergillus fumigatus*.

Agradecimentos

Agradecimentos à toda equipe do Laboratório de Infecções Fúngicas (FCM-LIF) UNICAMP.

1. Tashiro M, Izumikawa K, Hirano K, Ide S, Mihara T, Hosogaya N, et al. Correlation between triazole treatment history and susceptibility in clinically isolated *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4870-5.

2. Hong G, Psoter KJ, Jennings MT, Merlo CA, Boyle MP, Hadjiliadis D, et al. Risk factors for persistent *Aspergillus* respiratory isolation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(5):624-30.