

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LILIAN DE MATTOS KALINOWSKI

**INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA**

CURITIBA
2008

LILIAN DE MATTOS KALINOWSKI

**INFECÇÕES FÚNGICAS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE
MEDULA ÓSSEA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à disciplina de Estágio em
Patologia Básica como requisito parcial
para a obtenção do grau de Bacharel em
Ciências Biológicas da Universidade
Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ida Chapaval
Pimentel

Co-orientadora: Prof^a Rosângela
Lameira Pinheiro

CURITIBA
2008

"A felicidade que preciso não é fazer o que quero, mas não fazer o que não quero."
Jean Jacques Rousseau

AGRADECIMENTOS

Às minhas eternas amigas Li, Cris, e Aly, que ficaram sem a minha presença por alguns meses, mas mesmo assim estiveram ao meu lado.

À minha grande amiga Lí, que mesmo distante ouviu minhas indignações e torceu por mim.

Ao meu namorado, Doug, que tanto insistiu para que eu fosse até o fim, procurou me apoiar e me animar em todos os momentos em que mais precisei e que muitas vezes se preocupou tanto ou mais do que eu.

À Paula, que me incentivou, conviveu com minha ausência e ainda ajudou na correção dos meus textos.

Às minhas orientadoras Ida Pimentel e Rosângela Pinheiro, pela oportunidade e pela paciência com as dificuldades enfrentadas ao longo destes meses.

À Rosália Rubel, que mediu o processo no início de tudo e fez com que isso se tornasse possível.

Às colegas de laboratório Emília, Lili e Nancy, que tornaram minhas manhãs no HC mais divertidas.

Aos meus Pais, que mesmo sem entenderem nada do assunto, se fizeram presentes durante todo esse tempo.

RESUMO

O objetivo da presente revisão foi resumir as principais infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO), o que permanece como um dos principais problemas em unidades hospitalares. Fatores agravantes que predisõem os pacientes a esse tipo de enfermidade são a extensão e intensidade da neutropenia, fatores ambientais e o tipo de transplante efetuado. As infecções são freqüentemente causadas por leveduras e fungos filamentosos comuns, como *Candida* spp e *Aspergillus* spp, mas outros fungos normalmente encontrados no ambiente vêm sendo relacionados à infecções nosocomiais em pacientes imunocomprometidos. *Fusarium* spp, *Penicilium* spp, *Paecilomyces* spp, *Alternaria* spp e outros gêneros de fungos passam a ser patogênicos quando o sistema imunitário do paciente está debilitado. A inalação de esporos é a via mais comum de aquisição de infecções fúngicas, o que sugere a influência da contaminação ambiental. Construções e demolições dentro ou próximas de hospitais são freqüentemente relacionadas a surtos de infecções nosocomiais, assim como a variação sazonal dos fungos anemófilos. A água também pode ser uma rota de disseminação dos fungos.

A profilaxia é a utilização de sistemas de filtragem de ar e sua manutenção periódica, monitoramento da água, limpeza de superfícies dos leitos hospitalares e cuidado dos profissionais da saúde. No entanto, estes fatores não previnem completamente as infecções, embora auxiliem a diminuir seus riscos. Um rápido diagnóstico e medidas terapêuticas eficientes também são essenciais.

Palavras-chave: Infecções Fúngicas, Transplante de Medula Óssea, Pacientes Imunocomprometidos.

ABSTRACT

The aim of this review was to summarize the main fungal infections in bone marrow transplant (BMT) recipients, which remains a major problem in hospital units. Aggravating factors that predispose patients to this kind of illness are the extent and intensity of neutropenia, environmental factors and the type of transplant underwent. Infections are commonly caused by yeast and molds such as *Candida* spp and *Aspergillus* spp, although other fungi usually found on the environment are being described as related to nosocomial infections in immunocompromised hosts. *Fusarium* spp, *Penicillium* spp, *Paecilomyces* spp, *Alternaria* spp and others are ubiquitous fungi that can become pathogenic. Spore inhalation is the usual route of acquiring fungal infections, which suggests influences of environmental contamination. Construction and demolition inside or around hospitals are often considered as sources of outbreaks, as well as the seasonal variability of airborne fungi. Water can also be a route for fungi dissemination. To prevent outcomes of fungal infections in BMT recipients there are some recommendations, such as the use of air filtrating systems and its periodically cleaning, water monitoring, room surface cleaning, and make health professionals alert. However, these practices do not completely prevent nosocomial fungal infections, but can help to decrease the risks. A rapid diagnosis and efficient therapeutic measures are also essential.

Key Words: Fungal Infections, Bone Marrow Transplantation, Immunocompromised Hosts.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA	8
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
3.1 HOSPITAIS	9
3.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA.....	9
3.2.1 Neutropenia	10
3.2.2 Transplantes Autólogo e Alogênico	10
3.3 CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS	11
3.4 PROBLEMAS NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA	12
3.5 PRINCIPAIS GÊNEROS RESPONSÁVEIS POR INFECÇÕES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS	14
3.5.1 Gênero <i>Aspergillus</i>	14
3.5.2 Gênero <i>Candida</i>	16
3.5.3 Gênero <i>Fusarium</i>	18
3.5.4 Gênero <i>Penicillium</i>	18
3.5.5 Gênero <i>Paecilomyces</i>	19
3.5.6 Outros gêneros	19
3.6 A CORRELAÇÃO ENTRE OS FUNGOS ENCONTRADOS NO AMBIENTE E A INFECTIVIDADE DOS PACIENTES	21
3.7 CORRELAÇÃO DOS FUNGOS ENCONTRADOS NO AR DO AMBIENTE HOSPITALAR COM A SAZONALIDADE	22
3.8 MEDIDAS DE CONTROLE DE INFECÇÕES	23
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Infecções hospitalares ou nosocomiais são aquelas adquiridas em ambiente hospitalar durante a internação ou após a alta do paciente, e constituem uma das maiores preocupações na área de saúde. Elas atingem o mundo todo, e representam uma das principais causas de morte em pacientes hospitalizados ou que tenham sido submetidos a procedimentos médicos.

As infecções podem ser causadas por diferentes tipos de patógenos, que muitas vezes fazem parte da chamada microbiota local do indivíduo e somente causam doenças quando a imunidade está comprometida. Nesses casos, são denominadas infecções oportunistas.

O principal grupo de organismos que ocasionam infecções hospitalares são as bactérias, e em segundo lugar os fungos, com destaque para *Candida albicans* e *Aspergillus* spp.

A inalação de esporos é a via mais comum de transmissão. A aquisição pode ser facilitada pela idade - sendo crianças e idosos mais suscetíveis, pela utilização de procedimentos invasivos como cateteres, pelos medicamentos - em especial antibióticos e imunossupressores, e também por falhas no controle de infecção. Pacientes submetidos a transplante de medula óssea são propensos a adquirir infecções nosocomiais por estarem com o sistema imunológico comprometido.

2 METODOLOGIA

O presente estudo constituiu-se de revisão de literatura de trabalhos publicados nos últimos 5 anos, abordando as infecções fúngicas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO) e fatores relacionados, embora trabalhos datados de anos anteriores também tenham sido consultados por conterem informações relevantes. Não foram consideradas as infecções bacterianas e virais.

As fontes de busca utilizadas foram principalmente as bases de dados eletrônicas *on-line* e periódicos impressos, além de alguns livros e capítulos específicos. Os trabalhos analisados foram publicados em inglês, português ou espanhol.

Foram ainda consultadas as normas para a apresentação de documentos científicos da Universidade Federal do Paraná (UFPR) de 2007, bem como Portarias e Resoluções da ANVISA dos anos de 2000 e 2003.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na revisão a seguir são abordados aspectos referentes às infecções fúngicas em pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea (TMO), como os principais agentes, os fatores que predispõem à contaminação dos pacientes, a possível correlação com a contaminação ambiental e sazonalidade, além de medidas para melhorar o controle destas.

3.1 HOSPITAIS

As infecções ao cuidar em saúde, denominadas Infecções Hospitalares (IH) constituem um evento adverso indesejável, que muitas vezes pode ser consequência do atendimento assistencial (OLIVEIRA *et al.*, 2007). Um fator crítico que influencia a taxa de infecção é o nível de contaminação ambiental (WARNOCK, 1998).

Hospitais constituem ambientes que necessitam de maior atenção, no que diz respeito ao monitoramento ambiental de áreas críticas (MARTINS-DINIZ *et al.*, 2005), porque a microbiota é rica em fungos chamados contaminantes (LACAZ *et al.*, 2002). As infecções fúngicas invasivas permanecem como importante causa de morbidade e mortalidade, em especial na população de pacientes gravemente enfermos e os imunocomprometidos (MORETTI, 2007).

Infecções hospitalares de origem exógena (causadas por agentes externos ao organismo) são transmitidas através de contato direto e indireto, veículo comum, aerossóis e vetores (GONTIJO FILHO; SILVA; KRITSKI, 2000).

De acordo com a resolução da ANVISA (BRASIL, 2003) é inaceitável a presença de fungos patogênicos e toxigênicos em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo.

3.2 TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Transplantes de Medula Óssea constituem-se na substituição de uma medula óssea doente, ou deficitária, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituição de uma nova medula (BRASIL, 2000). A utilização é similar aos transplantes de órgãos sólidos, nos quais a falha do órgão é corrigida por sua

substituição (WINGARD, 1999). Esta modalidade terapêutica vem sendo cada vez mais usada no tratamento de doenças hematológicas malignas e não-malignas, tumores sólidos e doenças genéticas e metabólicas (NAOUM *et al.*, 2002).

3.2.1 Neutropenia

Neutropenia caracteriza-se pela baixa contagem de neutrófilos circulantes. É um fator de risco importante na aquisição de infecções, e pode ser decorrente de doenças, ou induzido no período pré-transplante. O sistema imune do paciente deve ser destruído para que não haja uma resposta de rejeição às células progenitoras transplantadas. Ocorre um rápido declínio nos leucócitos presentes no sangue periférico, e após esta etapa é realizado o transplante (REIS; VISENTAINER, 2004).

Após o tratamento com radioterapia ou quimioterapia intensa o sistema imunológico é afetado como um todo, e a diferença entre haver ou não neutropenia na doença de base é atenuada ou desaparece (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Segundo numerosos estudos revistos por Pidhorecky, Urschel e Anderson (2000), a duração e a intensidade da neutropenia determinam o risco de desenvolvimento da Aspergilose Pulmonar. Baker (2006) também afirma que estes fatores influenciam o risco de infecções. Nucci *et al.* (2003) sugeriram que a longa duração da neutropenia predisponha os pacientes a casos de fusariose, e de acordo com Venkatesan, Perfect e Myers (2005), pacientes neutropênicos apresentam a maior incidência de aspergilose disseminada encontrada.

3.2.2 Transplantes Autólogo e Alogênico

Existem dois tipos de transplante de medula óssea, o Autólogo e o Alogênico. O primeiro é realizado com células do próprio paciente (receptor), sendo mais de 90% feitos com células tronco hematopoiéticas (CTH), colhidas do sangue periférico (NUCCI; MAIOLINO, 2000). Já o segundo realiza-se através da doação de uma segunda pessoa (doador) (BRASIL, 2000), sendo em 25% dos casos um doador não aparentado (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Em termos de imunodepressão, que é a diminuição das respostas imunitárias, também há diferenças entre os dois tipos de transplante. No alogênico, as células progenitoras infundidas de um doador são imunocompetentes, e são administradas

drogas imunossupressoras precocemente para prevenção ou tratamento da doença do enxerto-contra-o-hospedeiro, aumentando o risco de infecções. No transplante autólogo as células do paciente infundidas carregam a imunodepressão da doença de base, e a neutropenia pode ter menor duração (NUCCI; MAIOLINO, 2000). Pacientes submetidos a transplante alogênico são enquadrados na categoria de alto risco para aquisição de infecções, diferentemente do transplante autólogo, que se caracteriza por proporcionar risco intermediário (VANDERWOUNDE *et al.*, 2006 *apud* GASPERI; CORTI; PERRONE, 2006).

A maioria dos pacientes que desenvolvem infecções provadas ou prováveis são receptores de transplante do tipo alogênico de acordo com Marr *et al.* (2002). Nucci *et al.* (2004) investigaram casos de fusariose, e os resultados indicaram que a incidência varia de acordo com o tipo de transplante, sendo menor em recipientes de transplantes autólogos e maior em alogênicos. Chamilos *et al.* (2006) concluíram que pacientes receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas são considerado de alto risco para a aquisição de infecções fúngicas invasivas.

No entanto, Castro Jr, Gregianin e Brunetto (2003), analisando o transplante de medula óssea em pacientes pediátricos no Brasil, não encontraram diferença na incidência de hemoculturas positivas ou infecções entre os transplantes de medula óssea alogênico e autólogo.

Podem ser caracterizadas três fases principais na variação da supressão das defesas do hospedeiro. A primeira ocorre no primeiro mês após o transplante, a segunda corresponde ao segundo e terceiro mês, e a terceira fase diz respeito ao período após três meses da realização do transplante (WINGARD, 1999).

No transplante alogênico, fungos como *Aspergillus* são freqüentes no período de neutropenia e na fase 100 dias após o transplante, tendo caráter bimodal. Em transplantes autólogos, a Aspergilose ocorre apenas no período de neutropenia (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

3.3 CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

Os fungos causam processos inflamatórios seja mecanicamente ou devido às suas toxinas (LACAZ *et al.* 2002).

As infecções fúngicas são geralmente classificadas de acordo com o local inicial de infecção, em (1) micoses superficiais, que são limitadas às camadas mais

externas da pele, unhas e cabelo; (2) infecções subcutâneas, envolvendo a derme, tecido subcutâneo e ossos; (3) micoses sistêmicas, usualmente adquiridas através de inalação, causando inicialmente lesões pulmonares, mas que podem se difundir para muitos órgãos (WANKE; LÁZERA; NUCCI, 2000).

As infecções fúngicas invasivas, que se disseminam em direções a tecidos vizinhos, podem ser classificadas em: provada, provável ou possível. Para a provada, deve-se ter a presença de hifas hialinas ou septadas obtidas através de aspirado ou biópsia. A provável é dada por um critério do hospedeiro, mais um critério micológico, mais um critério clínico; e a possível é caracterizada por um critério do hospedeiro e um critério micológico ou clínico compatível com infecção. Estes critérios podem ser: febre, uso prolongado de corticosteróides, cultura positiva de lavado bronco alveolar, ou aspirado de seios da face, entre outros (ASCIOGLU *et al.*, 2002).

3.4 PROBLEMAS NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Infecções fúngicas permanecem sendo o principal obstáculo em pacientes de Transplante de Medula Óssea (TMO) (WINGARD, 1999; HOVI *et al.*, 2000). A mortalidade muitas vezes se deve às complicações do transplante, com destaque para a imunossupressão (NUCCI; MAIOLINO, 2000; MORETTI, 2007), que pode ser definida, de maneira superficial, como a facilidade ou predisposição para adquirir infecções que habitualmente não se apresentariam em pessoas com o sistema imune competente (GARCIA-RUIZ; AMUTIO; PONTÓN, 2004).

A imunossupressão intensa predispõe os pacientes transplantados a graves complicações infecciosas, que podem ocorrer em qualquer tipo e em qualquer época do transplante, e podem ser causadas por qualquer categoria de agente etiológico (NUCCI; MAIOLINO, 2000). No entanto, os riscos são mais elevados nos primeiros 6 a 12 meses após o Transplante de Medula Óssea (MARR; BOWDEN, 1999). Estes pacientes estão sob risco especial de desenvolver infecções oportunistas por leveduras e fungos filamentosos.

O risco e o tipo de infecção oportunística são determinados pela interação entre a exposição ao patógeno, as defesas do hospedeiro e a virulência intrínseca dos microrganismos. Cada um desses determinantes é influenciado por múltiplos fatores (WINGARD, 1999). A exposição ao patógeno é influenciada pelas medidas

de isolamento e do controle de infecções, pelo uso de antibióticos, e profilaxia antimicrobiana. Já as defesas do organismo são afetadas pelo tipo de transplante (autólogo ou alogênico), histocompatibilidade entre doador e receptor, regime de imunossupressão, e co-infecções. Ainda segundo Wingard (1999), a virulência do patógeno depende de sua capacidade de competição com outros microrganismos, bem como de invadir tecidos do hospedeiro transpondo barreiras naturais como a pele e mucosas, habilidade de evitar fagocitose, citotoxicidade e potencial de causar dano aos tecidos.

A grande maioria das infecções fúngicas é decorrente de leveduras do gênero *Candida* spp e de fungos filamentosos do gênero *Aspergillus* spp (MORETTI, 2007), mas um crescente número de organismos antes considerados inofensivos estão agora sendo incluídos em significantes infecções humanas (WARNOCK, 1998; MORETTI, 2007), principalmente fungos ambientais comuns, como *Fusarium* spp (WARNOCK, 1998). Martins-Diniz *et al.* (2005) isolaram, ainda, *Paecilomyces* spp, *Curvularia* spp, *Scopulariopsis* spp, *Alternaria* spp, entre outros, de ambiente hospitalar. Utescher *et al.* (2007) monitoraram ambientes que necessitam esterilidade, e encontraram *Penicillium* sp, *Cladosporium* sp, *Aspergillus* sp, *Scopulariopsis* sp, *Fusarium* sp, *Alternaria* sp e *Mycelia sterilia*.

Pacientes de TMO primariamente desenvolvem infecções com leveduras, tais como *Candida* spp, e fungos angio-invasores, principalmente *Aspergillus* spp (MARR; BOWDEN, 1999), sendo estes dotados de maior patogenicidade intrínseca do que *Candida* (GARCIA-RUIZ; AMUTIO; PONTÓN, 2004). Raramente desenvolvem infecções por fungos como *Cryptococcus neoformans* ou *Coccidioides immitis*, mesmo em áreas endêmicas (MARR; BOWDEN, 1999), embora estudos recentes (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008) mostrem a existência de infecções por *C. neoformans* adquirido do ambiente.

Chamilos *et al.* (2006) investigando infecções fúngicas invasivas durante três períodos de tempo, observaram um aumento significativo na prevalência de fungos filamentosos. Encontraram também infecções por fungos considerados incomuns, mesmo em pacientes que apresentavam menor risco para a aquisição de infecções.

A infecção é geralmente adquirida através da inalação de conídios anemófilos. A disseminação para outros órgãos se dá após a invasão dos vasos sanguíneos pelas hifas (MARR; BOWDEN, 1999).

Diversos fungos, presentes no meio ambiente ou integrantes da microbiota própria do indivíduo podem passar de sapróbios a patogênicos quando o indivíduo está com a imunidade comprometida (LACAZ *et al.*, 2002).

Aspergillus spp, *Fusarium* spp e os Mucorales estão entre os numerosos fungos que muitas vezes são encontrados na poeira, comida, plantas e materiais de construção. No ambiente doméstico, esses fungos são muitas vezes encontrados no pó e nos alimentos (WARNOCK, 1998). A liberação de esporos é irregular e depende de várias condições ambientais. Além disso, esporos que se estabelecem na poeira podem ser ressuspensos pelas atividades humanas (BORCHERS *et al.*, 2006).

3.5 PRINCIPAIS GÊNEROS RESPONSÁVEIS POR INFECÇÕES EM PACIENTES TRANSPLANTADOS

3.5.1 Gênero *Aspergillus*

O gênero *Aspergillus* inclui mais de 250 espécies, sendo cerca de 20 relatadas como causadoras de infecções oportunistas em humanos (VERWEIJ *et al.*, 2008). Estes fungos estão entre os mais difundidos no ambiente humano, sendo encontrados no solo, no ar, nas plantas e na matéria orgânica em decomposição (NOLARD; DETANDT; BEGUIN, 1998 *apud* WARNOCK, 1998); e podem ser transmitidos também por ar não-filtrado e sistemas de ventilação (WALSH; PIZZO, 1988). Até mesmo a água pode ser origem da aspergilose nosocomial (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008).

Aspergillus fumigatus é o principal agente de aspergilose em pacientes com imunidade deficiente, seguido por *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* e diversos outros ocasionalmente encontrados (WANKE; LÁZERA; NUCCI, 2000; VERWEIJ *et al.*, 2008). Por outro lado, Chamilos *et al.* (2006) haviam encontrado *A. terreus* e *A. flavus* como as principais espécies de *Aspergillus*.

Analisando tanto o ar quanto a água do serviço de transplante de medula óssea de um hospital, Anaissie *et al.* (2002a) observaram a predominância de *A. niger*, seguido por *A. fumigatus*, *A. terreus* e *A. flavus*. Pagano *et al.* (2006) investigaram a incidência de infecções fúngicas em pacientes com doenças hematológicas, e concluíram que *Aspergillus* sp é mais freqüente do que *Candida* sp

na Itália, causando 90% das infecções observadas, sendo 41% destas ocasionadas por *A. fumigatus*.

O gênero causa uma micose inalatória típica, por meio da qual a colonização e invasão são geralmente acompanhadas por reação alérgica característica (MOBIN; SALMITO, 2006). O local inicial e mais comum de infecção por aspergilose invasiva é o trato respiratório, por meio dos seios paranasais e pulmões (WANKE; LÁZERA; NUCCI, 2000), porque a doença é adquirida através da inalação de propágulos de fungos presentes no ambiente (NUCCI; MAIOLINO, 2000). A disseminação para outros órgãos se dá após a invasão dos vasos sanguíneos pelas hifas (MARR; BOWDEN, 1999). A aspergilose invasiva é a segunda infecção fúngica mais comum, e principal causa de óbito por infecção em pacientes submetidos à TMO (MORRISON; HAAKE; WEISDORF, 1994 *apud* NUCCI; MAIOLINO, 2000), sendo uma doença quase exclusiva de imunossuprimidos (GARCIA-RUIZ; AMUTIO; PONTÓN, 2004). Outras manifestações clínicas como a sinusite e a aspergilose cutânea ocorrem em pacientes de TMO, mas a aspergilose pulmonar invasiva é a mais comum (MARR; BOWDEN, 1999), e é uma condição associada à severidade e altas taxas de mortalidade (VERWEIJ *et al.*, 2008).

Os pacientes de TMO são os mais propensos a desenvolverem a forma invasiva da aspergilose (PIDHORECKY; URSCHER; ANDERSON, 2000). Um mesmo paciente pode apresentar infecções causadas por mais de uma espécie de *Aspergillus* (FUNGAL infections, 2004).

A flora fúngica do hospital analisado por Augustowska e Dutkiwicz (2006) apresentava predominância de *Aspergillus fumigatus*, que compunha 77% dos isolados. Shaukat *et al.* (2005) analisaram 22 casos de infecções causadas por fungos filamentosos em pacientes submetidos a transplante alogênico, e isolaram espécies de *Aspergillus* em 82% dos casos.

A predominância de *A. fumigatus* em comparação com outras espécies de *Aspergillus* pode ser devida à sua habilidade em crescer em qualquer lugar; à produção de conídios muito pequenos, que podem penetrar profundamente na região alveolar; e ao fato de crescerem a 37°C (PITT, 1994 *apud* WANKE; LÁZERA; NUCCI, 2000).

Aspergillus niger é freqüentemente isolado do ouvido interno, e é referido como primeiro agente fúngico de otomicoses. Casos em pacientes imunocomprometidos estão claramente associados com higiene ambiental (MOBIN;

SALMITO, 2006). Outras espécies são também isoladas do escarro e de lavados brônquicos do paciente (LACAZ *et al.*, 2002).

A. fumigatus e *A. flavus* parecem ser as espécies de *Aspergillus* que mais comumente causam infecções em crianças, bem como na população adulta (STEINBACH, 2005 *apud* KLEIN; BLACKWOOD, 2006). Castro Jr, Gregianin e Brunetto (2003) concluíram que a sobrevida dos pacientes pediátricos brasileiros é semelhante à sobrevida encontrada na literatura de outros países.

Baddley *et al.* (2001) encontraram *Aspergillus* como o fungo filamentosos mais comum causando infecções em pacientes submetidos a TMO, superando inclusive o número de infecções ocasionadas por *Candida*.

3.5.2 Gênero *Candida*

Leveduras do gênero *Candida* são microrganismos ubíquos encontrados na pele, unhas, e no ambiente (GARCIA-RUIZ; AMUTIO; PONTÓN, 2004; MARR; BOWDEN, 1999), além do trato gastrointestinal de até 70% da população normal (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Há mais de 100 espécies conhecidas (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008), sendo as principais espécies patogênicas: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. krusei* (WANKE; LÁZERA; NUCCI, 2000).

Candida albicans era a espécie mais relatada em pacientes submetidos a transplante de medula óssea, mas atualmente as espécies não-albicans são tão ou mais freqüentes, o que pode ser atribuído ao uso de determinados medicamentos (WARNOCK, 1998; NUCCI; MAIOLINO, 2000). Uma revisão aponta o gênero *Candida* como responsável por 80% das infecções fúngicas documentadas (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003). Espécies não-candida foram responsáveis por 57% das infecções causadas por leveduras em estudo realizado na Itália (PAGANO *et al.*, 2006).

A candidíase invasiva pode ser dividida em candidemia, que é o isolamento da levedura no sangue, e candidíase sistêmica ou disseminada, em que a invasão do tecido é observada pela cultura ou histologia de locais estéreis (GASPERI; CORTI; PERRONE, 2006).

Em pacientes com o sistema imune competente, leveduras do gênero *Candida* costumam se limitar às mucosas, mas em pacientes imunodeprimidos,

como os do TMO, a doença se apresenta de forma disseminada (MARR; BOWDEN, 1999; RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008). A neutropenia é outro fator importante predispondo pacientes com câncer para a candidíase invasiva (WARNOCK, 1998). A condição de imunossupressão amplia significativamente a incidência de candidemia, situação que pode ser atribuída a diversos fatores, como as drogas utilizadas, que lesam a mucosa orofaríngea facilitando a colonização (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008).

Entre as infecções invasivas causadas pelo gênero *Candida*, destaca-se a relevância clínica dos casos de infecção de corrente sanguínea, complicação conhecida como candidemia ou candidíase hematogênica. Este último termo engloba desde episódios isolados de candidemia até casos em que o fungo presente na corrente sanguínea dissemina-se para um ou vários órgãos do hospedeiro infectado (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

Pode-se dizer que a forma mais freqüente de infecção por *Candida* em pacientes imunodeficientes é a candidemia de origem endógena, procedente da colonização do trato gastrointestinal, embora também sejam registrados casos exógenos, nos quais a contaminação se dá na introdução de catéteres ou demais tipos de objetos perfuro-cortantes (GARCIA-RUIZ; AMUTIO; PONTÓN, 2004). Qualquer variável que provoque desequilíbrio da microbiota ou lesão da mucosa gastrointestinal pode ser um agente facilitador de translocação de *Candida* spp até os capilares mesentéricos (COLOMBO; GUIMARÃES, 2003).

Em estudo realizado por Martins-Diniz *et al.* (2005), monitorando fungos anemófilos e leveduras em ambiente hospitalar, *Candida albicans* foi encontrada em 23% das amostras colhidas de profissionais da saúde, e 44% das amostras colhidas do mobiliário, sendo a espécie que prevaleceu nesses locais.

Franca, Ribeiro e Queiroz-Telles (2008), investigando a incidência de candidemia em um hospital universitário brasileiro, encontraram números elevados em relação aos padrões internacionais, e também atestaram que esta doença piora o prognóstico de pacientes críticos. No entanto, o número de indivíduos neutropênicos analisados foi baixo, em função da profilaxia utilizada nos pacientes de transplante de medula óssea.

Nucci e Colombo (2002) afirmam que a utilização de Fluconazol em pacientes receptores de TMO diminuiu a incidência de candidíase invasiva, mas também fez

com que algumas espécies de fungos fossem selecionadas, prevalecendo as mais resistentes.

Um dos problemas da candidemia e candidíase invasiva é a dificuldade de se distinguir essas doenças da sépsis bacteriana, principalmente no início da infecção (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008).

3.5.3 Gênero *Fusarium*

Fungos filamentosos do gênero *Fusarium* caracterizam-se por serem hialinos e produzirem micro e macroconídios (WALSH *et al.* 2004). São potencialmente patogênicos e descritos em casos de doença invasiva (SILVA; MOREIRA; CISALPINO, 1983 *apud* MARTINS-DINIZ *et al.*, 2005). Normalmente são sapróbios do solo e patógenos de plantas (NELSON; DIGNANI; ANAISSIE, 1994) reconhecidos por causar micoses superficiais, como queratites e onicomioses (GUARRO, 1995 *apud* LODATO *et al.*, 2006), além de importantes infecções oportunistas em pacientes com supressão de medula óssea e neutropenia (BOUTATI; ANAISSIE, 1997 *apud* LODATO *et al.*, 2006). Afetam não apenas pacientes de TMO e outros com doenças hematológicas, mas também pacientes de transplante de órgãos sólidos (LODATO *et al.*, 2006).

Os danos são causados tanto pela produção de micotoxinas quanto por doenças invasivas (NELSON; DIGNANI; ANAISSIE, 1994). Infecções causadas por *Fusarium* spp podem ser divididas em localizadas ou disseminadas. Em indivíduos imunocompetentes as infecções são mais freqüentemente localizadas, enquanto em hospedeiros imunocomprometidos elas costumam ser disseminadas (ROILIDES; DOTIS; KATRAGKOU, 2007).

A infecção sistêmica caracteriza-se por febre e aparecimento de nódulos cutâneos dolorosos em 50 a 70% dos casos (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

3.5.4 Gênero *Penicillium*

As espécies de *Penicillium* spp estão amplamente distribuídas na natureza, sendo encontradas na matéria orgânica em decomposição e no solo, sendo habituais contaminantes em cultivos rotineiros no laboratório. O fungo é geralmente

isolado do escarro, secreções brônquicas e de lesões cutâneas (LACAZ *et al.*, 2002).

Penicillium marneffeï vem sendo relatado como causador de severas infecções em pacientes imunocomprometidos, com significativa mortalidade (WU *et al.*, 2008).

3.5.5 Gênero *Paecilomyces*

Este gênero compõe-se de fungos assexuados hialinos (WALSH *et al.*, 2004), sapróbios ubíquos encontrados mundialmente no solo, na vegetação decadente, em produtos alimentares e até mesmo em insetos (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008). O número de infecções por *Paecilomyces* em imunocompetentes e imunocomprometidos vem crescendo, sendo a maioria em hospedeiros imunocomprometidos. *P. lilacinus*, *P. varioti*, e *P. marquandii* são as espécies mais encontradas, estando *P. lilacinus* e *P. varioti* associadas com doenças (CHAN-TACK *et al.*, 1999). Walsh *et al.* (2004) afirmam que estes fungos são encontrados no ar e podem ser resistentes às técnicas de esterilização.

Pastor e Guarro (2006) afirmam que fungos do gênero *Paecilomyces* estão entre os mais recentes fungos relatados como oportunistas em pacientes imunocomprometidos, e que são de grande interesse clínico em função de sua patogenicidade e resistência a agentes antifúngicos. Segundo os autores, a porta de entrada de *P. lilacinus* geralmente envolve quebra da barreira epidérmica, uso de catéteres ou inalação. A maioria das manifestações clínicas correspondem a oculomicoses e infecções subcutâneas, embora outros tipos de infecções tenham sido reportadas.

Erros freqüentes no diagnóstico, como a identificação como *Penicillium* ao invés de *Paecilomyces*, podem dificultar o tratamento (SCHOONEVELD *et al.*, 2008). Em tecidos é comum também a confusão com *Aspergillus* e *Fusarium* (FUNGAL infections, 2004).

3.5.6 Outros gêneros

Fungos do gênero *Acremonium* são sapróbios ambientais, mas há um aumento de casos em que estes são reconhecidos como patógenos humanos

(GUARRO, 1997 *apud* MIYAKIS *et al.*, 2006; RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008). *Acremonium strictum* é a espécie considerada mais comum como causa de infecções (WALSH *et al.*, 2004), tendo sido descrito por Miyakis *et al.* (2006) um caso de infecção por *A. strictum* em um paciente de 9 anos de idade submetido a transplante de medula óssea. Os pulmões e o trato gastrointestinal são considerados portas de entrada para infecções profundas por *Acremonium spp* (WALSH *et al.*, 2004).

Trichosporon spp são residentes da pele humana, além de serem isolados do solo e da água. Oito espécies são conhecidas como patógenos humanos, sendo *T. asahii* e *T. mucoides* os principais causadores de infecções disseminadas (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008).

Teixeira *et al.* reportaram em 2003 o primeiro caso de infecção sistêmica causada por *Chaetomium globosum* em um paciente submetido a transplante alogênico no Brasil. O quarto do paciente possuía sistema de filtragem de ar do tipo HEPA, e o fungo foi isolado apenas do ambiente desta unidade, não sendo encontrado em outros quartos.

Rhodotorula spp também é reconhecido pela patogenicidade em humanos, sendo os pacientes imunocomprometidos os mais suscetíveis à infecção. A virulência é menor do que a de leveduras como *Candida*, mas as taxas de mortalidade são elevadas (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008).

Alternaria spp é um agente oportunista por excelência, e tem sido relatado em infecções em pacientes imunocomprometidos (LACAZ *et al.*, 2002). Marr *et al.* (2002) observaram que *Alternaria* era a causa de doença invasiva em vários pacientes.

Alternaria infectoria, *Curvularia geniculata*, *Curvularia lunata*, *Curvularia pallescens*, *Scedosporium prolificans* e *Scopulariopsis brumptii*, entre outros, estão associados a feohifomicoses, infecções causadas por fungos demáceos ou pigmentados, que contêm melanina na parede das células. Eles são comumente encontrados no solo, mas são ubíquos, e portanto estão presentes nos ambientes hospitalares, aumentando a incidência de infecções em pacientes imunocomprometidos (REVANKAR *et al.*, 2002).

Scedosporium apiospermum é um oportunista bastante resistente a antifúngicos, envolvido em infecções subcutâneas e colonização pulmonar em pacientes imunocomprometidos. Normalmente é encontrado no solo

(RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008). Marr *et al.* (2002) perceberam que pacientes que desenvolveram infecções por *Scedosporium* freqüentemente apresentaram disseminação para outros tecidos, e que em geral elas ocorriam nos primeiros 30 dias após o transplante.

Os casos de zigomicoses também têm aumentado, principalmente em pacientes que conseguiram resistir às infecções anteriores, como as causadas por *C. albicans* e *A. fumigatus* (NUCCI; MARR, 2005). Os fungos causadores das zigomicoses possuem a capacidade de agir rapidamente e de forma aguda. A infecção costuma estar associada a traumas na pele e utilização de cateteres em indivíduos com a imunidade comprometida (RICHARDSON; LASS-FLÖR, 2008). A neutropenia prolongada é um dos fatores que predispõe os pacientes, e neste caso a zigomicose pulmonar é a forma mais comum de infecção. A forma disseminada é mais freqüentemente observada em indivíduos com imunossupressão severa (CHAYAKULKEEREE; GHANNOUM; PERFECT, 2006), embora seja menos freqüente do que infecções causadas por *Scedosporium*, com base em uma comparação feita por Marr *et al.* em 2002.

3.6 A CORRELAÇÃO ENTRE OS FUNGOS ENCONTRADOS NO AMBIENTE E A INFECTIVIDADE DOS PACIENTES

Rainer, Peintner e Pöder publicaram em 2000 um estudo com o objetivo de avaliar a biodiversidade e a concentração da taxa de fungos anemófilos num ambiente hospitalar específico, no qual haviam ocorrido casos fatais de aspergilose em pacientes imunocomprometidos. Os dados obtidos indicam uma correlação entre atividades humanas e o número de partículas fúngicas viáveis no ar interno. No entanto, não foram observadas diferenças notáveis na concentração de fungos anemófilos na unidade especial e no corredor em frente a ela. A ausência de filtração no ar dessa unidade conduz ao elevado numero de propágulos típicos de ambientes externos. Singh e Singh (1999), entretanto, haviam mostrado que concentração de *A. flavus* era significativamente ($p < 0,05$) maior no interior de um hospital do que no ar externo.

Anaïssie *et al.* (2002a) demonstraram que o fungo *A. fumigatus* que ocasionou a morte de um paciente apresentava o mesmo padrão molecular do isolado da parede do chuveiro do quarto por ele utilizado.

Walsh e Pizzo (1988) afirmavam que construções, sobretudo aquelas que envolvem a escavação de grandes quantidades de solo, estão fortemente associadas com surtos nosocomiais de aspergilose. Em uma revisão de literatura de 2006, Vonberg e Gastmeier apontaram que construções dentro ou ao redor de hospitais são as principais responsáveis por surtos de aspergilose nosocomial.

Em 1983, Streifel *et al.* descreveram o aumento na concentração de fungos filamentosos no ar de um hospital associado a uma demolição explosiva em local próximo. Martins-Diniz *et al.* (2005) encontraram aumento significativo ($p < 0,05$) do gênero *Fusarium* spp no período que antecedeu a uma reforma do hospital; e durante a mesma houve diferença significativa ($p < 0,05$) na contagem de fungos anemófilos em relação aos meses de amostragem.

Panapoglou *et al.* (2007) mostraram a predominância de *A. niger*, *A. flavus* e *A. fumigatus* em um hospital. Os mais altos valores foram encontrados nos períodos mais úmidos do ano, mas que também coincidiram com uma reforma em um dos prédios.

A coleta de partículas fúngicas do ar dos estudos citados foi feita de acordo com o método de amostragem de Andersen (1958).

3.7 CORRELAÇÃO DOS FUNGOS ENCONTRADOS NO AR DO AMBIENTE HOSPITALAR COM A SAZONALIDADE

Augustowska e Dutkiwicz (2006) demonstraram que a flutuação na concentração mensal de fungos no ar da ala hospitalar foi muito maior do que a variação encontrada na contagem de bactérias.

Goodley, Clayton e Ray (1994), em estudo com a duração de um ano, não encontraram variações significativas na concentração de *Aspergillus* relacionadas com a sazonalidade. Mesmo nos momentos em que houve maiores picos da presença do fungo, não havia nenhuma característica climática ou mesmo reforma ou construção que justificasse tais aumentos. No entanto, estudos posteriores mostram diferentes resultados.

Martins-Diniz *et al.* (2005) monitoraram e caracterizam fungos anemófilos de fontes bióticas e abióticas de ambiente hospitalar. A avaliação evidenciou que *Fusarium* spp prevaleceu significativamente ($p < 0,05$) no mês de março, no período

da manhã, e *Aspergillus* spp no mês de maio. Além disso, houve correlação entre o número de colônias de *Cladophialophora* spp e o número de leitos ocupados.

Outros estudos mostram ainda que durante o verão há maior número de fungos anemófilos do que nas demais estações do ano (BERNARDI; NASCIMENTO, 2005). Singh e Singh (1999) observaram que a maior concentração de *A. flavus* se deu nos meses de verão, embora tenha havido um pico isolado no inverno. O mesmo padrão foi encontrado para *A. niger*. Utescher *et al.* (2007) também obtiveram a maior concentração de microrganismos durante os períodos de verão e primavera. Contudo, outras pesquisas mostram picos de contaminação ambiental em meses de inverno. No ambiente monitorado por Augustowska e Dutkiwicz (2006), o pico foi em novembro, e os menores valores em maio (considerando que o estudo foi realizado no hemisfério Norte). No entanto, os autores não encontraram uma relação significativa entre os parâmetros microclimáticos do hospital (temperatura, umidade relativa do ar ou pressão) e as concentrações totais de microrganismos.

Alguns gêneros são mais representativos em determinadas estações do ano, como por exemplo, não esporulados no outono, *Cladosporium* no inverno, esporulados não identificados na primavera, e *Alternaria*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Paecilomyces*, *Penicillium* e *Fusarium* no verão (BERNARDI; NASCIMENTO, 2005).

3.8 MEDIDAS DE CONTROLE DE INFECÇÕES

Esforços no sentido de diminuir o risco de contaminação incluem normas rígidas em relação à higiene da equipe que assiste ao paciente, cuidados com dieta e água do paciente, isolamento em quarto com fluxo de ar laminar e realização de culturas de vigilância (NAOUM *et al.*, 2002).

Medidas preventivas são baseadas na eliminação de *Aspergillus* do ambiente, principalmente pelo uso de filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), com ou sem sistemas de fluxo laminar (LAF - *Laminar Air-Flow*) (ALBERTI *et al.*, 2001). Os filtros HEPA são normalmente utilizados em quartos isolados e áreas onde o ar é recirculado, bem como em laboratórios (AIR treatment for controlling Hospital-Acquired Infections, 2007). O filtro HEPA previne o escape do ar contaminado pelo paciente para o restante do hospital e reduz a concentração de microrganismos no interior da sala. O sistema de ventilação referido como fluxo laminar compreende um

sistema de fluxo aéreo unidirecional, na direção vertical, fornecendo ar livre de partículas com mais de $0,3\mu\text{m}$ de diâmetro (GONTIJO FILHO; SILVA; KRITSKI, 2000).

A aspergilose é freqüente principalmente em unidades que não dispõem de sistema de filtragem de ar de alta eficiência (HEPA) (NUCCI; MAIOLINO, 2000).

Alberti *et al.* (2001) compararam os fungos do ambiente com as infecções fúngicas de pacientes de TMO e outras alas de um hospital. Como resultado, concluíram que o nível de contaminação no serviço de transplante de medula óssea era menor do que em outras alas, demonstrando a eficiência dos sistemas de ventilação. Além disso, demonstraram que os filtros HEPA sem o Fluxo Laminar (LAF) eram menos eficientes. Naoum *et al.* (2002) consideram que a ausência de fluxo laminar pode ter contribuído para o alto índice de infecções (92%) em pacientes submetidos a TMO. Streifel *et al.* (1983) notaram que a concentração de fungos no ar diminuía após certo tempo com o sistema de filtragem do ar ligado.

Sherertz *et al.* (1987), citados por Alberti *et al.* (2001), concluíram que medidas de controle como a instalação de filtros HEPA resultaram na redução de *Aspergillus* sp adquiridos no hospital. Anaissie *et al.* (2002a) observaram que a concentração de fungos era menor nos quartos equipados com filtros de ar do tipo HEPA do que no ar externo, sugerindo que o sistema estava adequado. Os resultados apresentados por Araujo, Cabral e Rodrigues (2008) mostram a alta eficiência dos filtros HEPA. Todos os ambientes equipados com este equipamento apresentaram menos de 5 ufc/m^3 .

Unidades de transplante de medula óssea devem ser ventiladas com filtros HEPA e monitoradas freqüentemente (WALSH; PIZZO, 1988), para que se verifique o bom funcionamento dos filtros (VONBERG; GASTMEIER, 2006). O acúmulo de umidade e material orgânico em badeiras de ar-condicionado pode torná-las fontes dispersoras de bioaerossóis em ambientes climatizados (MARTINS-DINIZ *et al.*, 2005). Em revisão de 2004, Afonso *et al.* concluíram que a contaminação de sistemas de ar condicionado está intrinsecamente relacionada ao risco de pacientes imunodeprimidos desenvolverem infecções.

O cuidado com a água do hospital também é bastante importante. Anaissie *et al.* (2001) demonstraram que os sistemas de água são reservatórios para fungos oportunistas como *Fusarium*, e que estes permanecem por longos períodos na água, como foi demonstrado por estudos moleculares, nos quais foram utilizadas as

técnicas RAPD, RFLP e IR-PCR. Além disso, chuveiros e pias atuam disseminando os fungos, que podem causar infecções nosocomiais. Varo *et al.* (2007) também encontraram fungos filamentosos patogênicos na água de um hospital do estado de São Paulo.

Anaïssie *et al.* (2002b) sugeriram que a água corrente do banheiro dos pacientes poderia servir como meio de dispersão dos fungos, tanto por ser uma fonte, como por cair em superfícies contaminadas, as quais permanecem úmidas após o uso, funcionando como micronichos para que os fungos cresçam e se multipliquem.

Em outro estudo, com a duração de três anos, Anaïssie *et al.* (2003) encontraram *Aspergillus* e *Penicillium* como os fungos mais comuns na água que abastecia o hospital, e em swabs coletados de pias e torneiras houve a presença de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, dentre outros. O estudo mostrou ainda que os fungos mais comumente encontrados na água eram também os mais freqüentes isolados do ar, padrão encontrado por Anaïssie *et al.* (2002a) em estudo prévio.

Anaïssie *et al.* (2002a) encontraram espécies de *Aspergillus* na superfície dos reservatórios de água do hospital, bem como em ralos, chuveiros e privadas. A presença de *Aspergillus* era maior nos banheiros do que nos quartos, sendo estes equipados com Fluxo Laminar (LAF).

O estudo de Anaïssie *et al.* (2002b) mostrou que higienizar os banheiros imediatamente após o uso diminui significativamente a contagem de fungos anemófilos filamentosos no ambiente. Analisando amostras de superfícies do ambiente Panapogoulou *et al.* (2007) concluíram que mesmo com a desinfecção diária alguns móveis apresentavam colonização por altas concentrações de esporos.

Pacientes do serviço de transplante de medula óssea devem beber água filtrada e tomar banhos com esponjas úmidas para evitar que se contaminem pelo ar com os fungos presentes na água (ANAÏSSIE *et al.*, 2003). O monitoramento e a manutenção dos equipamentos de purificação da água são cruciais para a qualidade da água produzida, embora a presença de fungos ainda não tenha conseguido a atenção necessária das agências regulatórias (VARO *et al.*, 2007).

Os pacientes mais severamente imunocomprometidos devem ser mantidos em locais mais afastados das áreas de reformas ou construção, além de se garantir o isolamento adequado, com janelas e portas fechadas (VONBERG; GASTMEIER, 2006). O vestuário de proteção, utilizado pela equipe médica, também é

fundamental. Araujo, Cabral e Rodrigues (2008) demonstraram que o nível de fungos anemófilos era maior em ambientes nos quais não havia a utilização deste tipo de vestuário.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Grande parte dos estudos encontrados sobre infecções fúngicas em pacientes submetidos a TMO trata-se de revisões bibliográficas. O número de análises e comparações da qualidade do ar com a infectividade dos pacientes e demais fatores são bastante baixos, se considerados os riscos da aquisição de infecções hospitalares em pacientes imunocomprometidos. Além disso, muitos trabalhos não abordam o serviço de transplante de medula óssea especificamente, e sim ambientes hospitalares em geral.

É sabido que, para a implementação de intervenções, é necessária uma avaliação epidemiológica das diferentes unidades hospitalares (OLIVEIRA *et al.*, 2007). No entanto, muitas vezes há falhas no sistema de monitoramento do ar, que pouco refletem os dados reais. Normalmente as coletas são baseadas em tempos curtos de amostragem, em geral de 10 a 30 minutos, falhando na captura da variabilidade fúngica (BORCHERS *et al.*, 2006). Além disso, não há um padrão estabelecido para a realização deste tipo de coletas. Embora dados da ANVISA recomendem o valor máximo recomendável (VMR) inferior a 750 ufc/m³ para contaminação microbiológica de ambientes climatizados e de uso coletivo (BRASIL, 2003), Gogley, Clayton e Hay (1994) demonstraram que há risco de aquisição de aspergilose por pacientes imunocomprometidos mesmo que a contagem de fungos anemófilos esteja abaixo de 10ufc/m³. Isso demonstra a inadequação da legislação vigente e a necessidade de mais estudos correlacionando a infectividade de pacientes com a contaminação ambiental.

Antifúngicos comumente utilizados por receptores de transplante de medula óssea também agem também sobre fungos menos freqüentes, como os demáceos, mas é necessário estudar agentes mais específicos e outras medidas de controle (REVANKAR *et al.*, 2002), já que a utilização destes medicamentos pode ter sido um dos fatores responsáveis por mudanças observadas nos gêneros relacionados às infecções nos últimos anos, fazendo com que gêneros antes considerados raros passassem a se tornar freqüentes causadores de infecções.

Anaissie *et al.* (2001) sugerem ainda o monitoramento da água do hospital, visto que esta também pode ser uma importante rota de disseminação de fungos oportunistas.

Bow (2008) levanta a idéia de que é necessário conhecer melhor os fatores que predisõem os pacientes às infecções, mas também aprimorar os procedimentos de diagnóstico, para que se apliquem estratégias de tratamento mais eficientes.

Franca, Ribeiro e Queiroz-Telles (2008) comentam ainda a dificuldade de se colocar em prática procedimentos consagrados de prevenção da infecção hospitalar, como higienização das mãos. assim como o número insuficiente de profissionais que prestam atendimento ao paciente em áreas críticas, principalmente em hospitais terciários. É fundamental que se estabeleçam padrões de controle, fazendo com o que monitoramento ambiental torne-se uma rotina e não apenas um ponto de estudo. Conhecendo os fatores que tornam os pacientes mais suscetíveis, aumentam-se as possibilidades de se realizarem medidas de controle eficazes.

REFERÊNCIAS

AIR treatment for controlling Hospital-Acquired Infections. **HPAC Engineering**, January, 2007.

AFONSO, M.S.M. *et al.* A qualidade do ar em ambientes hospitalares climatizados e sua influências na ocorrências de infecções. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, Goiânia, V. 06, n. 02, p. 181-188, 2004.

ALBERTI, C, *et al.* Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. **Journal of Hospital Infection**, London, 48, p. 198-206, 2001.

ANAISSIE, E. J. *et al.* Fusariosis Associated with Pathogenic *Fusarium* Species Colonization of a Hospital Water System: A New Paradigm for the Epidemiology of Opportunistic Mold Infections. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 33, p. 1871–1878, 2001.

ANAISSIE, E.J. *et al.* Pathogenic *Aspergillus* Species Recovered from a Hospital Water System: A 3-Year Prospective Study. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 34, p. 780–789, 2002a.

ANAISSIE, E. J. *et al.* Cleaning Patient Shower Facilities: A Novel Approach to Reducing Patient Exposure to Aerosolized *Aspergillus* Species and Other Opportunistic Molds. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 35, p. 86-88, 2002b.

ANAISSIE, E. J. *et al.* Pathogenic molds (including *Aspergillus* species) in hospital water distribution systems: a 3-year prospective study and clinical implications for patients with hematologic malignancies. **Blood**, Wahsington, V. 101, n. 7, p. 2542-2546, 2003.

ANDERSEN, A. A. New Sampler For The Collection, Sizing, and Enumeration of Viable Airborne Parcticles. **Journal of Bacteriology**, Illinois, v. 6 (5), p 471-484.

ARAUJO, R.; CABRAL, J.P.; RODRIGUES, A.G. Air filtration systems and restrictive access conditions improve indoor air quality in clinical units: *Penicillium* as a general indicator of hospital indoor fungal levels. **American Journal of Infection Control**, New York, V. 36, n. 2, p.129-134, 2008.

ASCIOGLU, S. *et al.* Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 34, p. 7-14, 2002.

AUGUSTOWSKA, M.; DUTKIWICZ, J. Variability of airborne microflora in a hospital ward within a period of one year. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, Lublin,13, p. 99-106, 2006.

- BADDLEY, J.W. *et al.* Invasive Mold Infections in Allogeneic Bone Marrow Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 32, p. 1319–1324, 2001.
- BAKER, C. Serial *Aspergillus* Antigen Monitoring in Pediatric Bone Marrow Transplant Patients. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, New York, V. 23, n. 6, p. 300-304, 2006.
- BERNARDI, E.; NASCIMENTO, J.S. Fungos anemófilos na praia do Laranjal, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v.72, n.1, p. 93-97, 2005
- BORCHERS, A. T. *et al.* Airborne Environmental Injuries and Human Health. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, Totowa, V. 31, p. 1-101, 2006.
- BOW, E.J. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. **British Journal of Haematology**, Oxon, 140, p. 133–152, 2008.
- BRASIL. Portaria nº 1316 de 30 de Novembro de 2000. Aprova o Regulamento Técnico para Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas, e dá outras providências. **D.O.U. - Diário Oficial da União**; Poder Executivo, de 04 de dezembro de 2000. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2000/GM/anexo-i-GM1316.htm>>. Acesso em: 02/05/2008.
- BRASIL. Resolução-RE nº 9, de 16 de Janeiro de 2003. Publicação de Orientação Técnica elaborada por Grupo Técnico Assessor, sobre Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo. **D.O.U. - Diário Oficial da União**; Poder Executivo, 20 Jan., 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/09_03_1.pdf>. Acesso em: 02/05/2008.
- CASTRO JR, C.G.; GREGIANIN, L.J; BRUNETTO, A.L. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, V. 79, n. 5, p.413-422, 2003.
- CHAMILOS, G. *et al.* Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). **Haematologica/ the hematology journal**, Pavia, 91(7), p. 986-989, 2006.
- CHAN-TACK, K.M. *et al.* *Paecilomyces lilacinus* fungemia in an adult bone marrow transplant recipient. **Medical Mycology**, New York, V., n. 1, p. 57-60, 1999.
- CHAYAKULKEEREE, M.; GHANNOUM, M.A.; PERFECT, J.R. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, Berlin, 25, p. 215-229, 2006.

COLOMBO, A.L.; GUIMARÃES, T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida* spp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, 36(5), p. 599-607, 2003.

FRANCA, J.C.B.; RIBEIRO, C.E.L.; QUEIROZ-TELLES, F. Candidemia em um hospital terciário brasileiro: incidência, freqüência das diferentes espécies, fatores de risco e suscetibilidade aos antifúngicos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, 41(1), p. 23-28, 2008.

FUNGAL Infections. **American Journal of Transplantation**, Edmonton, 4 (10), p. 110-134, 2004.

GARCIA-RUIZ, J.C.; AMUTIO, E.; PONTÓN, J. Infección fúngica invasora en pacientes inmunodeficientes. **Revista Iberoamericana de Micología**, Bilbao, 21, p. 55-62, 2004.

GASPERI, A.; CORTI, A.; PERRONE, L. Fungal Infections in the ICU. In: **Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency A.P.I.C.E.** Proceedings of the 21st Postgraduate Course in Critical Care Medicine. Ed. A. Gullo. 2006.

GONTIJO FILHO, P.P.; SILVA, C.R.M.; KRITSKI, A.L. Ambientes climatizados, portaria 3.523 de 28/8/98 do Ministério da Saúde e padrões de qualidade do ar de interiores do Brasil. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, V. 26, n. 5, 2000.

GOODLEY, J.M.; CLAYTON, Y.M.; HAY, R.J. Environmental sampling for aspergilli during building construction on a hospital site. **Journal of Hospital Infection**, London, 26, p. 27-35, 1994.

HOVI, L. *et al.* Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. **Bone Marrow Transplantation**, London, 26, p. 999-1004, 2000.

KLEIN, K.C.; BLACKWOOD, A. Topical voriconazole solution for cutaneous aspergillosis in a pediatric patient after bone marrow transplant. **Pediatrics**, Burlington, V. 18, n. 2, p. 506-508, 2006.

LACAZ, C.S. *et al.* **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9 ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

LODATO, F. *et al.* Systemic fungemia and hepatic localizations of *Fusarium solani* in a liver transplanted patient: an emerging fungal agent. **Liver transplantation**, Hoboken, 12, p. 1711-1714, 2006.

MARR, K.A.; BOWDEN, R.A. Fungal Infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. **Transplant Infectious Disease**, Oxford, 1, p. 237-246, 1999.

MARR, K.A. *et al.* Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 34, p. 909-917, 2002.

MARTINS-DINIZ, J.N. *et al.* Monitoramento de fungos anemófilos e de leveduras em unidade hospitalar. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, 39(3), p. 398-405, 2005.

MIYAKIS, S. *et al.* Invasive *Acremonium strictum* infection in a bone marrow transplant recipient. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Dallas, V. 25, n. 3, p.273-265, 2006.

MOBIN, M.; SALMITO, M.A. Microbiota fúngica dos condicionadores de ar nas unidades de terapia intensiva de Teresina, PI. **Revista da sociedade Brasileira de medicina tropical**, Brasília, 39 (6), p. 556-559, Nov/Dez 2006.

MORETTI, M.L. A importância crescente das infecções fúngicas. **Revista Panamericana de Infectologia**, São Paulo, 9(2), p. 8-9, 2007.

NAOUM, F. A. *et al.* Perfil microbiológico dos pacientes nos primeiros trinta dias pós transplante de medula óssea do Serviço de Transplantes da Santa Casa de São Paulo. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, 24(2), p. 91-96, 2002.

NELSON, P.E.; DIGNANI, M.C.; ANAISSIE, E. Taxonomy, Biology, and Clinical Aspects of *Fusarium* Species. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, V. 7, n. 4, p. 479-504, 1994.

NUCCI, M.; COLOMBO, A.L. Emergence of Resistant *Candida* in Neutropenic Patients. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, 6(3), p. 124-128, 2002.

NUCCI, M. *et al.* *Fusarium* Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 38, p. 1237–1242, 2004.

NUCCI, M. *et al.* Outcome Predictors of 84 Patients with Hematologic Malignancies and *Fusarium* Infection. **Cancer**, Hoboken, V. 98, n. 2, p. 315-319, 2003.

NUCCI, M.; MAIOLINO, A. Infecções em transplante de medula óssea. **Medicina, Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, 33, p. 278-293, Jul/Set 2000.

NUCCI, M; MARR, K. A. Emerging Fungal Diseases. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 41, p. 521–526, 2005.

OLIVEIRA, A.C. *et al.* Infecções hospitalares em uma unidade de internação de um hospital universitário. **Revista de Enfermagem UFPE On line**. 1(2), p. 187-191, 2007.

PAGANO, L. *et al.* The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. **Haematologica/ the hematology journal**, Pavia, 91(8), p. 1068-1075, 2006.

- PANAGOPOULOU, P. *et al.* Filamentous Fungi in a Tertiary Care Hospital: Environmental Surveillance and Susceptibility to Antifungal Drugs. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, Chicago, 28, p. 60-67, 2007.
- PASTOR, F. J.; GUARRO, J. Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. **Clinical Microbiology and Infection**, Basel, 12, p. 948–960, 2006.
- PIDHORECKY, I; URSCHER, J.; ANDERSON, T. Resection of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised hosts. **Annals of Surgical Oncology**, New York, 7(4), p. 312-317, 2000.
- RAINER, J.; PEINTNER, U.; PÖDER, R. Biodiversity and concentration of airborne fungi in a hospital environment. **Mycopathologia**. 149, p. 87-97, 2000.
- REIS, M.A.; VISENTAINER, J.E.L. Reconstituição imunológica após o transplante de medula óssea alogênico. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, 26, 3, p. 212-217, 2004.
- REVANKAR, S.G. *et al.* Disseminated Phaeohyphomycosis: Review of an Emerging Mycosis. **Clinical Infectious Diseases**, Boston, 34, p. 467–76, 2002.
- RICHARDSON, M.; LASS-FLÖR, C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. **Clinical Microbiology and Infection**, Basel, 14 (4), p. 5–24, 2008.
- ROILIDES, E.; DOTIS, J.; KATRAGKOU, A. *Fusarium* and *Scedosporium*: Emerging Fungal Pathogens. In: KAVANAH, K. **New Insights in Medical Micology**. P. 267–285, 2007.
- SCHOONEVELD, T.V. *et al.* *Paecilomyces lilacinus* infection in a liver transplant patient: case report and review of the literature. **Transplant Infectious Diseases**, Oxford, 10, p. 117–122, 2008.
- SHAUKAT, A. *et al.* Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: Clinical, radiologic, and pathologic characteristics. **Mycopathologia**. 159, p. 181–188, 2005.
- SINGH, A.; SINGH, A.B. *Aspergillus* spp as an important occupational risk factor among susceptible individuals. **Aerobiologia**, Bologna, 15, p. 233–240, 1999.
- STREIFEL, A.J. *et al.* *Aspergillus fumigatus* and other thermotolerant fungi generated by hospital building demolition. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, V. 46, n. 2, p. 375-378, 1983.
- TEIXEIRA, A.B.A. *et al.* Phaeohyphomycosis caused by *Chaetomium globosum* in an allogeneic bone marrow transplant recipient. **Mycopathologia**. 156, p. 309–312, 2003.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de bibliotecas. **Teses, dissertações, monografias e trabalhos acadêmicos**. Curitiba: Editora UFPR, 2007a. (Normas para a apresentação de documentos científicos, 2).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de bibliotecas. **Citações e notas de rodapé**. Curitiba: Editora UFPR, 2007b. (Normas para a apresentação de documentos científicos, 3).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de bibliotecas. **Referências**. Curitiba: Editora UFPR, 2007c. (Normas para a apresentação de documentos científicos, 4).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Sistema de bibliotecas. **Redação e editoração**. Curitiba: Editora UFPR, 2007d. (Normas para a apresentação de documentos científicos, 9).

UTESCHER, C.L.A. *et al.* Microbiological monitoring of clean rooms in development of vaccines. **Brazilian Journal of Microbiology**, São Paulo, 38, p. 710-716, 2007.

VARO, S.D. *et al.* Isolamento de fungos filamentosos em água utilizada em uma unidade de hemodiálise. **Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, 40 (3), p. 326-331, 2007.

VENKATESAN, P.; PERFECT, J.R.; MYERS, S.A. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. **Dermatologic Therapy**. V. 18, p. 44-57, 2005.

VERWEIJ, P.E. *et al.* *Emericella quadrilineata* as Cause of Invasive Aspergillosis. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, V. 14, n. 4, p. 566-572, 2008.

VONBERG, R.P.; GASTMEIER, P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. **Journal of Hospital Infection**, London, 63, p. 246-254, 2006.

WALSH, T.J. *et al.* Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. **Clinical Microbiology and Infection**, Basel, 10 (1), p. 48-66, 2004.

WALSH, T.J.; PIZZO, P.A. Nosocomial fungal infections: a classification for hospital acquired fungal infections and mycoses arising from endogenous flora or reactivation. **Annual Reviews in Microbiology**, Palo Alto, 42, p. 517-545, 1988.

WANKE, B.; LÁZERA, M.S.; NUCCI, M. Fungal infections in the immunocompromised host. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, V., Suppl. I, p. 1533-158, 2000.

WARNOCK, D. Fungal infections in Neutropenia: Current problems and chemotherapy control. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, 41, Suppl. D, p. 95-105, 1998.

WINGARD, J.R. Opportunistic infections after blood and marrow transplantation. **Transplant Infectious Disease**, Oxford, 1, p. 3-20, 1999.

WU, T.C. *et al.* Clinical presentations and outcomes of *Penicillium marneffe* infections: a series from 1994 to 2004. **Hong Kong Medical Journal**, Hong Kong, 14, p. 103-109, 2008.