

BMJ Best Practice

Aspergilose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	17
Exames diagnóstico	19
Diagnóstico diferencial	23
Critérios de diagnóstico	26
Tratamento	28
Abordagem passo a passo do tratamento	28
Visão geral do tratamento	31
Opções de tratamento	32
Novidades	37
Acompanhamento	38
Recomendações	38
Complicações	38
Prognóstico	39
Diretrizes	41
Diretrizes de diagnóstico	41
Diretrizes de tratamento	41
Recursos online	42
Nível de evidência	43
Referências	46
Imagens	55
Aviso legal	62

Resumo

- ◇ A aspergilose invasiva (AI) é causada por fungos filamentosos da espécie *Aspergillus* que são encontrados de forma abundante no solo. A inalação de conídios (esporos) aerossolizados causa a infecção.
- ◇ Afeta principalmente pacientes imunocomprometidos (por exemplo, receptores de transplante de células-tronco, neutropenia grave prolongada, terapia imunossupressora). É rara em hospedeiros imunocompetentes.
- ◇ Os achados clínicos são inespecíficos e incluem febre, tosse e dor pleurítica. É necessário um alto índice de suspeita para o diagnóstico precoce. Pulmões, seios nasais, cérebro e pele são locais de envolvimento.
- ◇ Tomografia computadorizada (TC) de alta resolução e teste sérico para o antígeno galactomanana de *Aspergillus* são úteis para o diagnóstico precoce.
- ◇ O voriconazol é o agente antifúngico de escolha. Formulações lipídicas de anfotericina B são uma alternativa.
- ◇ Diagnóstico e tratamento precoces melhoram significativamente o prognóstico de pacientes com AI.
- ◇ O aspergiloma forma-se em cavidades pulmonares pré-formadas. É geralmente assintomático. Em geral, o diagnóstico é feito por radiografia torácica ou TC. Demonstrou-se que medicamentos antifúngicos não são benéficos. Cirurgia pode ser necessária em pacientes com hemoptise grave.

Definição

Fungos filamentosos da espécie *Aspergillus* são encontrados de forma ubíqua habitando no solo. A inalação de conídios (esporos) aerossolizados causa a infecção. O espectro clínico varia desde colonização, alergia (por exemplo, aspergilose broncopulmonar alérgica), asma ou aspergiloma (bola fúngica) a doença invasiva, dependendo do imunocomprometimento do hospedeiro. Neutropenia e comprometimento da função dos linfócitos T/macrófagos são as principais deficiências imunológicas que predisõem à invasão dos tecidos.

Esta monografia aborda a aspergilose invasiva e o aspergiloma. A aspergilose broncopulmonar alérgica é tratada em outra monografia.

Epidemiologia

Como as espécies *Aspergillus* são ubíquas, a aspergilose invasiva (AI) é observada em todas as regiões geográficas, geralmente em hospedeiros imunocomprometidos, como pacientes com câncer e transplantados. A AI ocorre nas seguintes situações:[4]

- Transplante alogênico de células-tronco (25%)
- Neoplasia hematológica (28%)
- Transplante de órgão sólido (9%)
- Doença pulmonar (9%)
- Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) (8%)
- Transplante autólogo de medula óssea (7%)
- Terapia imunossupressora (6%)
- Outras doenças subjacentes (6%)
- Hospedeiros não imunocomprometidos (2%).

Com base em um estudo de vigilância em 2001-2002, a incidência de AI a 12 meses após o transplante de células-tronco (TCT) foi de 0.5% em receptores autólogos, 2.3% em receptores alogênicos com doadores com antígeno leucocitário humano (HLA) compatível aparentados e 3.9% naqueles com doadores não aparentados.[5] A incidência aumentou para 12% em alguns dados relatados.[6] A mortalidade 1 ano após o TCT melhorou, mas permanece alta, em 50% a 80%. A mortalidade é de 80% a 90% quando o *Aspergillus* envolve o cérebro ou a infecção se dissemina.[7]

No transplante de órgãos sólidos, a incidência a 12 meses após o transplante foi de 2.4%, 0.8%, 0.3% e 0.1% em transplantes de pulmão, coração, fígado e rim, respectivamente.[5] Em uma pesquisa prospectiva multicêntrica de neoplasias hematológicas, pacientes com leucemia mielogênica aguda submetidos a quimioterapia de indução apresentaram o mais elevado risco de AI, com uma incidência variando de 8% a 10%.[8] É observada uma incidência menor naqueles com leucemia linfocítica aguda e linfoma. A mortalidade nos EUA aumentou 357% entre 1980 e 1997.[7] Isso provavelmente está relacionado com o maior número de indivíduos em risco devido aos avanços da medicina moderna, como o aumento de transplantes e a sobrevida prolongada de pacientes em estado crítico e suscetíveis. O envelhecimento da população também aumentou o número de indivíduos suscetíveis.

De acordo com um estudo, 11% dos pacientes com cavidades pulmonares secundárias à tuberculose têm evidência radiológica de aspergiloma. Na maioria dos casos, as lesões permanecem estáveis sem invasão do parênquima ou dos vasos sanguíneos pulmonares.[9]

Etiologia

O *Aspergillus* é um bolor ambiental ubíquo que cresce na matéria orgânica do solo. O organismo cresce como um micélio do solo (forma filamentosa) e forma talos hifais aéreos.[10] Os conídios (esporos) têm cerca de 2 a 10 micrômetros de diâmetro. Eles são formados na ponta dos talos (conidióforos) por reprodução assexuada. Sua natureza hidrofóbica auxilia na aerossolização.[10] [1] [11] Seres humanos frequentemente inalam os conídios aerossolizados. Os conídios são prontamente eliminados do trato respiratório ou podem causar colonização ou infecção, dependendo do local subjacente e do estado imunológico geral do hospedeiro.

Sabe-se que aproximadamente 34 das 180 espécies de *Aspergillus* causam doença em seres humanos. O *Aspergillus fumigatus* é a espécie patogênica mais comum, responsável por 50% a 70% das síndromes de aspergilose. No entanto, cada vez mais a aspergilose é causada por espécies não fumigatus, incluindo *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* e *A. versicolor*. [4] [12] O *A. niger* é menos patogênico, talvez pelo fato de seus grandes conídios não conseguirem chegar aos alvéolos pulmonares. [12] O *A. terreus*, em contraste com as outras espécies, é resistente à anfotericina B. Em virtude disso, a aspergilose causada por *A. terreus* tem um prognóstico desfavorável e ocasionalmente está associada a hemoculturas positivas. [13] Raramente, o organismo consegue entrar por inoculação cutânea direta, especialmente após um trauma. [14]

No aspergiloma, o *A. fumigatus* ainda é a espécie mais comum.

[Fig-2]

Fisiopatologia

AI

- Ao inalar os conídios, as defesas subjacentes do hospedeiro determinam o destino do organismo. Hospedeiros imunocompetentes com depuração ciliar intacta eliminam prontamente o organismo do trato respiratório. [15] A defesa imunológica inicial é assegurada pelos macrófagos pulmonares, que tentam fagocitar e destruir os conídios. [15] [16] Quando os conídios sobrevivem, a germinação gera hifas (forma filamentosa) que invadem o parênquima pulmonar. Leucócitos polimorfonucleares fagocitam as hifas e os conídios inchados. [16] [17]
- Durante a invasão, ocorre interação entre ligantes do *Aspergillus* e os receptores de reconhecimento de padrão, inclusive receptores do tipo Toll (TLR) e Dectin, nos macrófagos, causando a produção de citocinas pró-inflamatórias. [18] A manifestação clínica resultante é febre.
- Polimorfismos do TLR-4 em seres humanos foram recentemente implicados com sendo um fator de risco de AI. [19] Hifas angioinvasivas conseguem entrar e se disseminar localmente pela microvasculatura pulmonar e causam a formação de trombos e infarto tecidual. As áreas infectadas do pulmão com a inflamação e o infarto pulmonar associados contribuem para os sintomas clínicos de tosse, dispneia e dor torácica pleurítica. A função pulmonar pode piorar com o aumento das áreas de comprometimento.
- A disseminação a partir do pulmão por via hematogênica pode ocorrer com mais frequência para o cérebro e a pele, causando infarto tecidual nesses locais. Praticamente todos os locais do corpo, inclusive coração, rim, fígado/baço, ossos e trato gastrointestinal, podem ser afetados. [10] Também pode ocorrer uma invasão direta a partir das cavidades dos seios paranasais para a órbita, seios esfenoidais e parênquima cerebral. [10]

Aspergiloma

- A lesão de massa intracavitária do pulmão consiste em massas de micélios de *Aspergillus*, células inflamatórias, fibrina, muco e restos de tecidos. O crescimento do *Aspergillus* nas paredes da cavidade é facilitado pela drenagem inadequada. Sangramento é incomum; contudo, às vezes pode ocorrer hemoptise grave secundária à erosão dos vasos sanguíneos brônquicos que revestem a cavidade e à fricção mecânica da bola fúngica contra os vasos sanguíneos.[20]

Classificação

De acordo com o estado imunológico do hospedeiro

AI[1] [2]

- Aspergilose sinopulmonar invasiva: a inalação de conídios geralmente causa envolvimento pulmonar e dos seios nasais.
- Aspergilose disseminada: em pacientes profundamente imunocomprometidos, a doença focal pode se disseminar para vários órgãos.
- Aspergilose invasiva (AI) de órgão único: locais comuns incluem pele (por trauma), ossos e cérebro.

Aspergilose necrotizante crônica

- Um processo destrutivo indolente decorrente de invasão por *Aspergillus*.
- Geralmente observada em pacientes com doença pulmonar, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), pneumoconiose ou fibrose cística, e em pacientes com imunossupressão leve.

Aspergilose broncopulmonar alérgica[1] [2]

- Reação de hipersensibilidade a antígenos de *Aspergillus*, principalmente decorrente de *A. fumigatus*.
- Observada tipicamente em pacientes com asma de longa duração ou fibrose cística.

Aspergiloma (bola fúngica)

- Ocorre em cavidades pulmonares preexistentes; geralmente é secundário a tuberculose.

[Fig-1]

Taxonomia[3]

Os métodos morfológicos convencionais para identificar *Aspergillus* ao nível de espécie têm utilidade limitada. Uma combinação de métodos comparativos baseados em sequenciamento de ácido desoxirribonucleico (DNA) com métodos tradicionais baseados no fenótipo oferece uma identificação aprimorada. Com o uso dessa taxonomia polifásica abrangente, tornou-se possível uma identificação correta e a descoberta de novas espécies. Essa análise detalhada pode ser necessária ao lidar com infecções fúngicas refratárias, ao realizar estudos epidemiológicos ou durante a investigação de um surto.

Prevenção primária

Os receptores de células-tronco alogênicas que desenvolvem doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) são aconselhados a receber profilaxia antifúngica com posaconazol por via oral.[2] Voriconazol e fluconazol também podem ser úteis.[49]

Pacientes submetidos a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda ou síndrome mielodisplásica têm um menor risco de aspergilose invasiva (AI) e mortalidade reduzida com profilaxia com posaconazol por via oral.[50] [51] [2] 1[A]Evidence

Em pacientes com doença granulomatosa crônica (DGC), os resultados de um estudo randomizado mostraram que profilaxia com itraconazol em associação com profilaxia de rotina com gamainterferona é segura e efetiva na prevenção de AI.[52] 2[A]Evidence O benefício da quimioprofilaxia não foi demonstrado em outras populações de alto risco.

Para pacientes de alto risco, quartos adaptados com filtros de ar particulado de alta eficiência, trocas de ar frequentes e ventilação por pressão positiva podem ser úteis para limitar a exposição aos conídios de *Aspergillus* em ambientes hospitalares.[53] [54] [55] Além disso, a atenção à limpeza de chuveiros e sistemas de abastecimento de água pode reduzir ainda mais a exposição.[56]

Não há medidas preventivas recomendadas para o aspergiloma. A função da profilaxia antifúngica não é clara.

Rastreamento

O diagnóstico precoce de aspergilose invasiva (AI) e a intervenção imediata melhoraram o desfecho. Nos grupos de alto risco reconhecidos, o rastreamento pode promover a detecção precoce.

Grupos de risco para rastreamento

Pacientes com neutropenia prolongada ($<0.5 \times 10^9$ neutrófilos/L [<500 neutrófilos/mm³] por >10 dias).

Receptores alogênicos de células-tronco hematopoiéticas com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

Exame de rastreamento

O teste do antígeno galactomanana (GM) sérico do *Aspergillus* é realizado uma ou duas vezes por semana como exame de rastreamento. Um valor de índice óptico de 0.5 ou superior (duas vezes na mesma amostra) é considerado positivo. Os valores de GM obtidos em série melhoram a sensibilidade quando comparados aos valores isolados. A utilidade diagnóstica de um único valor de GM é incerta. Embora a sensibilidade e especificidade desse exame em 2 grupos de alto risco sejam altas, podem não ser detectados casos de AI. A sensibilidade é baixa naqueles recebendo medicamentos antifúngicos ativos contra bolores.[62] [63]

Prevenção secundária

A aspergilose invasiva (AI) e o aspergiloma não se disseminam de uma pessoa para outra. Não são necessários relatórios de saúde pública. Nenhuma medida profilática/preventiva é justificada para contactante domiciliar, companheiros ou sociedade.

O paciente com risco elevado de AI deve ser aconselhado a evitar o contato com o solo (por exemplo, jardinagem), já que os conídios/espores do solo podem se tornar aerossolizados e ser inalados.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 65 anos de idade foi submetido a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda recém-diagnosticada. A profilaxia antimicrobiana incluiu norfloxacino, fluconazol e aciclovir. Durante a neutropenia induzida pela quimioterapia, ele recebeu uma antibioticoterapia empírica para a febre sem origem óbvia de infecção. As hemoculturas foram negativas e a febre cedeu. Na terceira semana de neutropenia, a febre recorreu com tosse seca e dor pleurítica no lado esquerdo. O exame físico não revelou nenhuma anormalidade significativa. As hemoculturas continuaram negativas. A radiografia torácica foi normal. No entanto, uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução torácica revelou um nódulo periférico de 2 cm circundado por um "sinal de halo" no lobo superior esquerdo.

Caso clínico #2

Um homem de 67 anos de idade com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se apresenta com alterações recentes na radiografia torácica. Ele tem dispneia que não mudou desde o seu estado inicial. No exame físico, ele está afebril com evidências clínicas de doença pulmonar crônica. A radiografia torácica revela uma lesão cavitária no lobo superior direito com uma massa intracavitária e espessamento pleural adjacente.

Outras apresentações

Sinusite invasiva pode se apresentar com cefaleia, congestão ou sensibilidade do seio nasal. A extensão da sinusite para o olho/cérebro pode causar proptose, paralisia de nervos cranianos, estado mental alterado e convulsões. Pode ocorrer envolvimento concomitante dos seios nasais e dos pulmões. Comprometimento da pele não é incomum, com um ou vários nódulos distintos, levemente sensíveis à palpação, eritematosos, de tamanhos diferentes. Trauma direto da pele pode causar invasão local, produzindo uma única lesão.

O aspergiloma geralmente é assintomático. Ocasionalmente, os pacientes se apresentam com hemoptise.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A maioria dos casos de aspergilose invasiva (AI) ocorre em pacientes com deficiência imunológica subjacente. Deve-se dedicar uma atenção especial ao tipo de hospedeiro. A maioria dos hospedeiros suscetíveis comuns são aqueles com neutropenia grave prolongada (>10 dias) e os receptores de células-tronco alogênicas com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda ou crônica.

A AI também deve ser considerada em:

- Receptores de transplante de órgão sólido (especialmente em receptores de pulmão e/ou coração)
- Pacientes com doença granulomatosa crônica
- Pacientes submetidos a corticosteroides em altas doses ou medicamentos imunossupressores

- Pacientes com diabetes mellitus mal controlado
- Pacientes com distúrbios de imunodeficiência primários.

A falta de características clínicas específicas impede o diagnóstico. O diagnóstico precoce é fundamental para reduzir a mortalidade e a morbidade. No hospedeiro de alto risco com sinais e sintomas clínicos suspeitos de AI, tomografia computadorizada (TC) de alta resolução/ressonância nuclear magnética (RNM), biomarcadores séricos (por exemplo, beta-D-glicano sérico, galactomanana de *Aspergillus*), exame de escarro, exame do líquido de lavagem broncoalveolar e biópsia tecidual para histopatologia e cultura de micro-organismos são úteis no diagnóstico.

O aspergiloma deve ser considerado em pacientes com doença pulmonar crônica e radiografias mostrando as lesões de massa intracavitárias. Esses achados geralmente são incidentais em uma radiografia torácica de rotina ou na avaliação de hemoptise.

Manifestações clínicas

A aspergilose pulmonar invasiva apresenta-se com febre, tosse não produtiva leve a moderada e dor torácica pleurítica. Dor torácica pleurítica em um paciente neutropênico ou em um receptor de células-tronco com DECH deve levantar forte suspeita de AI. Hemoptise pode estar presente e sugerir a presença de uma lesão pulmonar erodindo para um vaso sanguíneo adjacente. Pode ocorrer hemoptise catastrófica, especialmente com a recuperação de neutrófilos após a quimioterapia. Dispneia pode estar presente, sugerindo um comprometimento pulmonar extenso e pode ser observada com a rejeição do pulmão transplantado.

A sinusite invasiva pode se apresentar com cefaleia, congestão, dor facial com ou sem drenagem dos seios nasais ou sensibilidade dos seios nasais. Pode ocorrer envolvimento concomitante dos seios nasais e dos pulmões.

A extensão da sinusite para o olho/cérebro pode causar proptose, paralisia de nervos cranianos, estado mental alterado e convulsões.

O comprometimento da pele não é incomum na AI. Um ou vários nódulos distintos, levemente sensíveis à palpação, eritematosos, de tamanhos diferentes, com um centro necrótico e muitas vezes ulcerado (ectima gangrenoso) são mais frequentemente observados em pacientes imunocomprometidos. Eles podem ocorrer na doença disseminada ou como invasão local após trauma. Ocasionalmente, queimaduras ou feridas cirúrgicas podem ser infectadas por *Aspergillus*.

O aspergiloma é muitas vezes assintomático. Ele pode se apresentar como uma hemoptise leve autolimitada; porém, pode ocorrer hemoptise grave em uma minoria de casos. Ocasionalmente, pode haver perda de peso, tosse crônica e mal-estar. Febre é rara.[57]

Exames por imagem

AI pulmonar

- A radiografia torácica pode revelar nódulos, condensação ou frequentemente infiltrados inespecíficos. Muitas vezes a radiografia torácica não revela nenhuma anormalidade. Se o índice de suspeita for alto, deve-se obter uma TC do tórax.
- A TC de alta resolução do tórax é o método radiológico preferencial, já que é útil para detectar lesões iniciais sugestivas de aspergilose pulmonar. A imagem pode mostrar um ou vários nódulos espalhados em um ou nos dois pulmões, geralmente na periferia dos campos pulmonares.

Nódulos menores (<1 cm), opacidades em vidro fosco e consolidação são características inespecíficas e não sugerem necessariamente AI.[58] A presença de macronódulos (1 cm ou mais) em um paciente de alto risco é extremamente sugestiva de AI e pode ser observada em outras doenças inclusive outras infecções fúngicas invasivas, tuberculose, nocardiose e infecções bacterianas.[58] No paciente leucêmico com neutropenia, a doença inicial é caracterizada por uma opacidade que corresponde a hemorragia/edema ao redor dos nódulos ("sinal de halo").[59] Com a melhora clínica (por exemplo, reversão da imunodeficiência subjacente), o sinal de halo pode desaparecer. O "sinal do crescente aéreo" pode ser observado em vez disso. É indicativo de uma lesão necrótica se contraindo do tecido pulmonar viável, criando uma cavidade na qual o ar fica preso. O sinal de halo é característico de doença inicial e por isso é útil no diagnóstico precoce, enquanto que o sinal do crescente aéreo indique que a doença está presente há >6 a 7 dias. A terapia iniciada em pacientes com o sinal de halo está associada a um melhor desfecho.[60] Durante a terapia, as lesões nodulares inicialmente aumentam, sugerindo que o processo poderia estar se agravando. No entanto, após cerca de 7 dias de terapia, as TCs mostram uma melhora. Macronódulos pulmonares, o sinal de halo e o sinal do crescente aéreo foram melhor estudados em pacientes com AI e neoplasia hematológica ou transplante de células-tronco. Características radiológicas não são tão bem evidenciadas em outras situações com AI.

[Fig-3]

[Fig-4]

Aspergilose invasiva em outros locais (por exemplo, pele, cérebro, seios nasais)

- A AI suspeita em outros locais como seios nasais e cérebro também pode ser avaliada com TC ou RNM. Radiografias dos seios nasais não são úteis. TC é a modalidade de imagem preferencial.[59] [58] Com sinusite, além da opacidade/massa dentro da cavidade sinusal, a erosão óssea das paredes circundantes do seio é altamente sugestiva de uma infecção agressiva. Na doença cerebral, podem-se observar lesões com efeito de massa com edema circundante, abscessos e hemorragia.

Aspergiloma

- Lesões isoladas no lóbulo superior são os achados mais comuns na radiografia torácica. Lesões múltiplas raramente são observadas. Uma massa intracavitária móvel no lóbulo superior com crescente aéreo na periferia (sinal de Monod) é altamente sugestiva de aspergiloma. Radiografias simples geralmente são adequadas. Ocasionalmente, é necessária uma TC do tórax. Nas radiografias, uma alteração na posição da bola fúngica pode ser observada com uma alteração na posição do paciente.[61] Radiografias torácicas periódicas são adequadas para o acompanhamento de aspergiloma assintomático.

Sorologia

Aspergilose invasiva

- O diagnóstico de AI continua a apresentar um desafio devido ao quadro clínico inespecífico da AI, baixa sensibilidade da microscopia e cultura de amostras do trato respiratório inferior, e à dificuldade de obter tecido para histopatologia em pacientes em estado crítico. Consequentemente, biomarcadores séricos como o beta-D-glicano sérico e o antígeno galactomanana (GM) de *Aspergillus* foram avaliados recentemente, principalmente em receptores de células-tronco e pacientes leucêmicos com neutropenia.[62] [63] [64]

- Antígeno GM

- O antígeno GM é um componente polissacarídeo da parede celular da espécie *Aspergillus* que é liberado na circulação sistêmica durante o crescimento fúngico no tecido. Existe um método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) duplo sanduíche para detecção de GM (um índice de densidade óptica de 0.5 ou maior em 2 ocasiões é positivo).^[65]^[66] A combinação de um paciente de alto risco com achados clínicos e radiológicos sugestivos (TC) e um GM sérico positivo pode ser considerada adequada para um diagnóstico de AI "provável", evitando assim procedimentos invasivos como biópsia tecidual (de pulmão).^[67]^[68] A sensibilidade e especificidade do GM sérico é de 67% a 100% em pacientes com leucemia aguda e de 86% a 98% em receptores de células-tronco, respectivamente.^[66]^[67] O monitoramento sérico do GM detectou AI entre 6 e 14 dias antes dos achados radiográficos.^[69] São observados resultados falso-positivos com outros fungos, como espécies *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Geotrichum* e *Penicillium*, e bactérias (por exemplo, *Bifidobacterium*).^[62]^[70] O uso de antibióticos betalactâmicos como piperacilina/tazobactam e amoxicilina/ácido clavulânico pode mostrar resultados falso-positivos.^[71] Na presença de medicamentos ativos contra bolores usados como profilaxia ou terapia, a sensibilidade do ensaio de GM é reduzida. A sensibilidade pode ser menor em pacientes não neutropênicos, possivelmente devido a uma menor carga fúngica. O uso combinado do ensaio do antígeno GM sérico e TC do tórax melhora a detecção de AI pulmonar, permitindo um início mais rápido da terapia.^[68] Dados sugerem que as medições do antígeno GM no líquido de lavagem broncoalveolar (LBA) são mais sensíveis que o GM sérico e têm um maior valor preditivo.^[72]^[73]

- (1,3)-beta-D-glicano sérico

- O (1,3)-beta-D-glicano sérico é um componente da parede celular de vários fungos (à exceção de *Zygomycetes* e *Cryptococcus*) e um método sorológico para diagnóstico de fungos invasivos.^[63]^[64] O teste é uma variação do ensaio *Limulus* usado para detectar endotoxinas. A presença de glicano sérico é inespecífica para *Aspergillus* e podem ocorrer resultados falso-positivos em virtude de tubos de coleta de sangue, gaze e filtros de membrana contaminados. Um ensaio de (1,3)-beta-D-glicano sérico tem uma sensibilidade de 67% a 100% e uma especificidade de 84% a 100%. O teste foi avaliado principalmente em pacientes neutropênicos, por isso os dados são limitados em outras populações. Em 283 pacientes com leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásica submetidos a profilaxia antifúngica, o ensaio de beta-D-glicano foi sensível e específico na detecção precoce de 20 infecções fúngicas confirmadas e prováveis, inclusive aquelas causadas por *Candida*, *Fusarium*, *Trichosporon* e *Aspergillus*.

Aspergiloma

- Os anticorpos IgG (imunoglobulina G) séricos para *Aspergillus* são positivos na maioria dos casos. Casos falso-negativos podem ser observados em pacientes submetidos a corticoterapia ou naqueles com aspergiloma decorrente de espécies diferentes do *A. fumigatus*.^[57]

Microbiologia

AI pulmonar

- A tosse geralmente é improdutiva nesses pacientes. O escarro, quando disponível, em geral é negativo por coloração e cultura fúngica. Um achado positivo é altamente significativo em um paciente de alto risco (imunocomprometido).^[6] Contudo, em um paciente de baixo risco (imunocompetente), *Aspergillus* no escarro pode apenas representar colonização que não requer intervenção adicional.^[6] ^[74]
- Espécies *Aspergillus* crescem bem em meio padrão e podem ser identificadas a nível de espécie na maioria dos laboratórios. A cultura a partir de um local estéril é diagnóstico de AI. As hemoculturas geralmente são negativas mesmo em casos disseminados.
- Os procedimentos de diagnóstico invasivos comumente usados são:
 - Broncoscopia com LBA e/ou biópsia
 - Aspiração transtorácica percutânea com agulha orientada por TC
 - Biópsia toracoscópica videoassistida.
- A amostra obtida pode revelar hifas septadas angulares de ramificação dicotômica características e espécies *Aspergillus* em cultura. A confirmação por cultura é fundamental para distinguir o *Aspergillus* de outros fungos com características morfológicas semelhantes, como o *Fusarium* e o *Scedosporium*.^[11] Resultados falso-negativos ocorrem com amostras obtidas de áreas não afetadas, com amostras inadequadas, e em pacientes já submetidos a terapia antifúngica. Por isso, a falta de cultura ou esfregaço fúngico positivos não descarta o diagnóstico de AI. Além disso, procedimentos invasivos podem não ser possíveis em pacientes em estado crítico ou naqueles com trombocitopenia.

[Fig-5]

Aspergilose invasiva em outros locais (por exemplo, pele, cérebro, seios nasais)

- As amostras teciduais apropriadas obtidas por biópsia devem ser submetidas a coloração (prata metenamina de Gomori) e cultura fúngica. A coloração de Gram para detectar bactérias não é apropriada para detecção fúngica. Os abrilhantadores ópticos que usam coloração branca são úteis para realçar elementos fúngicos.

Aspergiloma

- O exame de escarro é negativo em 50% dos casos, motivo pelo qual não é útil.^[57]

Histopatologia

AI

A biópsia tecidual é o método de diagnóstico mais definitivo. Ela pode ser obtida por:

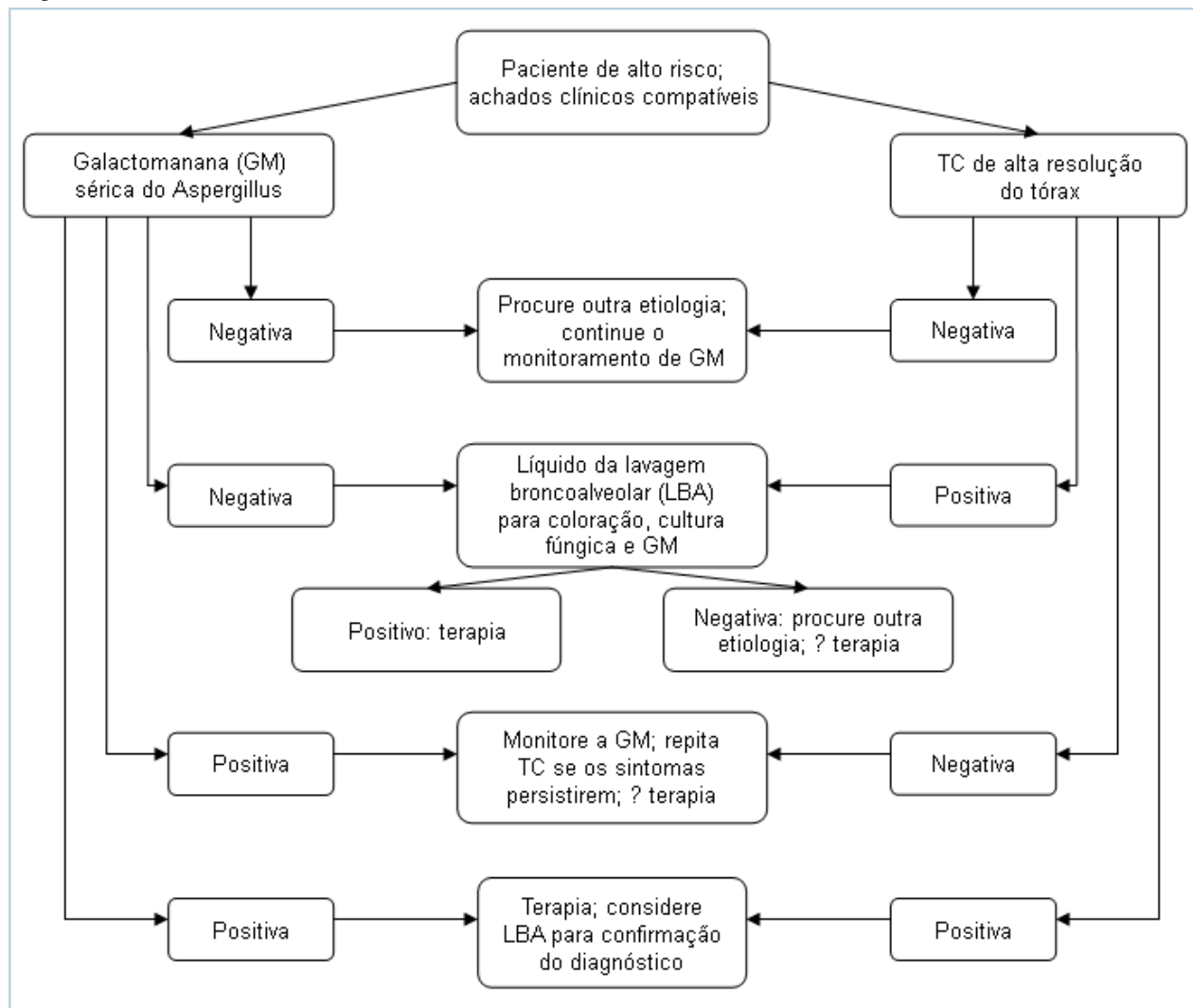
- Aspiração transbrônquica com agulha guiada por TC (para lesões periféricas)
- Biópsia por cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA)
- Biópsia pulmonar a céu aberto.

A CTVA é o método preferencial, já que a biópsia é obtida por visualização direta e é menos invasiva comparada à biópsia pulmonar a céu aberto. A amostra obtida por uma abordagem transbrônquica ou guiada por TC geralmente é abaixo do ideal e pode estar associada a complicações como sangramento não controlado e pneumotórax. A trombocitopenia é comum na leucemia e em receptores de células-tronco, tornando os procedimentos invasivos arriscados. Em geral, não se pode realizar

um procedimento de biópsia, em virtude de doença grave ou trombocitopenia refratária a transfusão plaquetária, fazendo com que os médicos optem pelo tratamento empírico.

Outros locais de biópsia podem incluir pele, tecido dos seios nasais, cérebro ou, raramente, ossos, coração, pericárdio ou órgãos abdominais.

As amostras obtidas por biópsia devem ser enviadas em soro fisiológico para cultura microbiológica e em formalina para patologia. Hifas estreitas, septadas, com ramificação em ângulo agudo, invasão do tecido e infiltrados inflamatórios circundantes com necrose são achados altamente sugestivos de AI.[11] Como o *Aspergillus* é angioinvasivo, o organismo frequentemente é encontrado na vasculatura, causando trombose, infarto do tecido e necrose coagulativa. Outros fungos como o *Fusarium* e o *Scedosporium* (*Pseudoallescheria*) podem ter características semelhantes, exigindo a confirmação por cultura do organismo.



Algoritmo de diagnóstico para aspergilose invasiva suspeita

Criado pelos autores

Aspergiloma

- Geralmente a imagem do tórax é suficiente para diagnosticar o aspergiloma. No entanto, em alguns casos, é necessário um exame microscópico do tecido obtido por biópsia. Ele mostra micélios fúngicos, células inflamatórias, restos de tecido, fibrina e muco.[57]

Novos exames

O teste de antígeno GM do *Aspergillus* por LBA, diferentemente do antígeno GM sérico do *Aspergillus*, não é padronizado. Há novos dados que sugerem fortemente que o teste de GM no líquido de LBA tem uma sensibilidade maior que no sangue. Embora a sensibilidade do teste no sangue seja de cerca de 40% a 47%, no líquido de lavagem ela pode chegar a 85% a 90%.^{[75] [76] [77]} Os dados são principalmente de pacientes com suspeita de aspergilose pulmonar que apresentam neoplasias hematológicas subjacentes.

O diagnóstico com base na reação em cadeia da polimerase usando ampliação do gene específico do *Aspergillus* (geralmente ácido desoxirribonucleico [DNA] ribossômico) no sangue e em amostra de líquido de LBA é uma ferramenta promissora para o diagnóstico precoce. Porém, a metodologia não é padronizada e o teste ainda está em fase experimental.^{[78] [79] [75] [76] [80]}

Fatores de risco

Fortes

transplante alogênico de células-tronco

- Neutropenia antes do transplante e função dos linfócitos T comprometida após o transplante são os fatores de risco primários para a aspergilose invasiva (AI). Doador de células-tronco não aparentado, transplantes alogênicos de antígeno leucocitário humano (HLA) não compatível e de células-tronco de cordão umbilical, assim como doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), contribuem para a reconstituição imunológica precária ou tardia e, portanto, para maior risco de AI.^[21] O uso de fatores de crescimento diminuiu a duração da neutropenia antes do transplante, reduzindo assim o risco nesse período.
- Pós-transplante, DECH e sua terapia com corticosteroides e/ou anticorpos monoclonais tornaram-se os riscos mais comuns.^{[22] [23]} Deve haver uma alta suspeita de AI nesses pacientes na presença de sintomas relacionados ao pulmão ou aos seios nasais.
- O transplante com células-tronco depletadas de células T ou células-tronco expressando CD34 selecionadas também apresenta risco elevado de AI. Idade avançada, pega tardia do enxerto e infecções virais como doença por citomegalovírus (CMV) aumentam muito o risco nessa população de pacientes.^{[21] [23]}

neutropenia grave prolongada (>10 dias)

- Como os leucócitos polimorfonucleares (PMNs) fornecem um importante mecanismo de defesa fagocítica contra os conídios e as hifas, uma redução quantitativa nos PMNs circulantes de $<100/\text{microlitro}$ ($0.1 \times 10^9/\text{L}$) por 10 dias ou mais aumenta significativamente o risco de AI.^[24] O risco é baixo ou moderado quando a contagem de PMNs está entre 100 e 500/microlitro (0.1 a $0.5 \times 10^9/\text{L}$) ou a neutropenia é de curta duração. As doenças de alto risco incluem leucemia mielogênica aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda e, menos comumente, linfoma. Durante a quimioterapia de indução para LMA, febre e neutropenia prolongada são comuns; sintomas ou sinais sinopulmonares, lesões cutâneas ou sintomas relacionados ao sistema nervoso central (SNC) devem levantar suspeita de AI. O risco diminui drasticamente com a recuperação da medula óssea e o retorno de neutrófilos.

terapia imunossupressora (TI)

- O uso de corticosteroides em altas doses, inibidores da calcineurina, preparações de imunoglobulina antilinfocítica, inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa e medicamentos citotóxicos, como terapias para malignidades, transplantes e distúrbios autoimunes (por exemplo, granulomatose de Wegener, doença de Crohn, colite ulcerativa, lúpus eritematoso sistêmico [LES], artrite reumatoide), aumenta o risco de aspergilose invasiva, especialmente quando esses agentes são usados em combinação.[25] [26]

doença granulomatosa crônica

- Esse raro distúrbio hereditário caracteriza-se por infecções bacterianas e fúngicas graves, recorrentes ou persistentes. A AI é a causa infecciosa mais importante de mortalidade. A frequência de infecção fúngica na doença granulomatosa crônica é de 0.1% por ano. Se a AI for observada na ausência de fatores de risco clássicos, o paciente deve ser avaliado para doença granulomatosa crônica.[27] [28] [29]

transplante de órgão sólido (TOS)

- Os receptores de transplante de pulmão apresentam o maior risco entre os TOSs; a mortalidade é alta (68%). Entre outros TOSs, a frequência de AI é de 5% em transplantes de coração, 2% de fígado, 2% de intestino delgado e 1% de rim; a mortalidade varia de 65% a 90%.[30] [31]
- Os fatores de risco do transplante de pulmão incluem transplante monopulmonar e uma história de colonização por *Aspergillus* antes do transplante.[30] [31] Entre os receptores de transplante de coração, os riscos incluem reoperação e hemodiálise pós-transplante.[32] [33] Retransplante e disfunção renal são fatores de risco no transplante de fígado.[34]
- Corticosteroides em altas doses, falha do enxerto, hemodiálise e esquemas imunossupressores potentes são os principais riscos no transplante renal. Infecção/doença decorrente de citomegalovírus é um risco significativo em todos os tipos de transplante de órgãos.[30] [31] [35]

leucemia aguda

- Neutropenia grave prolongada desenvolve-se após a quimioterapia de indução para leucemia aguda. A presença/persistência de neutropenia é um fator de risco crítico. Episódios prévios de neutropenia ou leucemia refratária sugerem risco elevado. A leucemia linfocítica aguda apresenta um risco menor que a leucemia mielogênica aguda.

anemia aplásica

- A presença de pancitopenia, principalmente neutropenia, é um fator predisponente para aspergilose invasiva.

cavidade preexistente (aspergiloma)

- O aspergiloma geralmente ocorre em cavidades e é secundário à tuberculose.[36] Outras doenças cavitárias predisponentes para o aspergiloma incluem sarcoidose, bronquiectasia, bolhas e cistos brônquicos, espondilite anquilosante, neoplasia e infarto pulmonar. Ocasionalmente, o aspergiloma pode ocorrer em cavidades causadas por outras infecções fúngicas.[36] [37] [38] [39] [40] Em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), o aspergiloma pode se formar após a pneumonia por *Pneumocystis*. [41]

Fracos

doença pulmonar crônica avançada

- Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave parecem ter um risco aumentado de AI, especialmente quando são administrados corticosteroides cronicamente. A DPOC é a doença subjacente em 1% dos pacientes com AI. As espécies *Aspergillus* são frequentemente recuperadas de vias aéreas de pacientes com DPOC, tornando difícil distinguir colonização de infecção. Com diagnóstico/terapia tardios, a mortalidade é alta nesses pacientes.[42] [43]

imunodeficiência primária

- As cavidades pulmonares (pneumatoceles) de pacientes com síndrome de hiper-IgE (imunoglobulina E) com infecções recorrentes (síndrome de Jó) são colonizadas com espécies *Aspergillus*, causando invasão local e, raramente, infecção disseminada. Outros distúrbios primários dos fagócitos, distúrbios de célula T e distúrbios mitocondriais são infrequentemente associados com AI. A imunodeficiência combinada grave, síndrome MELAS (miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica e acidente vascular cerebral [AVC]) e a síndrome de Pearson também estão raramente associadas com AI.[29]

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- A AI na infecção por HIV avançada, frequentemente com contagens de CD4 de 100/microlitro ou menos, pode ser observada e tem um desfecho desfavorável. Com a disponibilidade de terapia antirretroviral altamente ativa, a frequência de AI diminuiu bastante. Muitos pacientes com AI têm neutropenia coexistente ou usam um corticosteroide concomitantemente. Por motivos pouco conhecidos, a frequência de AI em pacientes com AIDS permaneceu baixa.[44] [45] [46] [47]

diabetes mellitus

- Pode predispor os pacientes a aspergilose invasiva.[31]

fibrose cística

- Pode predispor os pacientes a aspergilose invasiva.[31]

queimaduras graves

- Pode predispor os pacientes a aspergilose invasiva.[31]

desnutrição

- Pode predispor os pacientes a aspergilose invasiva.[31]

mieloma múltiplo

- Apresenta um risco de desenvolver aspergilose invasiva (AI), mesmo na ausência de neutropenia.[21]

pacientes imunocompetentes

- Raramente, a aspergilose invasiva pode ocorrer em pacientes hospitalizados em unidade de terapia intensiva (UTI) que são considerados imunocompetentes.[48]

idade >55 anos

- O avanço da idade é um risco para aspergilose invasiva.

tabagismo

- Tabagismo e/ou uso de maconha estão associados a um maior risco de aspergilose invasiva.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem transplante alogênico de células-tronco, neutropenia grave prolongada (>10 dias), terapia imunossupressora, doença granulomatosa crônica, leucemia aguda, anemia aplásica e transplante de órgão sólido para aspergilose invasiva e a presença de cavidades preexistentes para aspergiloma.

dor torácica pleurítica (incomum)

- Aspergilose invasiva (AI): lesões periféricas no pulmão geralmente causam esse sintoma. Dor pleurítica em um paciente persistentemente neutropênico ou em um receptor de células-tronco deve levantar a suspeita de AI.

atrito pleural (incomum)

- A presença de um atrito pleural em pacientes de alto risco é altamente sugestiva de aspergilose invasiva.

úlceras nasais (incomum)

- Aspergilose invasiva: úlcera com uma escara ou área inestética.

erupção cutânea (incomum)

- Aspergilose invasiva: uma ou várias lesões salientes, levemente sensíveis à palpação, eritematosas, de progressão rápida, com um centro necrótico e muitas vezes ulcerado (ectima gangrenoso) observadas principalmente em pacientes imunocomprometidos. Podem ocorrer em caso de doença disseminada ou por invasão local após trauma. Ocasionalmente, queimaduras ou feridas cirúrgicas podem ser infectadas por *Aspergillus*.

Outros fatores de diagnóstico

tosse (comum)

- Aspergilose invasiva: geralmente não produtiva, de gravidade leve a moderada e frequentemente ausente. A rejeição de pulmão transplantado pode se apresentar com tosse.
- Aspergiloma: tosse é um achado incomum nesses pacientes. Se presente, é não produtiva.

cefaleia (comum)

- Aspergilose invasiva: pode estar relacionada a doença intracraniana ou dos seios nasais.

febre (comum)

- Aspergilose invasiva (AI): inespecífica, sugestiva de um processo sistêmico. Sugestiva de AI em pacientes neutropênicos, especialmente se a febre for persistente apesar de cobertura com antibióticos de amplo espectro.
- Aspergiloma: febre é um achado incomum, mas pode estar presente em pacientes com infecções bacterianas secundárias.

congestão ou sensibilidade dos seios nasais (comum)

- Aspergilose invasiva: pode estar presente na sinusite invasiva.

hemoptise (incomum)

- Aspergilose invasiva: geralmente ausente. Se presente, pode sugerir a presença de uma lesão pulmonar erodindo um vaso sanguíneo adjacente. Pode ocorrer hemoptise catastrófica, especialmente com a recuperação de neutrófilos após a quimioterapia.
- Aspergiloma: hemoptise leve pode ocorrer em alguns pacientes, hemoptise grave em poucos.

dispneia (incomum)

- Aspergilose invasiva: geralmente ausente. Se estiver presente, é sugestiva de comprometimento pulmonar extenso. Pode ser observada com a rejeição de pulmão transplantado.

dor facial (incomum)

- Aspergilose invasiva: dor sobre os seios nasais frontais ou maxilares com ou sem drenagem dos seios nasais.

convulsão (incomum)

- Aspergilose invasiva: indicativa de uma lesão intracraniana com efeito de massa.

estado mental alterado (incomum)

- Aspergilose invasiva: indicativa de uma lesão intracraniana com efeito de massa.

paralisia do nervo craniano (incomum)

- Aspergilose invasiva: indicativa de uma lesão intracraniana com efeito de massa.

mal-estar (incomum)

- Os pacientes com aspergiloma raramente apresentam mal-estar.

perda de peso (incomum)

- Os pacientes com aspergiloma raramente apresentam perda de peso.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Aspergilose invasiva (AI): uma radiografia torácica pode ser útil em pacientes de alto risco com sintomas pulmonares. Porém, ela pode ser completamente normal. Os achados são altamente inespecíficos. Se houver suspeita de AI, é indicada uma tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax. Radiografias simples dos seios nasais não são úteis no diagnóstico de AI. Aspergiloma: geralmente útil para diagnosticar aspergiloma em pacientes de alto risco (por exemplo, pacientes com tuberculose, pacientes imunocomprometidos). Diagnósticos diferenciais dos achados de radiografia torácica incluem hematoma, neoplasia, cisto hidático, granulomatose de Wegener e outras infecções fúngicas como fusariose e zigomicose. 	Aspergilose invasiva: nódulos, consolidação, infiltrados inespecíficos, cavidades e lesões pleurais; pode ser normal; aspergiloma: massa intracavitária móvel do lobo superior com um crescente aéreo na periferia
tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do tórax <ul style="list-style-type: none"> Aspergilose invasiva (AI): em pacientes de alto risco (por exemplo, com leucemia e neutropenia, receptores de células-tronco, receptores de transplante de órgão sólido, pacientes com doença granulomatosa crônica ou outra imunodeficiência primária, pacientes com doença pulmonar crônica submetidos a corticosteroides, pacientes submetidos a medicamentos imunossupressores) com características clínicas sugestivas de AI pulmonar, a TC é o principal teste radiológico. Não é necessário nenhum contraste radiográfico. Os achados específicos são bem estudados apenas em pacientes com leucemia e em receptores de células-tronco. Aspergiloma: uma TC proporciona melhor rendimento diagnóstico que a radiografia torácica. 	Aspergilose invasiva: específicos: nódulos (1 cm ou mais de tamanho) com ou sem sinal de "halo" ou sinal de crescente aéreo; inespecíficos: micronódulos, infiltrados, opacidade em vidro fosco, derrames pleurais; aspergiloma: massa cavitária do lobo superior com conteúdo intracavitário e espessamento pleural adjacente
TC de alta resolução dos seios nasais <ul style="list-style-type: none"> Aspergilose invasiva: sugestiva de infecção agressiva. Aspergiloma: os seios paranasais podem revelar lesões com efeito de massa sem erosão óssea. 	opacidade/massa nas cavidades dos seios nasais, erosão óssea das paredes circundantes dos seios nasais
TC cranioencefálica de alta resolução <ul style="list-style-type: none"> Aspergilose invasiva: sugestiva de infecção agressiva. 	lesões focais
ressonância nuclear magnética (RNM) dos seios nasais <ul style="list-style-type: none"> Na doença de aspergilose invasiva dos seios nasais, a RNM pode ajudar a identificar o local exato, o número de lesões, edema circundante e erosão óssea adjacente, se houver. 	opacidade dos seios nasais e/ou erosão óssea
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Aspergilose invasiva (AI): na doença da AI cerebral, a RNM pode ajudar a identificar o local exato e o número de lesões, e edema circundante. 	lesões com efeito de massa com edema circundante, abscessos e hemorragia

Exame	Resultado
antígeno galactomanana (GM) sérico de <i>Aspergillus</i> por ensaio imunoenzimático (EIE) <ul style="list-style-type: none"> Nos casos suspeitos de aspergilose invasiva, pode ser útil o GM sérico por EIE. Quando realizado em série, a sensibilidade e especificidade desse teste são altas, especialmente em pacientes com leucemia aguda ou em receptores de transplante de células-tronco. Em outras populações, a sensibilidade tem uma ampla variabilidade ou não está bem estabelecida. Um resultado positivo em um paciente de alto risco com achados clínicos/radiológicos compatíveis é sugestivo do diagnóstico, eliminando assim a necessidade de um procedimento de diagnóstico invasivo como biópsia pulmonar a céu aberto. Resultados falso-positivos podem ocorrer devido à ingestão de alimentos contendo GM (usado como estabilizador em sorvetes, queijo creme, preparações com frutas e molhos de salada), a outras infecções fúngicas (por exemplo, histoplasmose, criptococose e blastomicose) e ao uso de antibióticos como piperacilina/tazobactam. Resultados falso-negativos podem ser observados em infecções focais ou pacientes submetidos a medicamentos antifúngicos ativos contra bolores. O monitoramento em série dos resultados do GM sérico pode ser útil no diagnóstico precoce, diminuindo assim a necessidade de profilaxia antifúngica. A evolução do tratamento também pode ser avaliada por teste de GM sérico. Esse teste ainda não está amplamente disponível em todos os laboratórios hospitalares. 	2 resultados positivos de razão de índice óptico de 0.5 ou maior na mesma amostra de sangue
baciloscopia do escarro <ul style="list-style-type: none"> O escarro geralmente está ausente em pacientes com aspergilose pulmonar. A presença do organismo no escarro requer uma interpretação cuidadosa, dependendo da imunodeficiência do hospedeiro. Esse teste geralmente é negativo em pacientes com aspergiloma. 	positiva para elementos hifais
cultura de escarro <ul style="list-style-type: none"> O escarro geralmente está ausente em pacientes com aspergilose pulmonar. Quando presente, o escarro pode mostrar o <i>Aspergillus</i> nas culturas. A presença do organismo no escarro requer uma interpretação cuidadosa, dependendo da imunodeficiência do hospedeiro. Em hospedeiros normais, a recuperação de <i>Aspergillus</i> pode representar colonização e não invasão. Em um hospedeiro comprometido, <i>Aspergillus</i> no escarro deve causar preocupação. O exame do escarro pode ter um benefício diagnóstico maior em amostras após a broncoscopia. Em geral, o rendimento do escarro é pequeno. Esse teste é negativo em 50% dos casos de aspergiloma. 	Espécies de <i>Aspergillus</i>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
sorologia <ul style="list-style-type: none"> Positivos em pacientes com aspergiloma, exceto naqueles submetidos a corticoterapia ou infectados por uma espécie de <i>Aspergillus</i> diferente do fumigatus. 	anticorpos IgG (imunoglobulina G) séricos para <i>Aspergillus</i>

Exame	Resultado
broncoscopia com coloração fúngica de lavagem broncoalveolar (LBA) <ul style="list-style-type: none"> O líquido de LBA pode ser positivo quando testado para fungos com a coloração de prata metenamina de Gomori (CGM). No entanto, o benefício é pequeno (25% a 40%). Na doença focal do pulmão, o rendimento pode ser menor. Em pacientes em estado crítico com dispneia ou pacientes com trombocitopenia grave, o procedimento é arriscado e difícil de realizar. 	positiva para elementos hifais
broncoscopia com cultura fúngica de LBA <ul style="list-style-type: none"> O líquido de LBA pode ser positivo quando testado para fungos com a cultura apropriada. Contudo, o benefício é pequeno, na faixa de 25% a 40%. Na doença focal do pulmão, o rendimento pode ser menor. Em pacientes em estado crítico com dispneia ou pacientes com trombocitopenia grave, o procedimento está carregado de riscos e por isso é de difícil realização. 	Espécies de Aspergillus
biópsia tecidual <ul style="list-style-type: none"> Aspergilose invasiva: o método mais definitivo de diagnóstico. Ideal, mas invasivo. A biópsia tecidual pode ser obtida por abordagem transbrônquica, aspiração com agulha guiada por TC (para lesões periféricas), biópsia por cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) ou biópsia pulmonar a céu aberto. A amostra obtida por uma abordagem transbrônquica ou guiada por TC geralmente está abaixo do ideal e pode estar associada a complicações como sangramento não controlado e pneumotórax. A CTVA é o método preferencial, já que a biópsia é obtida por visualização direta e é menos invasiva comparada à biópsia pulmonar a céu aberto. A trombocitopenia é comum na leucemia e em receptores de células-tronco, tornando os procedimentos invasivos arriscados. Em geral, não se pode realizar um procedimento de biópsia, em virtude de doença grave ou trombocitopenia refratária a transfusão plaquetária, fazendo com que os médicos optem pelo tratamento empírico. Outros locais de biópsia podem incluir pele, tecido dos seios nasais, cérebro ou, raramente, ossos, coração, pericárdio ou órgãos abdominais. <p>[Fig-5]</p>	Aspergilose invasiva: hifas septadas, filamentosas de ramificação em ângulo agudo com angioinvasão, infiltrado inflamatório e necrose tecidual; aspergiloma: massas de micélios fúngicos, células inflamatórias, restos de tecido, fibrina e muco
coloração fúngica do tecido <ul style="list-style-type: none"> As amostras obtidas por biópsia devem ser enviadas em soro fisiológico para cultura microbiológica e em formalina para patologia. Erros de amostra podem ocorrer durante a biópsia; por isso, as amostras teciduais podem ser negativas na coloração e/ou cultura fúngica. 	positiva para elementos hifais
cultura fúngica tecidual <ul style="list-style-type: none"> As amostras obtidas por biópsia devem ser enviadas em soro fisiológico para cultura microbiológica e em formalina para patologia. Erros de amostra podem ocorrer durante a biópsia; por isso, as amostras teciduais podem ser negativas na coloração e/ou cultura fúngica. A aparência da colônia e a morfologia dos conídios/conidióforos ajudam na identificação da espécie. 	Espécies de Aspergillus

Novos exames

Exame	Resultado
(1,3)-beta-D-glicano sérico <ul style="list-style-type: none"> O teste é positivo em casos de infecções invasivas por fungos que contêm beta-glicano nas paredes celulares. O <i>Zygomycetes</i> e o <i>Cryptococcus</i> não contêm beta-glicano, embora a maioria dos outros fungos contenha. Por isso, diferentemente do GM sérico, esse teste é inespecífico para <i>Aspergillus</i>. A sensibilidade é de cerca de 70% e a especificidade é de aproximadamente 90%. Pacientes neutropênicos e receptores de células-tronco são as populações mais bem estudadas; não há dados de outras populações. Resultados falso-positivos são comuns na presença de tubos de coleta de sangue contaminados por glicano, gaze, filtros de membrana, albumina e imunoglobulina intravenosa. 	positivo: 80 picogramas/mL ou mais; negativo: <60 picogramas/mL
Antígeno galactomanana (GM) de <i>Aspergillus</i> por LBA <ul style="list-style-type: none"> Embora o teste de GM do <i>Aspergillus</i> no soro seja padronizado, ele não o é no líquido de lavagem broncoalveolar (LBA). Há novos dados que sugerem fortemente que o teste de GM no líquido de LBA tem uma sensibilidade maior que no sangue. Embora a sensibilidade do teste no sangue seja de cerca de 40% a 47%, no líquido de LBA ela pode chegar a 85% a 90%.[75] [76] [77] Os dados são principalmente de pacientes com suspeita de aspergilose pulmonar que apresentam neoplasias hematológicas subjacentes. 	positivo quando a razão do índice óptico é de 0.5 ou maior
reação em cadeia da polimerase <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico por reação em cadeia da polimerase, com base na amplificação dos genes fúngicos específicos do <i>Aspergillus</i> (geralmente ácido desoxirribonucleico [DNA] ribossômico), mostrou ser bastante promissor. O teste não é padronizado, não está disponível comercialmente e ainda é de investigação. Os resultados do teste com base na reação em cadeia da polimerase podem ser falsamente positivos por causa da presença ubíqua de conídios de <i>Aspergillus</i>. A combinação do teste por reação em cadeia da polimerase com outros métodos de diagnóstico não baseados em cultura e não invasivos (isto é, teste de GM sérico e ensaio de beta-D-glicano sérico) é uma área de pesquisa importante para o diagnóstico precoce da aspergilose invasiva. 	positiva

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Mucormicose e outras zigomicoses (por exemplo, ficomicose, basidiobolomicose)	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas pulmonares e nos seios paranasais são mais comuns. Presença de lesões necróticas negras na mucosa nasal e no palato duro. Disseminação rápida do envolvimento sem relação com planos anatômicos, com manchas cutâneas de hipoestesia. Zigomicoses são comuns em pacientes com diabetes (mal controlado) com comprometimento sino-orbital ou rinocerebral. 	<ul style="list-style-type: none"> Cultura e histopatologia de tecido e amostras.[81] Enquanto o <i>Zygomycetes</i> aparece como hifas grandes não septadas com ramificações ocorrendo em ângulo reto, o <i>Aspergillus</i> aparece como hifas septadas mais estreitas com frequentes ramificações em ângulo agudo. Geralmente, essas 2 entidades podem ser difíceis de distinguir. As hemoculturas são negativas na zigomicose, tal como na aspergilose. Não existe teste sorológico disponível. A aparência radiológica é semelhante à da aspergilose.
Fusariose	<ul style="list-style-type: none"> Comum em pacientes com neutropenia grave prolongada; a doença pode começar em um local de trauma ou com onicomicose. Febre e mialgia são comuns. As lesões cutâneas ocorrem em 60% a 80% das infecções. Mais raramente, outros fungos filamentosos podem produzir lesões indistinguíveis da aspergilose. 	<ul style="list-style-type: none"> As hemoculturas frequentemente são positivas.[82] As culturas de tecido ajudam a distinguir os patógenos; histologicamente, o <i>Fusarium</i> se assemelha ao <i>Aspergillus</i>. Não existe teste sorológico disponível. As características radiológicas e do hospedeiro são semelhantes às da aspergilose.[82]
Infecção por <i>Scedosporium</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pode afetar pulmões, ossos, articulações e o sistema nervoso central (SNC). No hospedeiro comprometido, febre, lesões salientes eritematosas envolvendo a pele e envolvimento do cérebro são comuns. Mais raramente, outros fungos filamentosos podem produzir lesões indistinguíveis da aspergilose. 	<ul style="list-style-type: none"> As culturas de tecido ajudam a distinguir os patógenos; histologicamente, o <i>Scedosporium</i> se assemelha ao <i>Aspergillus</i>. Não existe teste sorológico disponível. As características radiológicas e do hospedeiro são semelhantes às da aspergilose.[82]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Nocardiose	<ul style="list-style-type: none"> Não há sinais ou sintomas de diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Como as características do hospedeiro e as características clínicas/radiológicas são semelhantes, a cultura/histologia da lesão (pele, nódulo pulmonar, massa/abscesso cerebral) é necessária para o diagnóstico.^[83] Histologicamente, a <i>Nocardia</i> aparece como organismos filamentosos, delgados, ramificados, Gram-positivos (esfregaço de álcool-ácido positivo). Não infrequentemente, secreções respiratórias ou um aspirado do abscesso podem revelar o organismo. Raramente, hemoculturas padrão são positivas com incubação prolongada.
Infecção micobacteriana	<ul style="list-style-type: none"> Tosse, produção de escarro e febre podem ser proeminentes. O país de origem e a história de contato para tuberculose podem aumentar a suspeita de infecção por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Micobactérias atípicas, como <i>Mycobacterium avium</i>, podem se manifestar com sintomas respiratórios, especialmente em pacientes com doença pulmonar crônica. 	<ul style="list-style-type: none"> Nódulos e cavidades podem ser observados na radiografia torácica ou tomografia computadorizada (TC) do tórax. Secreções respiratórias (escarro, líquido de lavagem broncoalveolar [LBA]) são úteis para o diagnóstico. Ocasionalmente, é necessária a biópsia dos pulmões envolvidos para coloração e cultura micobacteriana.
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> Devida a bactérias como <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, pode se manifestar com características clínicas semelhantes às da aspergilose. Febre, produção de escarro, tosse e dispneia são proeminentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Coloração de Gram e culturas bacterianas, se disponíveis, ou líquido de LBA, são úteis para o diagnóstico. As hemoculturas podem ser positivas. A aspiração com agulha guiada por TC da lesão pulmonar pode ser necessária para o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Endocardite	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções bacterianas sistêmicas podem envolver secundariamente o pulmão e apresentar características de pneumonia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coloração de Gram e culturas bacterianas, se disponíveis, ou líquido de LBA, são úteis para o diagnóstico. • As hemoculturas podem ser positivas. • A aspiração com agulha guiada por TC da lesão pulmonar pode ser necessária.
Sepse	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções bacterianas sistêmicas podem envolver secundariamente o pulmão e apresentar características de pneumonia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coloração de Gram e culturas bacterianas, se disponíveis, ou líquido de LBA, são úteis para o diagnóstico. • As hemoculturas podem ser positivas. • A aspiração com agulha guiada por TC da lesão pulmonar pode ser necessária.
Embolia pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Fator predisponente subjacente como imobilidade/repouso no leito prolongado, hipercoagulabilidade ou trombose venosa dos membros inferiores/pelve. • Dor torácica pleurítica e dispneia podem ser os sintomas dominantes. Febre, tosse e produção de escarro são menos comuns. Atrito pleural pode estar presente. 	<ul style="list-style-type: none"> • A radiografia torácica ou TC do tórax geralmente mostram infarto/êmbolos pulmonares periféricos cuneiformes, por vezes mimetizando achados de aspergilose; contudo, em geral, não se observam vários nódulos, "sinal de halo", e cavidades.
Neoplasia maligna	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma envolvendo o pulmão e outras malignidades primárias ou metastáticas nos pulmões podem mimetizar a aspergilose pulmonar. As características clínicas podem ser indistinguíveis. 	<ul style="list-style-type: none"> • A comparação de radiografias torácicas/TCs do tórax obtidas em série é extremamente útil para distinguir malignidade preexistente de aspergilose pulmonar recente. • A biópsia da lesão é necessária para o diagnóstico definitivo. • Dados anedóticos sugerem que o tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) pode ser útil para distinguir malignidade de um processo oportunista.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Aspergilose broncopulmonar alérgica	<ul style="list-style-type: none"> História de asma alérgica, história de fibrose cística, aumento de dispneia e sibilo 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, procede-se à radiografia torácica para investigar os sintomas torácicos. Testes cutâneos, sorologia e TC de alta resolução do tórax geralmente são realizados.

Critérios de diagnóstico

Critérios de diagnóstico para aspergilose invasiva (AI)[84]

Aspergilose invasiva confirmada

- Exame histopatológico, citológico ou microscopia direta de uma amostra obtida por aspiração com agulha ou biópsia na qual se observam hifas acompanhadas por evidências de dano tecidual e/ou recuperação de bolor por cultura de uma amostra obtida por procedimento estéril de um local normalmente estéril e clínica ou radiologicamente anormal consistente com um processo de doença infecciosa, excluindo líquido de lavagem broncoalveolar (LBA), uma amostra de cavidade dos seios cranianos e urina.

Provável aspergilose invasiva

- Requer 1 fator do hospedeiro, 1 critério clínico e 1 critério micológico presentes (ver abaixo).

Possível aspergilose invasiva

- Os casos que atendem aos critérios para um fator do hospedeiro e um critério clínico, mas para os quais os critérios micológicos estão ausentes, são considerados de AI possível (ver abaixo).

Fatores do hospedeiro

- História recente de neutropenia ($<500/\text{microlitro}$ [$<0.5 \times 10^9/\text{L}$]) por >10 dias cronologicamente relacionada ao início da doença fúngica.
- Recebimento de um transplante alogênico de células-tronco.
- Uso prolongado de corticosteroides (exceto em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica) em uma dose mínima média de 0.3 mg/kg/dia de equivalente de prednisolona por 13 semanas.
- Tratamento com outros imunossupressores das células T reconhecidos, como ciclosporina, bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, anticorpos monoclonais específicos (como alentuzumabe) ou análogos de nucleosídeo nos últimos 90 dias.
- Imunodeficiência grave hereditária (como doença granulomatosa crônica ou imunodeficiência combinada grave).

Critérios clínicos (devem ser consistentes com os achados micológicos, se houver, e devem estar cronologicamente relacionados com o episódio atual)

- Infecção do trato respiratório inferior (presença de 1 dos 3 sinais a seguir na tomografia computadorizada [TC]):

- Uma ou mais lesões densas, bem-circunscritas, com ou sem sinal de halo [Fig-3]
- Sinal do crescente aéreo [Fig-4]
- Cavidade.
- Traqueobronquite: ulceração traqueobrônquica, nódulo, pseudomembrana, placa ou escara observada na análise broncoscópica.
- Infecção sinonasal (imagem mostrando sinusite associada a pelo menos 1 dos 3 sinais a seguir):
 - Dor aguda localizada (inclusive dor irradiando para os olhos)
 - Úlcera nasal com escara negra
 - Extensão a partir do seio paranasal através de barreiras ósseas, inclusive para a órbita.
- Infecção do sistema nervoso central (1 dos 2 sinais a seguir):
 - Lesões focais na imagem
 - Realce meníngeo na ressonância nuclear magnética (RNM) ou TC.

Critérios micológicos

- Teste direto (citologia, microscopia direta ou cultura):
 - Bolor no escarro, líquido de LBA, escovado brônquico ou amostras de aspirado dos seios nasais, indicados por: presença de elementos fúngicos indicando um bolor; ou recuperação por cultura de um bolor
- Testes indiretos (detecção de antígeno ou constituintes da parede celular):
 - Antígeno galactomanana de *Aspergillus* detectado no plasma, soro, líquido de LBA ou líquido cefalorraquidiano (LCR).

Abordagem passo a passo do tratamento

Os 2 elementos principais para a terapia bem-sucedida em pacientes com aspergilose invasiva (AI) são:

1. Reversão da imunodeficiência subjacente
2. Introdução precoce de terapia antifúngica.

A terapia antifúngica pode ser definitiva, empírica ou preventiva.

- O tratamento definitivo é fornecido em um cenário de diagnóstico provável/confirmado.
- O tratamento empírico é fornecido em um diagnóstico suspeito em um paciente de alto risco com características clínicas sugestivas de infecção sem confirmação adicional (por exemplo, radiologia, sorologia).
- A terapia preventiva é fornecida nos casos de forte suspeita de AI em um paciente de alto risco com características clínicas sugestivas associadas à presença de evidências adicionais (por exemplo, tomografia computadorizada [TC] sugestiva e/ou biomarcadores positivos).

Em casos ocasionais, uma abordagem cirúrgica para remover tecido infectado pode ter um papel fundamental para um desfecho bem-sucedido.

O tratamento de aspergiloma em pacientes assintomáticos não é justificado. Não há dados de alta qualidade baseados em evidências para dar suporte ao uso de terapia antifúngica.^[37] ^[2] Em pacientes sintomáticos com hemoptise grave, deve-se considerar tratamento cirúrgico.

Aspergilose invasiva suspeita (possível diagnóstico)

Em pacientes de alto risco, a terapia empírica pode ser usada quando o diagnóstico de AI for suspeito (por exemplo, em pacientes neutropênicos com febre que não responde a agentes antibacterianos de amplo espectro sem foco de infecção óbvio). A febre pode ser causada por etiologia não fúngica. No entanto, como é difícil confirmar o diagnóstico, frequentemente empregam-se antifúngicos. Anfotericina B lipossomal ou equinocandina são os medicamentos usados nesse contexto.^[85] ^[86] ^{3[A]}^{Evidence} Voriconazol não está aprovado para terapia empírica.

Aspergilose invasiva (diagnóstico confirmado/provável)

1. Reversão da imunodeficiência subjacente

O uso de fatores estimuladores de colônias pode reduzir a duração da neutropenia. A descontinuação ou redução da dose de corticosteroides pode ajudar a restaurar a função imunológica. No entanto, em muitas situações, a deficiência imunológica subjacente pode ser incorrigível (por exemplo, na presença de doença do enxerto contra o hospedeiro [DECH] grave). Nesses casos, geralmente o prognóstico é desfavorável. O diagnóstico precoce seguido pelo início precoce de terapia com agentes antifúngicos melhora o desfecho.^[87]

2. Terapia antifúngica

As classes de medicamentos antifúngicos com boa atividade in vitro/in vivo contra as espécies *Aspergillus* incluem:

- Polienos (por exemplo, anfotericina B)
- Azólicos (por exemplo, voriconazol, posaconazol, isavuconazol)

- Equinocandinas (por exemplo, caspofungina, micafungina).

Voriconazol é considerado o medicamento antifúngico mais seguro e efetivo.[86] [88] [2] Atualmente, voriconazol é o medicamento de primeira escolha no tratamento de AI provável/confirmada. Ele demonstrou ser mais seguro e efetivo que anfotericina B desoxicolato convencional.[89] 4[A]Evidence No entanto, ele não foi comparado com nenhuma formulação lipídica de anfotericina B. O voriconazol foi bem-sucedido no tratamento de aspergilose do sistema nervoso central (SNC) em 34% dos pacientes, uma infecção anteriormente associada a 100% de mortalidade. A biodisponibilidade oral do voriconazol é excelente. A terapia deve ser mudada em poucos dias da via intravenosa para a via oral. A AI cutânea e dos seios nasais também são tratadas com voriconazol.

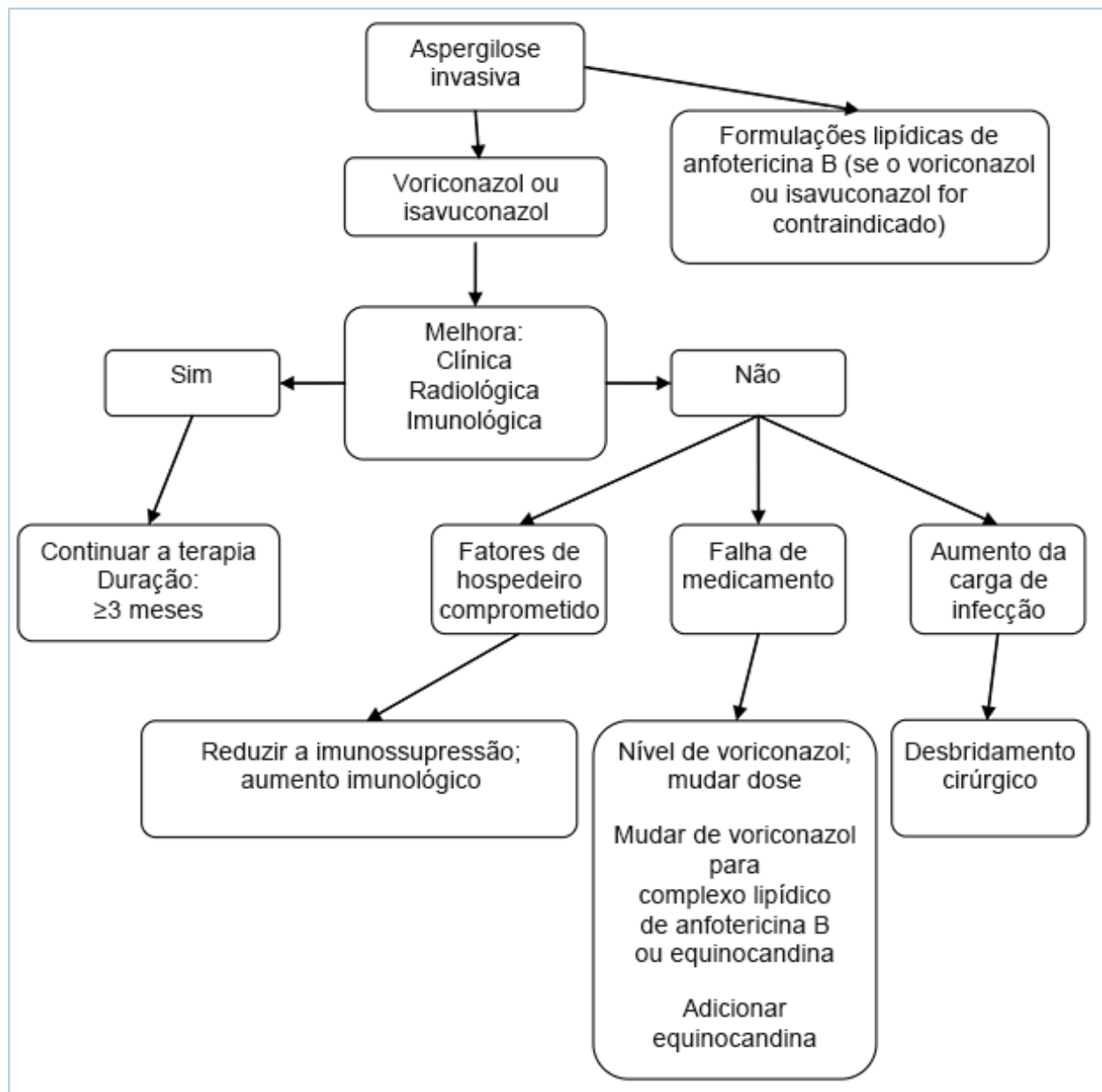
O medicamento alternativo ao voriconazol é uma formulação lipídica de anfotericina B, seja complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B lipossomal.[90] [91] [92] 5[B]Evidence Contudo, a anfotericina B convencional tem potencial nefrotóxico.[93] AI por *Aspergillus terreus* pode não responder à anfotericina B.[13] [14] Os pacientes geralmente apresentam melhora clínica/radiológica em 5 a 7 dias. A melhora é maior quando a imunodeficiência subjacente é corrigida - geralmente, o retorno de neutrófilos. Se o sistema imunológico continuar comprometido, o desfecho geralmente é desfavorável.

O isavuconazol, um antifúngico de amplo espectro com atividade contra *Aspergillus* e *Mucor*, é indicado para o tratamento de adultos com AI.[94] Ele só está disponível como o pró-fármaco de isavuconazonium nos EUA.

Em caso de falha da terapia com voriconazol, isavuconazol ou com formulações lipídicas de anfotericina B, a deterioração clínica é aparente em 7 a 10 dias. Medidas adicionais incluem a verificação das concentrações séricas de voriconazol (2 microgramas/mL ou mais para eficácia), mudança de voriconazol para formulações lipídicas de anfotericina B e/ou uma equinocandina ou adição de uma equinocandina à terapia com voriconazol para possível sinergia. A terapia combinada (um antifúngico azólico associado a uma equinocandina) pode ser mais eficaz que a monoterapia com um azólico.[95] [96] 6[B]Evidence Em pacientes em estado crítico, pode-se tentar a terapia combinada. Para terapia de resgate, vários medicamentos são usados simultaneamente como medida desesperada com uma taxa de sucesso de cerca de 40%.[97] [98] 7[B]Evidence

Pacientes com risco elevado de infecção fúngica invasiva com TC sugestiva e/ou biomarcadores positivos (por exemplo, galactomanana sérico) são candidatos para terapia preventiva com voriconazol. Procedimentos invasivos podem não proporcionar resultados positivos ou podem ser de difícil execução e, por isso, voriconazol é empregado com base em um diagnóstico presuntivo.[99] 8[B]Evidence

A intervenção cirúrgica pode ser indicada em pacientes com lesões de AI contíguas aos grandes vasos ou ao pericárdio, hemoptise grave de uma única cavidade ou invasão da parede torácica. A presença de uma única lesão pulmonar anterior à quimioterapia intensiva ou ao transplante de células-tronco é outra indicação relativa para ressecção cirúrgica.[100] [2] 9[B]Evidence



Abordagem de tratamento para aspergilose invasiva

Criado pelos autores

Profilaxia da aspergilose invasiva

Para a profilaxia primária, o posaconazol ou o voriconazol são úteis em receptores de células-tronco com DECH e em pacientes submetidos a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda/síndrome mielodisplásica.[2]

Para profilaxia secundária (isto é, pacientes com AI prévia), a retomada da quimioterapia antifúngica pode ser útil para evitar recidivas em pacientes que requerem imunossupressão.[2]

Aspergiloma

Não há evidências suficientes de que o aspergiloma responda a agentes antifúngicos. A terapia com anfotericina B por via intravenosa não se mostrou benéfica nesses pacientes. A penetração de anfotericina B nas cavidades pulmonares ficou abaixo do ideal e a instilação endobrônquica,

intracavitária e por via inalatória de anfotericina B não demonstrou um benefício consistente.[2]

10[C]Evidence Há somente relatórios anedóticos de que o tratamento com itraconazol ou voriconazol por via intravenosa pode ser efetivo.

A embolização da artéria brônquica pode ser útil como medida de temporização em pacientes sintomáticos com hemoptise grave, embora a presença de vasos sanguíneos colaterais maciços faça com que o procedimento seja abaixo do ideal.[101] A ressecção cirúrgica pode ser necessária em hemoptise com risco de vida; porém, a morbidade/mortalidade pós-operatória ainda é uma grande preocupação. Complicações incluem sangramento, fístula broncopulmonar, empiema e insuficiência respiratória.[102] [103]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial (resumo)		
aspergilose invasiva suspeita		
	1a	anfotericina B lipossomal ou equinocandina
Agudo (resumo)		
aspergilose invasiva confirmada		
	1a	agentes antifúngicos
	mais	reversão da imunodeficiência subjacente
	adjunto	ressecção cirúrgica do foco infectado
aspergiloma		
<div> <div></div> <div>com hemoptise com risco de vida</div> </div>	1a	estabilização com fluidoterapia intravenosa (IV) e transfusão sanguínea + ressecção cirúrgica
Em curso (resumo)		
aspergilose invasiva prévia: terapia profilática		
	1a	posaconazol ou voriconazol

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

aspergilose invasiva suspeita

1a

anfotericina B lipossomal ou equinocandina

Opções primárias

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

OU

» **casposfungina**: 70 mg por via intravenosa no dia 1, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

» Em pacientes de alto risco, a terapia empírica pode ser usada quando o diagnóstico de AI for suspeito (por exemplo, em pacientes neutropênicos com febre que não responde a agentes antibacterianos de amplo espectro sem foco de infecção óbvio). A febre pode ser causada por etiologia não fúngica. No entanto, como é difícil de se confirmar o diagnóstico, frequentemente empregam-se medicamentos antifúngicos. Formulações lipídicas de anfotericina B ou uma equinocandina são usadas nesses casos.^{[85] 3[A]}[Evidence](#)

» O voriconazol não é indicado para terapia empírica (características clínicas sugestivas de infecção sem outra confirmação da radiologia ou sorologia).

Agudo

aspergilose invasiva confirmada

1a

agentes antifúngicos

Opções primárias

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no dia 1, seguidos por 4 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, pode ser alterado para terapia oral quando houver

Agudo

melhora clínica; 200 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **isavuconazol**: 200 mg por via intravenosa/oral a cada 8 horas por 6 doses como uma dose de ataque, seguidos por 200 mg por via intravenosa/oral uma vez ao dia (começando 12-24 horas após a última dose de ataque)

OU

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

Opções secundárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa no dia 1, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

OU

» **micafungina**: 150 mg por via intravenosa uma vez ao dia

Opções terciárias

» **caspofungina**: 70 mg por via intravenosa no dia 1, seguidos por 50 mg uma vez ao dia

-ou-

» **micafungina**: 150 mg por via intravenosa uma vez ao dia

--E--

» **voriconazol**: 6 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas no dia 1, seguidos por 4 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas, pode ser alterado para terapia oral quando houver melhora clínica; 200 mg por via oral duas vezes ao dia

-ou-

» **anfotericina B lipossomal**: 3-5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

-ou-

» **complexo lipídico de anfotericina B**: 5 mg/kg por via intravenosa uma vez ao dia

» Voriconazol ou isavuconazol são os medicamentos de primeira escolha no tratamento de aspergilose invasiva (AI) provável/confirmada.

» O isavuconazol, um antifúngico de amplo espectro com atividade contra *Aspergillus* e *Mucor*, é indicado para o tratamento de adultos com AI.[94]

Agudo

» Pacientes de alto risco com tomografia computadorizada (TC) sugestiva e/ou biomarcadores positivos (por exemplo, galactomanana sérico) também são candidatos a terapia preventiva. Procedimentos invasivos podem não proporcionar resultados positivos ou podem ser de difícil execução; por isso, esses tratamentos podem ser empregados com base em um diagnóstico presuntivo.[\[99\]](#) [8\[B\]](#)[Evidence](#)

» Após alguns dias, a administração pode ser mudada da via intravenosa para a via oral.

» A melhora clínica pode ser observada em 5 a 7 dias de terapia; radiologicamente, a doença pode piorar antes de melhorar.

» A alternativa para esses agentes é uma formulação lipídica de anfotericina B, seja complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B lipossomal.[\[90\]](#) [\[91\]](#) [\[92\]](#) [5\[B\]](#)[Evidence](#)

» O tratamento com equinocandinas (por exemplo, caspofungina e micafungina) pode ser usado como monoterapia ou associado a uma formulação lipídica de anfotericina B ou voriconazol.[\[104\]](#) Em pacientes em estado crítico, pode-se tentar a terapia combinada.

» A duração da terapia é decidida de acordo com a melhora clínica/radiológica e a restauração do estado imunológico. A duração ideal não é clara; em geral, a terapia pode ser administrada por 6 a 12 semanas.[\[2\]](#)

mais reversão da imunodeficiência subjacente

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O uso de fatores estimuladores de colônias pode reduzir a duração da neutropenia. A descontinuação ou redução da dose de corticosteroides pode ajudar a restaurar a função imunológica. No entanto, em muitas situações, a deficiência imunológica subjacente pode ser incorrigível (por exemplo, na doença do enxerto contra o hospedeiro grave). Nesses casos, geralmente o prognóstico é desfavorável. O diagnóstico precoce seguido pelo início precoce de terapia com agentes antifúngicos melhora o desfecho.[\[87\]](#)

adjunto ressecção cirúrgica do foco infectado

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A intervenção cirúrgica pode ser indicada nos casos de lesões de aspergilose invasiva

Agudo

contíguas aos grandes vasos ou ao pericárdio, hemoptise grave de uma única cavidade ou invasão da parede torácica. A presença de uma única lesão pulmonar anterior à quimioterapia intensiva ou ao transplante de células-tronco é outra indicação relativa para ressecção cirúrgica.^{[100] [2] 9[B]Evidence}

aspergiloma

- com hemoptise com risco de vida

1a

estabilização com fluidoterapia intravenosa (IV) e transfusão sanguínea + ressecção cirúrgica

» Os pacientes com hemoptise grave precisam ser estabilizados com fluidoterapia intravenosa e sangue.

» Não há evidências suficientes de que o aspergiloma responda a agentes antifúngicos.

» Em pacientes sintomáticos com hemoptise grave, pode ser útil a embolização da artéria brônquica como medida de temporização. No entanto, a presença de vasos sanguíneos colaterais maciços faça com que o procedimento seja abaixo do ideal.^[101]

» A ressecção cirúrgica pode ser necessária em hemoptise com risco de vida, embora a morbidade/mortalidade pós-operatória ainda seja uma grande preocupação. As principais complicações incluem sangramento, fístula broncopulmonar, empiema e insuficiência respiratória.^{[102] [103]}

Em curso

aspergilose invasiva prévia: terapia profilática

1a

posaconazol ou voriconazol

Opções primárias

» **posaconazol**: 200 mg por via oral (suspensão) três vezes ao dia

OU

» **voriconazol**: 200 mg por via oral duas vezes ao dia

» Para profilaxia primária, o posaconazol ou o voriconazol são úteis em receptores de células-tronco com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e em pacientes submetidos

Em curso

a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda (LMA) com neutropenia ou síndrome mielodisplásica (SMD).[2]

» Para profilaxia secundária (isto é, pacientes com AI prévia), a retomada da quimioterapia antifúngica pode ser útil para evitar recidivas de AI naqueles que requerem imunossupressão.[2]

Novidades

Fatores de crescimento hematopoiéticos na aspergilose invasiva (AI)

O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) produzem uma redução modesta na duração da neutropenia. GM-CSF aumenta a atividade fagocítica dos leucócitos polimorfonucleares e pode ser importante em pacientes idosos com leucemia mielogênica aguda e AI.[105] 11[B]Evidence O rápido retorno de neutrófilos pode produzir uma resposta inflamatória. O GM-CSF é usado isoladamente ou associado a gamainterferona.[106] A combinação pode induzir uma resposta clínica pelo processo inflamatório mediado por citocinas e pode ser útil em pacientes com imunidade celular comprometida.

Transfusões de granulócitos em aspergilose invasiva

As transfusões de granulócitos de doadores são informalmente usadas com sucesso em pacientes com neutropenia profunda e infecção bacteriana ou fúngica grave. Os fatores prognósticos incluem um número adequado de granulócitos infundidos, compatibilidade dos granulócitos entre doador e receptor e recuperação medular prevista. Os doadores podem necessitar de um esquema de estimulação com corticosteroides e G-CSF.[107] [108] 12[B]Evidence

Gamainterferona na aspergilose invasiva

A gamainterferona aumenta a imunidade inata e dependente de TH1. Ela mostrou aumentar a explosão oxidativa e a atividade fúngica dos leucócitos polimorfonucleares contra as hifas de *A. fumigatus* in vitro. Ela também restaura a supressão de atividade de monócitos e leucócitos induzida por corticosteroides. Mostrou-se que o composto é efetivo como profilaxia em pacientes com doença granulomatosa crônica e, em combinação com outras citocinas, foi bem-sucedido em relatos de casos de pacientes com AI.[28] 13[C]Evidence Várias outras citocinas (interleucina [IL]-12, IL-15, IL-18 e quimiocinas) são promissoras como terapia adjuvante contra infecções fúngicas invasivas.[109]

Recomendações

Monitoramento

Os sintomas clínicos melhoram rapidamente após alguns dias do início da terapia.

Em casos de aspergilose sinopulmonar ou infecções cerebrais, é necessária uma tomografia computadorizada (TC)/ressonância nuclear magnética (RNM) a cada 2 ou 4 semanas para avaliar o progresso. Os achados radiológicos podem se estabilizar gradualmente e não mostrar mais melhora, indicando cicatrização e fibrose. Os marcadores sorológicos (galactomanana [GM] sérico ou beta-D-glicano sérico) mostram uma melhora gradual com a terapia; é recomendável o monitoramento semanal até haver uma melhora significativa.

Como com todos os triazóis, o voriconazol é metabolizado pelo sistema do citocromo P450 hepático, através do qual muitos outros medicamentos são metabolizados; por isso, as interações medicamentosas são frequentes.^[112] As concentrações séricas de medicamentos (por exemplo, tacrolimo, ciclosporina, voriconazol) precisam ser rigorosamente monitoradas com ajustes de doses apropriados para garantir a eficácia e evitar toxicidade.^{[113] [114] [115]} Com a terapia prolongada, os níveis de voriconazol podem diminuir. Se a melhora for tardia, a concentração sérica de voriconazol deve ser verificada.

Em pacientes assintomáticos com aspergiloma, é apropriado o monitoramento periódico com radiografia torácica.

Instruções ao paciente

Pacientes com risco elevado de aspergilose invasiva devem ser aconselhados a evitar o contato com o solo (por exemplo, jardinagem), já que os conídios/espores do solo podem se tornar aerossolizados e ser inalados. Há informações disponíveis para o paciente. [\[NHS choices: aspergillosis\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hemoptise com risco de vida	curto prazo	alta
<p>Como o <i>Aspergillus</i> é angioinvasivo, o organismo produz trombozes na microvasculatura pulmonar e hemorragia causando hemoptise. Ela pode ser grave e fatal, especialmente em pacientes com trombocitopenia subjacente.</p> <p>A presença de dor pleurítica e hemoptise em um paciente de alto risco deve levantar a suspeita de aspergilose invasiva. Em muitos casos, a hemoptise pode ceder gradualmente conforme a infecção é controlada; no entanto, o sangramento pode se tornar grave, exigindo cirurgia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
infecção disseminada	curto prazo	alta
<p>Uma doença pulmonar progressiva pode causar disseminação em pacientes com imunossupressão grave em curso.^[10] Todos os sistemas de órgãos podem ser afetados, com fatalidade de quase 90%. O organismo é transportado por via hematogênica e tem uma predileção pelo cérebro e pela pele.</p> <p>Na aspergilose cerebral, as características clínicas e radiológicas (abscesso cerebral com realce em anel e edema circundante) são inespecíficas. A mortalidade é alta, embora a terapia com voriconazol tenha melhorado o desfecho.</p> <p>A rinossinusite por <i>Aspergillus</i> em hospedeiros imunocomprometidos pode se disseminar para os seios paranasais contíguos, palato, órbita ou cérebro e está associada a alta mortalidade. A doença é frequentemente observada em associação com infecção pulmonar.</p>		
hipóxia grave	curto prazo	média
<p>Em pacientes com infecção pulmonar extensa ou progressiva, pode ocorrer hipoxemia com risco de vida.</p> <p>A tomografia computadorizada (TC) do tórax ou radiografia torácica revelaria infiltrados múltiplos, bilaterais, nodulares ou difusos. Associada a um prognóstico desfavorável.</p>		
pneumonia obstrutiva	curto prazo	média
<p>Com traqueobronquite, pseudomembrana extensa ou lesões ulcerativas podem ocorrer no local anastomótico no transplante de pulmão.^[1] Grandes lesões podem produzir obstrução causando sibilo ou estridor unilateral.</p> <p>As radiografias podem parecer normais; alto índice de suspeita e broncoscopia com biópsia são necessários para o diagnóstico imediato.</p> <p>Um ciclo prolongado de antifúngicos sistêmicos também é necessário.</p>		
pericardite	curto prazo	média
<p>A pericardite por <i>Aspergillus</i> pode fazer parte do processo disseminado ou ser resultado da extensão local da infecção pulmonar, causando tamponamento cardíaco.</p>		

Prognóstico

O desfecho bem-sucedido depende de:

- Um diagnóstico precoce e consequente início precoce da terapia antifúngica
- Restauração da imunodeficiência subjacente.

Com a disponibilidade de ferramentas para o diagnóstico precoce (por exemplo, tomografia computadorizada [TC] de alta resolução, biomarcadores fúngicos), o panorama melhorou

consideravelmente. Além disso, os medicamentos antifúngicos como o voriconazol são mais eficazes e melhor tolerados que a anfotericina B.[2]

Risco de morte

Há relatos de que os seguintes fatores aumentam o risco de morte por aspergilose invasiva (AI):

- Após transplante de células-tronco hematopoiéticas: doença do enxerto contra o hospedeiro; neutropenia; soropositividade para citomegalovírus; uso prolongado de corticosteroides; imunossupressão prolongada; AI disseminada; presença de derrame pleural e contagem de monócitos <120 células/mm³
- Após transplante de coração, pulmão, fígado e rim: hiperimunossupressão; insuficiência renal; evolução pós-operatória tempestuosa; infecção bacteriana recorrente; idade avançada.[1]

Em pacientes com aspergiloma, a hemoptise grave não tratada é frequentemente fatal. O risco de óbito é mais alto em pacientes com doença grave subjacente, aumento do tamanho ou número de lesões na radiografia torácica, imunossupressão e aumento de títulos de imunoglobulina G (IgG) específicas do *Aspergillus*.^[110]

Recorrência

Após terapia bem-sucedida, o *Aspergillus* permanece quiescente/latente até ser reiniciada a imunossupressão. O risco estimado de recidiva é de 20% naqueles com uma história prévia de aspergilose submetidos a quimioterapia mieloablativa. Em receptores de células-tronco com história prévia de aspergilose, a infecção pode reaparecer quando a terapia imunossupressora é reintroduzida ou aumentada. Nesses casos, poderá ser razoável uma profilaxia secundária com voriconazol.^[111]

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2008

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2016

An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients

Publicado por: American Thoracic Society

Última publicação em:
2011

Oceania

Recommendations for the treatment of established fungal infections

Publicado por: Australasian Society for Infectious Diseases

Última publicação em:
2008

Recursos online

1. [NHS choices: aspergillosis](#) (*external link*)
-

Nível de evidência

1. Menor risco de aspergilose invasiva (AI): há evidências de alta qualidade de que a profilaxia com posaconazol por via oral reduz o risco de AI e a mortalidade em pacientes submetidos a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda ou síndrome mielodisplásica.[50] [51]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Profilaxia da aspergilose invasiva (AI): há evidências de alta qualidade de que a profilaxia com itraconazol em associação com a profilaxia de rotina com gamainterferona é segura e eficaz na prevenção de AI em pacientes com doença granulomatosa crônica.[52]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Terapia empírica: há evidências de alta qualidade de que uma formulação lipídica de anfotericina B ou uma equinocandina são eficazes como terapia empírica para tratar pacientes de alto risco: por exemplo, pacientes neutropênicos com febre sem resposta clínica a agentes antibacterianos de amplo espectro sem um foco de infecção óbvio.[85]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Melhora clínica: há evidências de alta qualidade de que voriconazol é mais eficaz e tem um perfil mais seguro que anfotericina B desoxicolato.[89]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
5. Melhora clínica: há evidências de qualidade moderada de que o complexo lipídico de anfotericina B ou a anfotericina B lipossomal são alternativas efetivas nos casos de intolerância ou falha do voriconazol.[90] [92]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
6. Melhora clínica: há evidências de qualidade moderada de que um triazol associado a uma equinocandina pode ser melhor que um triazol isolado em pacientes cujo sistema imunológico permanece comprometido apesar da terapia primária.[95] [96]
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

7. Terapia de resgate: há evidências de qualidade moderada de que, para terapia de resgate, vários medicamentos são usados simultaneamente como medida desesperada com uma taxa de sucesso de cerca de 40%.[\[97\]](#) [\[98\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

8. Terapia preventiva: há evidências de qualidade moderada de que a terapia preventiva com medicamentos antifúngicos é eficaz em pacientes com risco elevado para infecção fúngica invasiva, com tomografia computadorizada (TC) sugestiva e/ou biomarcadores positivos (por exemplo, galactomanana [GM] sérica) com base em um diagnóstico presuntivo.[\[99\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

9. Ressecção cirúrgica: há evidências de qualidade moderada de que a ressecção cirúrgica é eficaz: para tratar lesões de aspergilose invasiva contíguas aos grandes vasos ou ao pericárdio; na hemoptise grave em uma única cavidade ou invasão da parede torácica; na presença de uma única lesão pulmonar prévia a quimioterapia intensiva; ou em transplantes de células-tronco.[\[100\]](#) [\[2\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

10. Melhora com terapia antifúngica: há evidências de baixa qualidade de que o tratamento com terapia antifúngica é eficaz em pacientes com aspergiloma.[\[2\]](#)
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

11. Papel dos fatores estimuladores de colônias: há evidências de qualidade moderada de que o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos pode ser importante no tratamento de pacientes idosos com leucemia mielogênica aguda e aspergilose invasiva.[\[105\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

12. Melhora clínica: há evidências de qualidade moderada de que as transfusões de granulócitos de doadores podem ser bem-sucedidas em pacientes com neutropenia profunda e infecção bacteriana ou fúngica grave.[\[107\]](#) [\[108\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

13. Profilaxia: há evidências de baixa qualidade de que a gamainterferona é bem-sucedida como profilaxia em associação com outras citocinas em pacientes com aspergilose invasiva.[\[28\]](#)

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Sep;20(3):545-61,
- Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2005 Oct;5(10):609-22.

Referências

1. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 Sep;20(3):545-61,
2. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. [Texto completo](#)
3. Balajee SA, Houbraken J, Verweij PE, et al. Aspergillus species identification in the clinical setting. *Stud Mycol.* 2007;59:39-46. [Texto completo](#)
4. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2000 Jul;79(4):250-60.
5. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol.* 2005 May;43 Suppl 1:S49-58.
6. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2001 Dec 1;33(11):1824-33. [Texto completo](#)
7. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in United States, 1980-1997. *Clin Infect Dis.* 2001 Sep 1;33(5):641-7. [Texto completo](#)
8. Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect.* 1998 Sep;37(2):173-80.
9. Anon. Aspergilloma and residual tuberculous cavities-the results of a resurvey. *Tubercle.* 1970 Sep;51(3):227-45.
10. Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 6th ed. New York, NY: Elsevier/Churchill Livingstone; 2005:2958-2973.
11. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2005 Oct;5(10):609-22.

12. Walsh TJ, Groll AH. Overview: non-fumigatus species of *Aspergillus*: perspectives on emerging pathogens in immunocompromised hosts. *Curr Opin Investig Drugs*. 2001 Oct;2(10):1366-7.
13. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, et al. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis*. 2003 Jul 15;188(2):305-19. [Texto completo](#)
14. Mays SR, Bogle MA, Bodey GP. Cutaneous fungal infections in the oncology patient: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):31-43.
15. Roilides E, Katisfa H, Walsh TJ. Pulmonary host defences against *Aspergillus fumigatus*. *Res Immunol*. 1998 May-Jun;149(4-5):454-65;
16. Jahn B, Boukhalouk F, Lotz J, et al. Interaction of human phagocytes with pigmentless *Aspergillus conidia*. *Infect Immun*. 2000 Jun;68(6):3736-9. [Texto completo](#)
17. Ibrahim-Granet O, Philippe B, Boleti H, et al. Phagocytosis and intracellular fate of *Aspergillus fumigatus* conidia in alveolar macrophages. *Infect Immun*. 2003 Feb;71(2):891-903. [Texto completo](#)
18. Gersuk GM, Underhill DM, Zhu L, et al. Dectin-1 and TLRs permit macrophages to distinguish between different *Aspergillus fumigatus* cellular states. *J Immunol*. 2006 Mar 15;176(6):3717-24. [Texto completo](#)
19. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1766-77. [Texto completo](#)
20. Aslam PA, Eastridge CE, Hughes FA Jr. Aspergillosis of the lung: an eighteen-year experience. *Chest*. 1971 Jan;59(1):28-32.
21. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4358-66. [Texto completo](#)
22. Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive *Aspergillus* infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Jan;29(1):15-9. [Texto completo](#)
23. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, et al. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1997 Jun;175(6):1459-66.
24. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984 Mar;100(3):345-51.
25. Singh N. Infectious complications in organ transplant recipients with the use of calcineurin-inhibitor agent-based immunosuppressive regimens. *Curr Opin Infect Dis*. 2005 Aug;18(4):342-5.
26. Husain S, Singh N. The impact of novel immunosuppressive agents on infections in organ transplant recipients and the interactions of these agents with antimicrobials. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 1;35(1):53-61. [Texto completo](#)

27. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr., et al. Chronic granulomatous disease: report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000 May;79(3):155-69.
28. Gallin JI, Zarembek K. Lessons about the pathogenesis and management of aspergillosis from studies in chronic granulomatous disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2007;118:175-185.
29. Almyroutdis NG, Holland SM, Segal BH. Invasive aspergillosis in primary immunodeficiencies. *Med Mycol*. 2005 May;43 Suppl 1:S247-59.
30. Singh N. Invasive aspergillosis in organ transplant recipients: new issues in epidemiologic characteristics, diagnosis, and management. *Med Mycol*. 2005 May;43 Suppl 1:S267-70.
31. Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in the type of transplant and implications for management. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Mar;22(3):258-66.
32. Montoya JG, Chaparro SV, Celis D, et al. Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 1;37 Suppl 3:S281-92. [Texto completo](#)
33. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E, et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: protective role of oral itraconazole prophylaxis. *Am J Transplant*. 2004 Apr;4(4):636-43. [Texto completo](#)
34. Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002 Nov;8(11):1065-70.
35. Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 1;41(1):52-9. [Texto completo](#)
36. Kawamura S, Maesaki S, Tomono, K, et al. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. *Intern Med*. 2000 Mar;39(3):209-12. [Texto completo](#)
37. Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet*. 1996 Jun 15;347(9016):1640.
38. Zizzo G, Castriota-Scanderbeg A, Zarrelli N, et al. Pulmonary aspergillosis complicating ankylosing spondylitis. *Radiol Med*. 1996 Jun;91(6):817-8.
39. Rosenheim SH, Schwarz, J. Cavitary pulmonary cryptococcosis complicated by aspergilloma. *Am Rev Respir Dis*. 1975 Apr;111(4):549-53.
40. Sarosi GA, Silberfarb PM, Saliba NA, et al. Aspergillomas occurring in blastomycotic cavities. *Am Rev Respir Dis*. 1971 Oct;104(4):581-4.
41. Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G. Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV-negative individuals. *Chest*. 1997 Mar;111(3):612-8. [Texto completo](#)
42. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007 Oct;30(4):782-800. [Texto completo](#)

43. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis*. 2008;5(1):19-27.
44. Denning DW, Follansbee SE, Scolaro M, et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1991 Mar 7;324(10):654-62.
45. Holding KJ, Dworkin MS, Wan PC, et al. Aspergillosis among people infected with human immunodeficiency virus: incidence and survival. Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1253-7. [Texto completo](#)
46. Mylonakis E, Barlam TF, Flanigan T, et al. Pulmonary aspergillosis and invasive disease in AIDS: review of 342 cases. *Chest*. 1998 Jul;114(1):251-62.
47. Pursell KJ, Telzak EE, Armstrong D. *Aspergillus* species colonization and invasive disease in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992 Jan;14(1):141-8.
48. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006 Feb;10(1):R31. [Texto completo](#)
49. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al.; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010 Dec 9;116(24):5111-8. [Texto completo](#)
50. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):348-59. [Texto completo](#)
51. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):335-47. [Texto completo](#)
52. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2416-22. [Texto completo](#)
53. Dykewicz CA; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society for Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: focus on community respiratory virus infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7 Suppl:19S-22S.
54. Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994 Sep;15(9):587-627.
55. Partridge-Hinckley K, Liddell GM, Almyroudis NG, et al. Infection control measures to prevent invasive mould diseases in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*. 2009 Dec;168(6):329-37.
56. Anaissie EJ, Costa SF. Nosocomial aspergillosis is waterborne. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1546-8. [Texto completo](#)

57. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002 Jun;121(6):1988-99. [Texto completo](#)
58. Escuissato D, Gasparetto EL, Marchiori E, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Sep;185(3):608-15. [Texto completo](#)
59. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):253-9.
60. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007 Feb 1;44(3):373-9. [Texto completo](#)
61. Roberts CM, Citron KM, Strickland B. Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology*. 1987 Oct;165(1):123-8.
62. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Apr;27(4):245-51.
63. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 1;41(5):654-9.
64. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):199-205. [Texto completo](#)
65. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis*. 2004 Aug 1;190(3):641-9. [Texto completo](#)
66. Maertens JA, Klont R, Masson C, et al. Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2007 May 15;44(10):1329-36. [Texto completo](#)
67. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis*. 2002 Nov 1;186(9):1297-306. [Texto completo](#)
68. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*. 2001 Mar 15;97(6):1604-10. [Texto completo](#)
69. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer*. 2001;91:311-318.

70. Mennink-Kersten MA, Klont RR, Warris A, et al. Bifidobacterium lipoteichoic acid and false ELISA reactivity in Aspergillus antigen detection. *Lancet*. 2004 Jan 24;363(9405):325-7.
71. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for Aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2366-7.
72. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol*. 2004 Dec;42(12):5517-22. [Texto completo](#)
73. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):27-34. [Texto completo](#)
74. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med*. 1996 Feb;100(2):171-8.
75. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15;42(4):487-9. [Texto completo](#)
76. White PL, Linton CJ, Perry MD, et al. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15;42(4):479-86. [Texto completo](#)
77. Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest*. 2010 Oct;138(4):817-24.
78. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol*. 2004 Jun;42(6):2733-41. [Texto completo](#)
79. Hebart H, Löffler J, Meisner C, et al. Early detection of Aspergillus infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. *J Infect Dis*. 2000 May;181(5):1713-9. [Texto completo](#)
80. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, et al. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009 Feb;9(2):89-96.
81. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive zygomycosis: update on pathogenesis, clinical manifestations, and management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):581-607.
82. Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):563-79.
83. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis*. 1996 Jun;22(6):891-903;
84. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative

- Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008 Jun 15;46(12):1813-21. [Texto completo](#)
85. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):225-34.
 86. Freemantle N, Tharmanathan P, Herbrecht R. Systematic review and mixed treatment comparison of randomized evidence for empirical, pre-emptive and directed treatment strategies for invasive mould disease. J Antimicrob Chemother. 2011 Jan;66 Suppl 1:i25-35. [Texto completo](#)
 87. von Eiff M, Roos N, Schulten R, et al. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. Respiration. 1995;62(6):341-7.
 88. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2002 Mar 1;34(5):563-71. [Texto completo](#)
 89. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6):408-15. [Texto completo](#)
 90. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2005 May 1;40 Suppl 6:S392-400. [Texto completo](#)
 91. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis. 1998 Jun;26(6):1383-96.
 92. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al.; AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-load regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). Clin Infect Dis. 2007 May 15;44(10):1289-97. [Texto completo](#)
 93. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. Clin Infect Dis. 2001 Mar 1;32(5):686-93. [Texto completo](#)
 94. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9.
 95. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2004 Sep 15;39(6):797-802. [Texto completo](#)
 96. Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. Transplantation. 2006 Feb 15;81(3):320-6.
 97. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. Clin Infect Dis. 2004 Dec 1;39(11):1563-71. [Texto completo](#)

98. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):292-9. [Texto completo](#)
99. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 1;41(9):1242-50. [Texto completo](#)
100. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, et al. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7 Suppl 2:54-61.
101. Uflacker R, Kaemmerer A, Picon PD, et al. Bronchial artery embolization in the management of hemoptysis: technical aspects and long-term results. *Radiology*. 1985 Dec;157(3):637-44.
102. Chen JC, Chang YL, Luh SP, et al. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 28 year experience. *Thorax*. 1997 Sep;52(9):810-3. [Texto completo](#)
103. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg*. 2000 Mar;69(3):898-903. [Texto completo](#)
104. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 20;162(2):81-9.
105. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (>55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood*. 1995 Jul 15;86(2):457-62. [Texto completo](#)
106. Wan L, Zhang Y, Lai Y, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on prevention and treatment of invasive fungal disease in recipients of allogeneic stem-cell transplantation: a prospective multicenter randomized phase IV trial. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 1;33(34):3999-4006. [Texto completo](#)
107. Atallah E, Schiffer CA. Granulocyte transfusion. *Curr Opin Hematol*. 2006 Jan;13(1):45-9.
108. Dignani MC, Anaissie EJ, Hester JP, et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia*. 1997 Oct;11(10):1621-30.
109. Anaissie EJ. Diagnosis and therapy of fungal infection in patients with leukemia-new drugs and immunotherapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008 Dec;21(4):683-90.
110. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):696-709.
111. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 1;42(11):1584-91. [Texto completo](#)

112. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. Lancet. 2005 Sep 17-23;366(9490):1013-25.
113. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Apr;50(4):1570-2. [Texto completo](#)
114. Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. Cancer. 2007 Apr 15;109(8):1532-5. [Texto completo](#)
115. Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. Curr Med Res Opin. 2003;19(4):263-71.

Imagens



IMAGES

Figura 1: Aspergiloma em uma cavidade pulmonar tuberculosa preexistente

Do acervo do Dr. P. Chandrasekar; usado com permissão

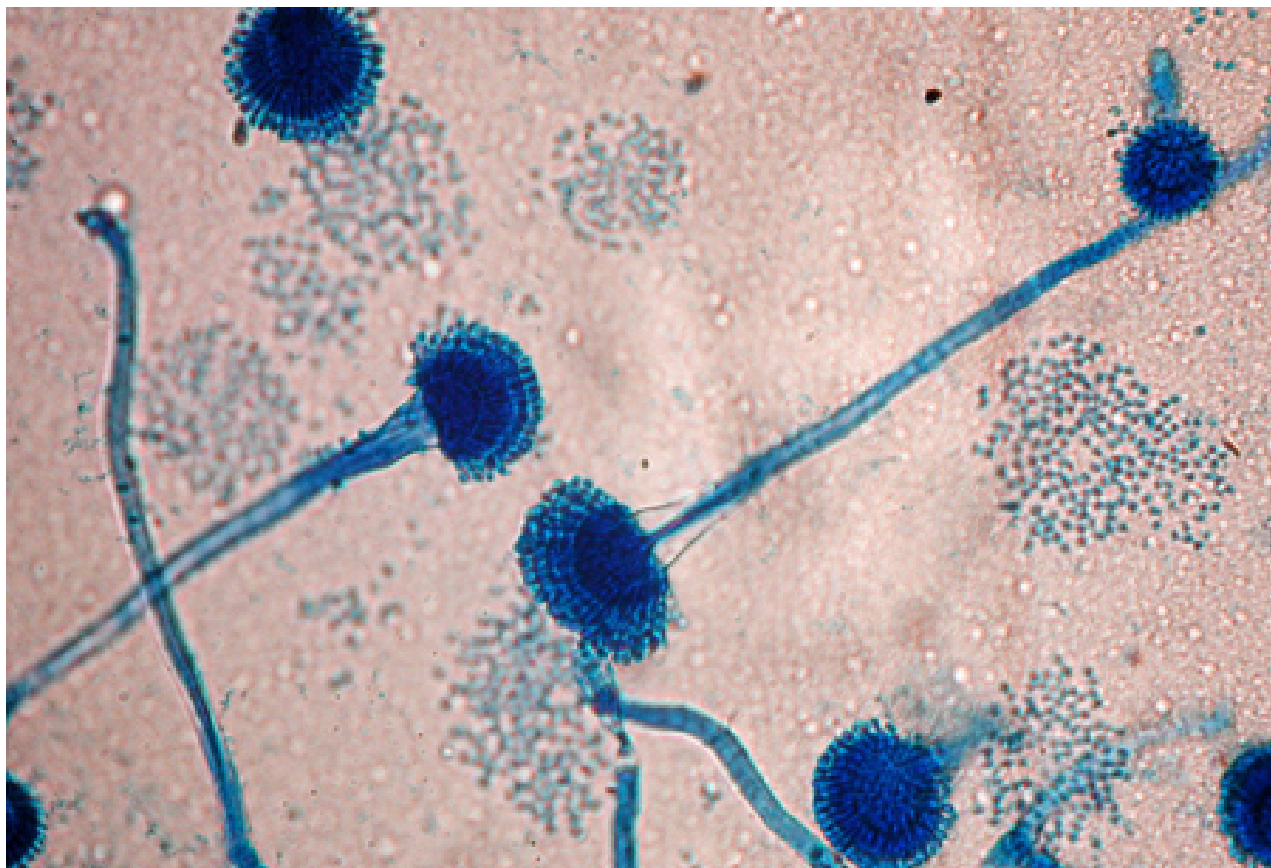


Figura 2: Morfologia de conidióforos e conídios de Aspergillus fumigatus

Do acervo do Dr. P. Chandrasekar; usado com permissão

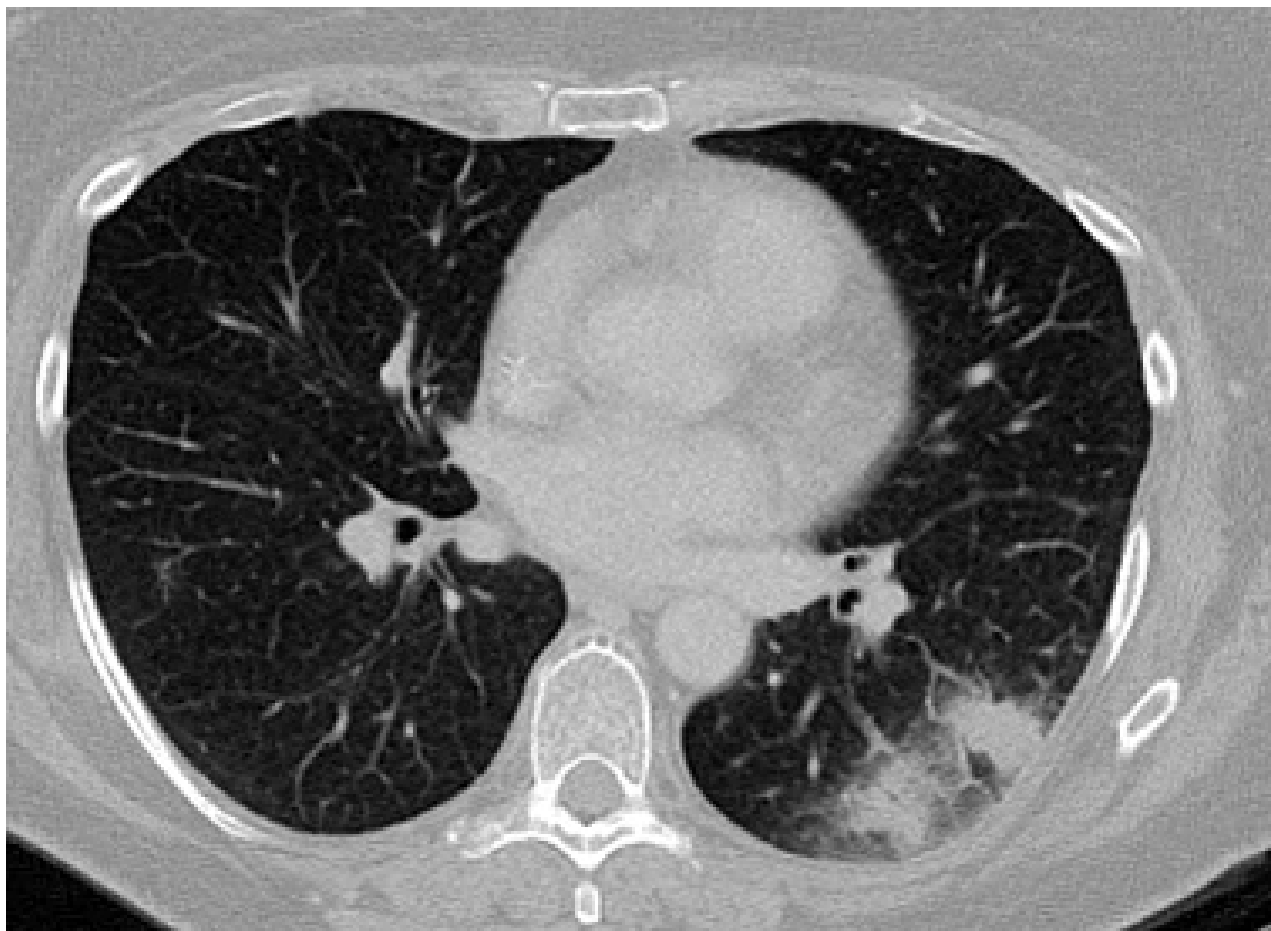


Figura 3: Sinal de "halo" em aspergilose pulmonar inicial

Do acervo do Dr. P. Chandrasekar; usado com permissão



Figura 4: Sinal do "crescente aéreo" em aspergilose pulmonar avançada

Do acervo do Dr. P. Chandrasekar; usado com permissão

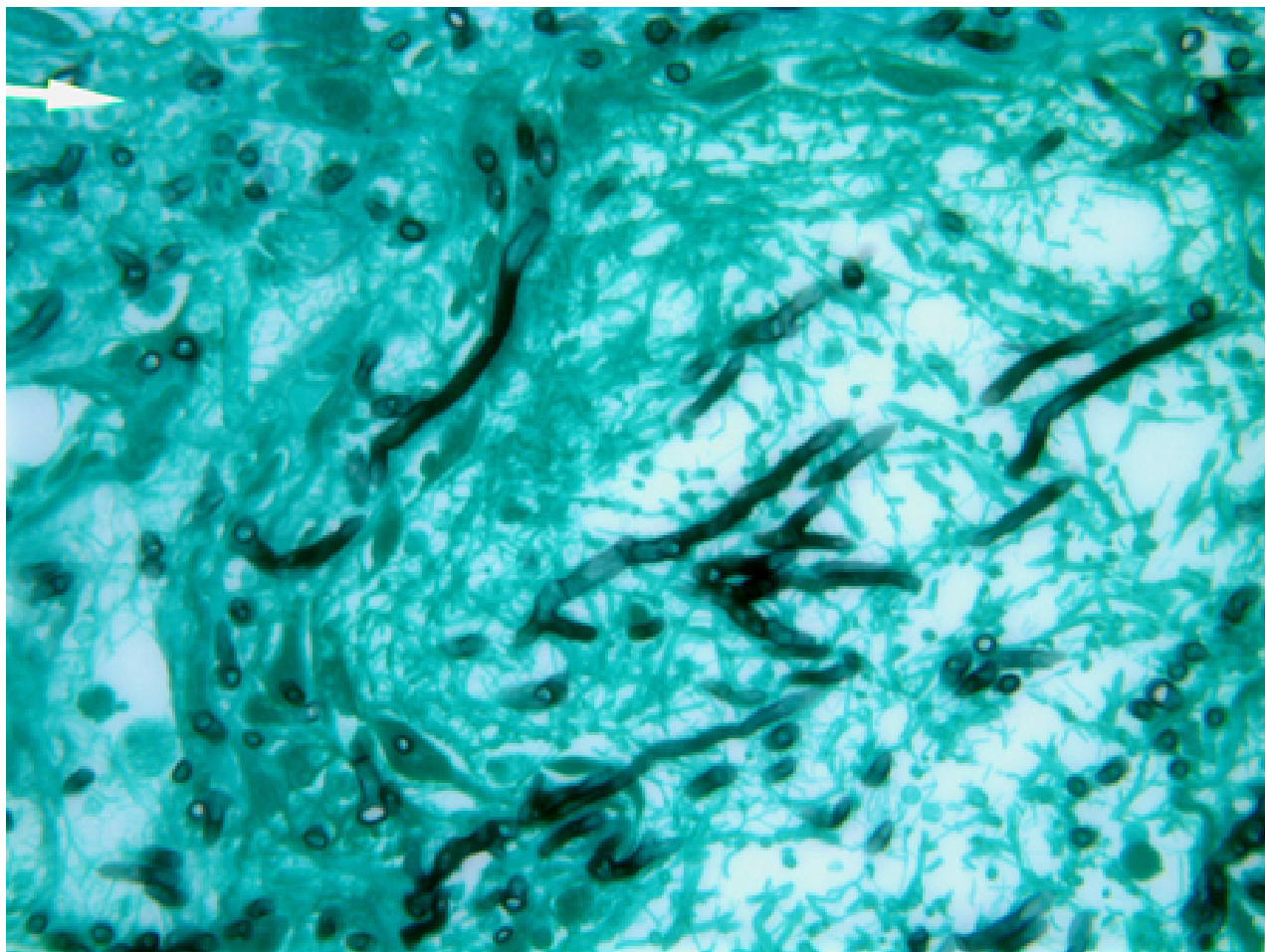


Figura 5: Coloração de prata metenamina de Gomori (CGM) de tecido pulmonar mostrando hifas septadas de ramificação dicotômica de Aspergillus

Do acervo do Dr. P. Chandrasekar; usado com permissão

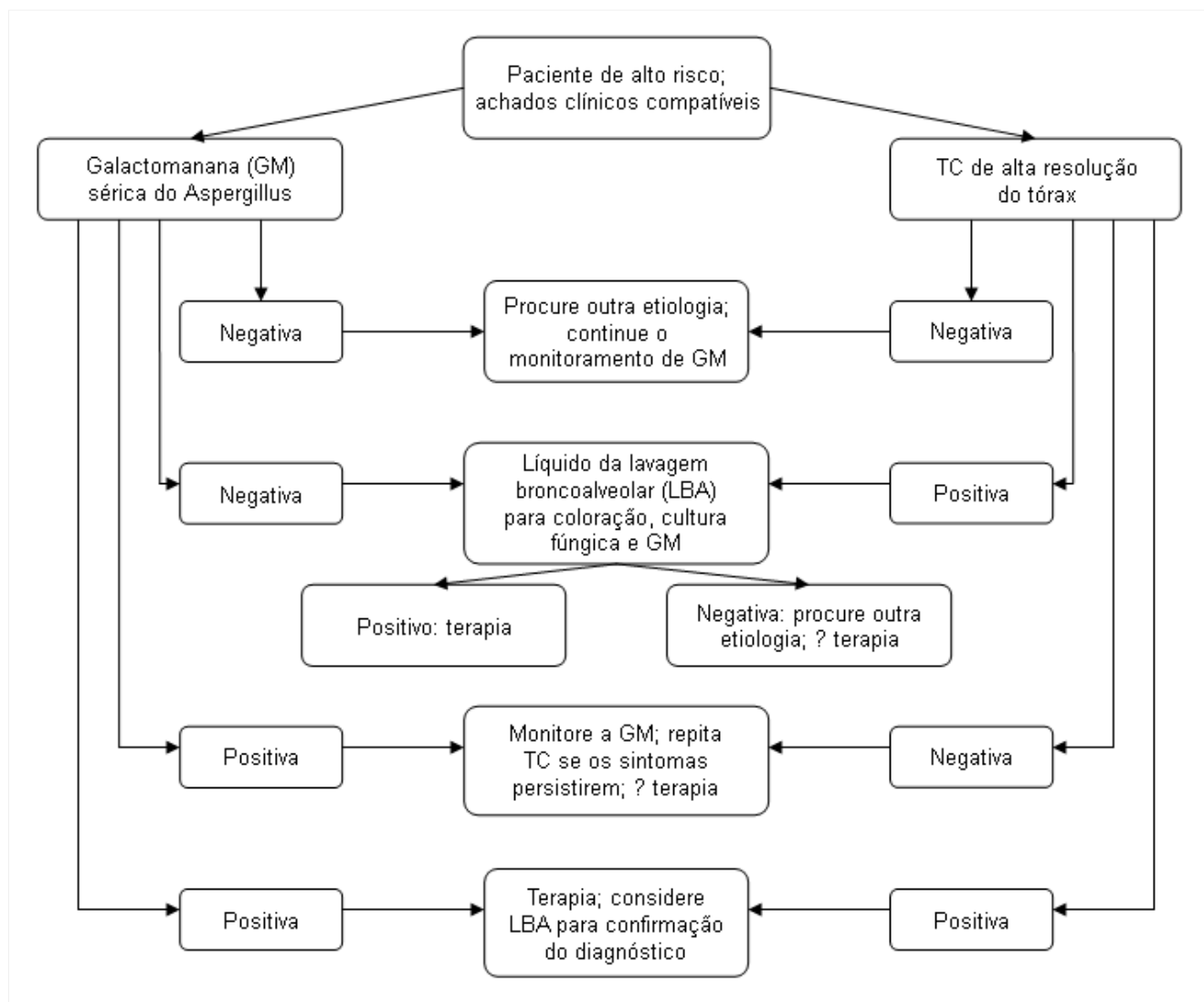


Figura 6: Algoritmo de diagnóstico para aspergilose invasiva suspeita

Criado pelos autores

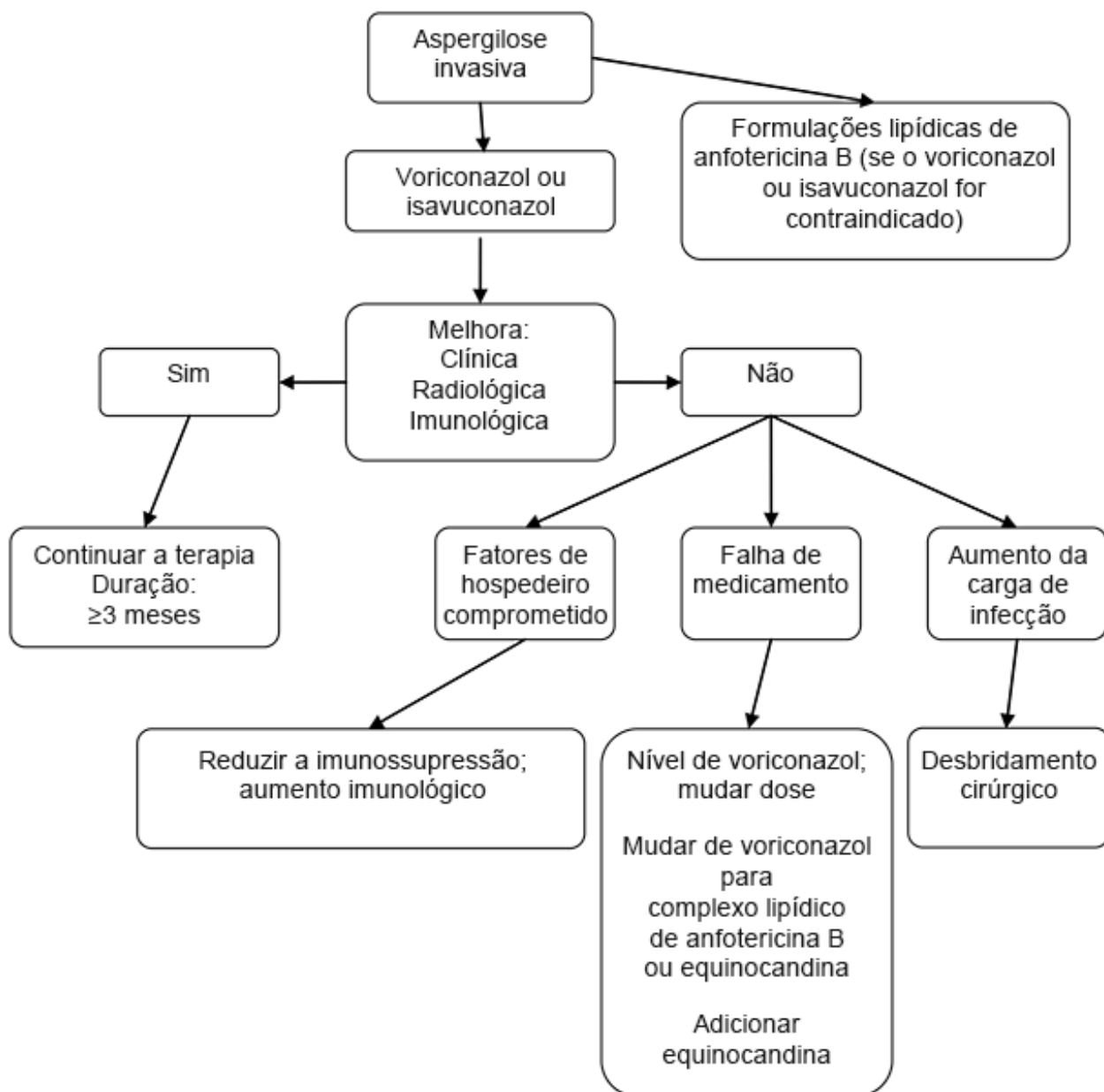


Figura 7: Abordagem de tratamento para aspergilose invasiva

Criado pelos autores

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Mayur Ramesh, MD

Senior Consultant

Division of Infectious Diseases, Henry Ford Hospital, Detroit, MI

DIVULGAÇÕES: MR declares that he has no competing interests.

Pranatharthi Chandrasekar, MD

Professor

Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detroit, MI

DIVULGAÇÕES: PC is an author of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Paul Verweij, MD

Professor of Medical Microbiology

Department of Medical Microbiology, Radboud University, Nijmegen, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: Not disclosed.

Changa Kurukularatne, MD

Attending Physician/Consultant

Ochsner Medical Center, Department of Infectious Diseases, New Orleans, LO

DIVULGAÇÕES: CK is a member of the Speakers Bureau for Pfizer Inc., the manufacturer of voriconazole and anidulafungin.