

Aspergiloses pulmonares

Pulmonary aspergillosis

Agnaldo José Lopes¹, Ursula Jansen², Domenico Capone³, José Manoel Jansen⁴.

Descritores: *Aspergillus*, aspergilose broncopulmonar alérgica, aspergiloma, infecção pulmonar.

Key words: *Aspergillus*, allergic bronchopulmonary aspergillosis, aspergilloma, pulmonary infection.

Introdução

As relações do homem com o meio ambiente têm sido objeto de estudos tanto de médicos quanto de ecologistas. A natureza tem sido generosa, fornecendo vários recursos para as necessidades básicas do homem; entretanto, algumas vezes, pode interferir na homeostasia, levando a doenças.

Os fungos, sabe-se muito bem, povoam a Terra nos mais variados microambientes, o solo, as águas, a superfície de vegetais e animais, aí incluído o homem. Há aproximadamente 250.000 espécies de fungos conhecidas, porém não mais que 200 delas estão relacionadas a doenças humanas. Estes agentes patogênicos normalmente têm vida livre no ambiente e não dependem do homem ou de animais hospedeiros intermediários para sobreviver. Praticamente em todos os casos, as micoses humanas dependem de uma fonte exógena e são adquiridas através de inalação ou implante traumático.

Aspergilose é a designação de um grupo de doenças de seres humanos e de animais, causadas por espécies termotolerantes de fungos do gênero *Aspergillus*¹, considerado o mais comum existente em nosso planeta. Apesar de descrita em 1842 por Hughes Bennett², só no século passado é que a doença ganhou

notoriedade. Agora, cada vez mais, a aspergilose vem ganhando uma posição de destaque dentre as afecções pulmonares de natureza infecciosa, não só no paciente imunocompetente, mas em especial no imunossuprimido.

O *Aspergillus*

Descrição

O gênero *Aspergillus*, validado pelo botânico florentino Micheli, em 1729, engloba atualmente mais de 200 espécies. Destas, não mais que uma dezena são reconhecidamente patogênicas para o homem. Em aproximadamente 95% dos casos, as aspergiloses pulmonares são causadas pelo *A. fumigatus*. Entretanto, outras espécies têm sido relatadas como causas de doença em humanos, incluindo: *A. niger*, *A. flavus*, *A. orizea*, *A. terreus*, *A. clavatus*, *A. niveus* e *A. nidulans*³.

O aspergilo possui micélio vegetativo com hifas hialinas septadas, variando de 3 a 12µm (Figura 1). As hifas se ramificam dicotomicamente em ângulos de 45° e formam o aparelho conidiógeno, que termina em uma vesícula coberta por camadas de fiálides. Estas, por sua vez, produzem os chamados conídios (2 a 3µm). É provável que o nome "aspergilo" tenha sido originado

1. Mestre em Pneumologia. Médico do Serviço de Pneumologia.

2. Especialista em Pneumologia.

3. Doutor em Radiologia. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia.

4. Doutor em Pneumologia. Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Pneumologia. Membro Titular da Academia Nacional de Medicina.

Endereço para correspondência: Agnaldo José Lopes, Rua José do Patrocínio, 290/405 Grajaú, Rio de Janeiro - RJ CEP: 20560-160. Tels.: (21) 2587-6537/98536162, E-mail: phe1.lop@uol.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 15/02/2004 e aceito no dia 29/03/2004, após revisão.

da semelhança entre a sua cabeça e os aparelhos usados para aspergir água em cerimônias religiosas².

Os microrganismos crescem preferencialmente a 37°C. Nos filtrados de cultura são obtidos facilmente os antígenos de *Aspergillus*. Os componentes antigênicos são constituídos por uma mistura complexa de proteínas e carbo-hidratos. Dentre estes antígenos, as galactomananas são os únicos compostos quimicamente definidos.

Epidemiologia

Os aspergilos são fungos muito difundidos na natureza, vivendo no solo, na água, em vegetais ou em qualquer matéria orgânica em decomposição, onde formam grandes quantidades de conídios. Estes propágulos são encontrados na atmosfera, em todas as latitudes e altitudes e durante todas as estações do ano, onde permanecem por períodos prolongados. Em ambientes secos, mantêm-se viáveis durante meses¹.

A ecologia dos aspergilos e a propagação de seus conídios pelas correntes aéreas explicam a facilidade com que o homem se infecta por eles e seu isolamento dos mais variados ambientes, inclusive hospitalar. Espécies termotolerantes, potencialmente patogênicas, foram isoladas de aparelhos de aeração e de nebulização em hospitais e têm sido responsabilizadas por surtos de aspergilose invasiva. Não têm predileção por raça, sexo ou idade³.

As aspergiloses são cada vez mais diagnosticadas, em todo o mundo, nas suas diversas formas de apresentação, seja pelo aumento do contingente populacional suscetível, seja pela melhoria das condições de diagnóstico laboratorial. No Brasil, embora não se tenham dados sistematizados, algumas publicações apontam para a importância do problema.

O espectro

Os esporos do *Aspergillus* são habitualmente inalados pela maioria das pessoas. Entretanto, dependendo do *status* imunológico ou anatômico do hospedeiro, o fungo pode comportar-se como *agente sensibilizante* (alergênio), *colonizador* ou *invasor*, causando, respectivamente, os quadros clínicos de aspergilose alérgica, colonização intracavitária aspergilar e aspergiloses invasivas.

O acometimento pulmonar é secundário à inalação dos esporos do fungo e sua subsequente germinação no tecido, levando a uma variedade de síndromes clínicas³ (Esquema 1).

As aspergiloses pulmonares podem resultar de reações de hipersensibilidade causadas pela presença dos conídios ou pelo crescimento transitório do fungo nas vias aéreas, constituindo as aspergiloses alérgicas. A inalação de conídios aspergilaes por indivíduos atópicos pode causar uma *crise de asma brônquica*, similar àquela desencadeada por outros alérgenos. Também, pode desencadear um quadro mais complexo

Esquema 1 – Espectro clínico das condições resultantes da inalação dos esporos de *Aspergillus*.

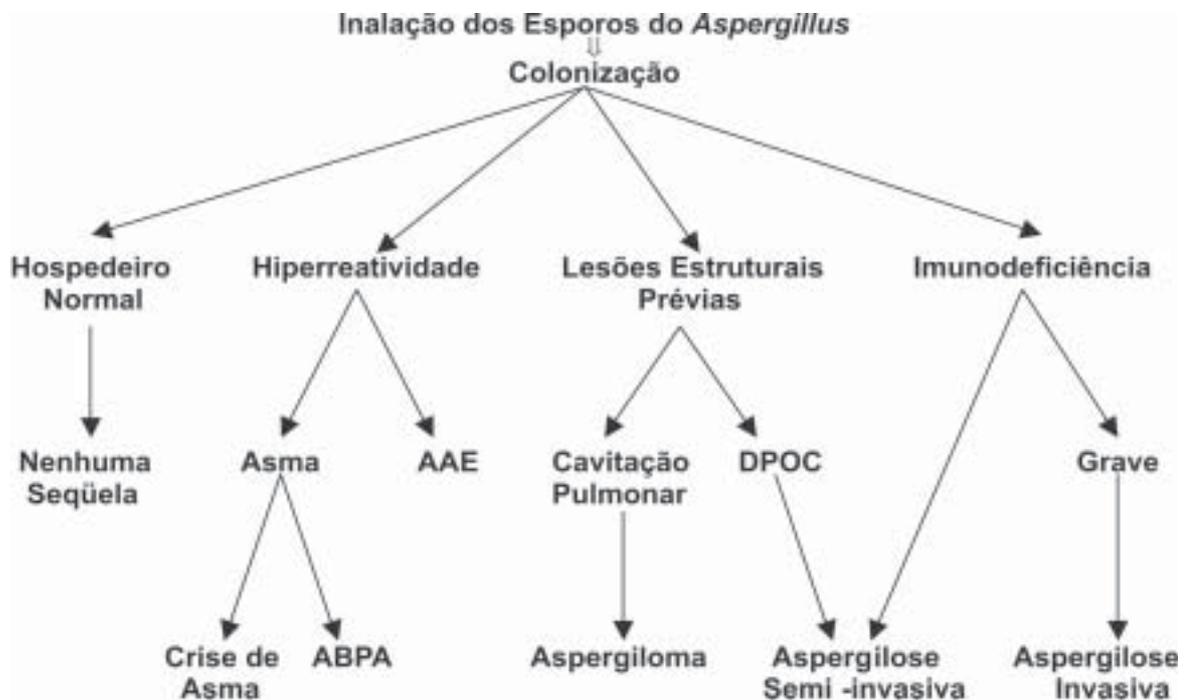


Figura 1 - Imagem típica em conidiógeno do *Aspergillus fumigatus* (cultura).



Figura 2 - Radiografia de tórax mostrando espessamento peribrônquico (“imagens em linhas de trem”) e infiltração em bases pulmonares (ABPA).



Figura 3 - TCAR do tórax: bronquiectasias centrais e sinais de impactione mucóide (ABPA).



de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), em que os esporos do aspergilo fixam-se em brônquios mais calibrosos, germinam e produzem vários tipos de antígenos que estimulam a resposta imune com formação de anticorpos específicos. A ABPA é doença que se manifesta principalmente em pacientes que apresentam asma brônquica do tipo extrínseco ou alérgico. Um terceiro quadro de aspergilose alérgica, a *alveolite alérgica extrínseca* (AAE), também chamada *pneumonite de hipersensibilidade* (PH), é manifestação alérgica à inalação freqüente e prolongada de conídios aspergiliares em indivíduos não atópicos.

O aspergiloma é a forma local mais comum da doença e se deve à colonização de cavitações pulmonares preexistentes. Em nosso meio é identificado principalmente no interior das cavernas tuberculosas residuais, saneadas após o uso de tuberculostáticos.

A *aspergilose semi-invasiva* ou *aspergilose necrosante crônica*, caracteriza-se por um processo destrutivo e indolente dos pulmões devido à invasão do tecido por hifas de *Aspergillus*. Esta entidade é diferente do aspergiloma, pois há invasão local do tecido pulmonar. Além do mais, não há necessidade de cavidade preexistente para o início da doença, embora uma cavitação com *fungus ball* possa se desenvolver secundariamente à destruição do parênquima pulmonar. É vista com maior freqüência nos portadores de DPOC e em diversas situações clínicas que comprometem a arquitetura pulmonar ou o status imunológico do indivíduo.

A *aspergilose invasiva* é doença aguda e grave que se caracteriza pela invasão da vasculatura pulmonar pelo aspergilo, provocando hemorragias localizadas e áreas de infarto. Atinge, na maioria das vezes, pacientes gravemente imunocomprometidos. Neutropenia é o maior fator de risco.

Embora todas essas doenças sejam entidades pulmonares distintas, em raras ocasiões uma condição pode evoluir para outra. Isto ocorre, por exemplo, com o aspergiloma que, dependendo do status imunológico do hospedeiro, pode evoluir para aspergilose pulmonar invasiva.

Além das três formas de aspergilose humana (alérgica, colonizante e invasiva), a toxina de *Aspergillus flavus*, uma espécie que não parece infectar seres humanos, pode constituir um importante carcinógeno hepático quando ingerida com alimentos.

Relação com imunodeficiência

As aspergiloses pulmonares em pacientes imunodeprimidos têm aumentado de incidência nas últimas décadas. As razões são inúmeras e vão desde o

uso de corticóides e imunossupressores em maior escala até um melhor controle de doenças anteriormente fatais, como o tratamento da infecção pelo HIV e os pós-transplantes.

O hospedeiro imunocomprometido pode ter diferentes infecções pelo *Aspergillus*, incluindo: aspergilose cutânea primária, aspergilose pulmonar invasiva e semi-invasiva, traqueobronquite invasiva, aspergilose brônquica obstrutiva e rinosinusite disseminada. Destas afecções, a aspergilose invasiva é aquela que apresenta maior taxa de mortalidade em imunossuprimidos, com cifras que se aproximam de 100%.

Os principais fatores de riscos que predisõem à doença invasiva são: neutropenia, terapia com corticosteróides e imunodepressores, reação rejeição enxerto-hospedeiro após transplante de medula óssea, rejeição aguda após transplante de órgão sólido, doença por citomegalovírus após transplante, AIDS avançada, uso prolongado de antibióticos, história prévia de aspergilose e quimioterapia em pacientes leucêmicos com colonização nasal por *Aspergillus*.

As doenças pulmonares

Asma

A crise de asma brônquica, em um razoável número de pacientes, pode ser atribuída à inalação dos esporos de *Aspergillus*. Alguns asmáticos apresentam testes cutâneos positivos com antígenos de *Aspergillus*, porém sem outros exames que possam confirmar o diagnóstico de ABPA. Em um estudo, 23% dos pacientes com suspeita clínica de alergia respiratória reagiram ao teste cutâneo com *A. fumigatus*⁴.

O quadro costuma ser mais dramático que aquele encontrado nas crises desencadeadas por outros alérgenos, manifestando-se por tosse, dispnéia, sibilos, calafrios, mal-estar e dores generalizadas. Eosinofilia pode ser observada no hemograma e no escarro. Algumas vezes, estes ataques podem vir acompanhados de infiltrados pulmonares fugazes na radiografia de tórax.

Outro exemplo de associação da asma com *Aspergillus* é o quadro conhecido como “asma de padeiro”, gerado pela inalação de amilase produzida pelo *A. oryzae* na farinha do pão.

Aspergilose broncopulmonar alérgica

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma reação de hipersensibilidade a antígenos do *Aspergillus*, especialmente *A. fumigatus*, que ocorre quando os brônquios se tornam colonizados pelo fungo. O microrganismo não invade os tecidos, mas permanece como saprófita na luz das vias aéreas.

Os pacientes atópicos são os candidatos potenciais ao desenvolvimento dessa hipersensibilidade, mediada tanto por IgE (tipo I) quanto por IgG (tipo III). Dessa forma, criam-se condições necessárias à formação de complexos imunes que, através de fixação do complemento e geração de produtos biologicamente ativos, promovem uma reação nos tecidos peribrônquicos. Apesar da existência de complexos imunes, é importante considerar que eles atuam localmente, não sendo a ABPA uma doença de complexos imunes circulantes.

Outros fatores, incluindo a imunidade celular, também podem contribuir para as alterações patológicas observadas na ABPA. As células T específicas para o *Aspergillus* são células CD₄⁺ de subtipo TH2 que sintetizam e secretam, entre outras citocinas, a IL-4 e a IL-5. Estas interleucinas aumentam a síntese e secreção de IgE pelos linfócitos B e estimulam a maturação e ativação dos eosinófilos^{2,3}.

Os primeiros casos de ABPA foram descritos por Hinson, Moon e Plummer⁵, em 1952, em portadores de asma brônquica. Desde então, um número crescente de casos foram diagnosticados e relatados em vários países. Acredita-se que 7% a 14% dos pacientes asmáticos corticóide-dependentes, bem como 6% dos portadores de fibrose cística sofrem de ABPA. A maior prevalência da doença nos últimos anos talvez possa ser atribuída ao uso de critérios diagnósticos adicionais.

O curso clínico da ABPA é lento, com períodos de agudização. A asma é a principal manifestação clínica da doença. Mal-estar, anorexia, emagrecimento, febre, tosse com expectoração acastanhada e espessa, tampão mucoso, dor torácica e hemoptise podem também estar presentes. Quando não diagnosticada e tratada precocemente, evolui para um quadro terminal de insuficiência respiratória.

A radiografia de tórax pode ser normal nos estágios iniciais da doença. Durante as exacerbações agudas, podem aparecer infiltrados pulmonares transitórios, especialmente nos lobos pulmonares superiores e ao longo dos feixes broncovasculares centrais. Outras vezes, podem-se observar brônquios distais repletos de secreção (“*imagens em dedo de luva*”) e espessamento da parede brônquica (“*imagens em linhas de trem*”) (Figura 2).

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax possui um papel fundamental na avaliação desses pacientes. Nos estágios mais avançados da ABPA podem-se notar a presença de bronquiectasias em aproximadamente 40% dos casos, em geral generalizadas, e ocasionalmente proximais, que são

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico da ABPA.

1. Asma
2. Reação cutânea imediata a antígenos do *Aspergillus*
3. Precipitinas séricas contra *Aspergillus*
4. Elevação dos níveis séricos de IgE e IgG específicas para *Aspergillus*
5. Aumento dos níveis séricos de IgE total (> 1000ng/mL)
6. Infiltrados pulmonares transitórios
7. Bronquiectasias centrais
8. Eosinofilia periférica (> 1000células/ μ L)

Quadro 2 - Estadiamento da ABPA.

- I. Agudo
- II. Remissão
- III. Exacerbação
- IV. Córtico-dependente
- V. Fibrose pulmonar

mais características, além de sinais de impactação mucóide (Figura 3). Tais lesões, ao se cronificarem, evoluem para fibrose pulmonar.

Não há teste individual para confirmar a enfermidade. Os critérios para o diagnóstico da ABPA resultam de avaliações clínica, laboratorial e radiológica⁶ (Quadro 1). Teste cutâneo negativo, assim como IgE sérica total < 1000ng/mL, excluem o diagnóstico.

As bronquiectasias centrais são quase que patognomônicas da doença, existindo, entretanto, casos soropositivos que ainda não apresentam bronquiectasias. Por isso, os pacientes podem ser classificados em dois grupos: aqueles com bronquiectasias centrais e aqueles sem bronquiectasias centrais⁽⁷⁾. Os critérios essenciais para o diagnóstico do grupo com ABPA e bronquiectasias centrais são: a) asma; b) teste cutâneo positivo; c) elevação da IgE sérica; d) bronquiectasias centrais. Para o diagnóstico do grupo com ABPA sem bronquiectasias centrais (também chamados de *soropositivos*), os critérios são: a) asma; b) teste cutâneo positivo; c) elevação da IgE sérica; d) história de infiltrados pulmonares; e) aumento dos níveis séricos de IgE e IgG específicas para *Aspergillus*.

Mais recentemente, Kumar⁸ classificou os pacientes com ABPA em três grupos, segundo critérios clínicos e radiológicos: *leve* (ABPA soropositiva), *moderado* (ABPA com bronquiectasias centrais) e *grave* (ABPA com bronquiectasias centrais e outros achados radiológicos).

A história natural da ABPA compreende cinco estágios⁹, que podem ser úteis para o manejo clínico da doença (Quadro 2).

O estágio I (estágio agudo) é caracterizado pela presença de sinais, sintomas e dados laboratoriais clássicos da doença (asma, IgE sérica extremamente elevada, eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares e aumento dos níveis séricos de IgE e IgG específicas

para *Aspergillus*). Na prática, os pacientes são raramente identificados neste estágio. O estágio II (estágio de remissão) ocorre quando, após corticoterapia, há desaparecimento das alterações radiográficas pulmonares, diminuição da IgE sérica total (mas ainda elevada) e remissão dos sintomas respiratórios. Os níveis séricos de IgE e IgG específicas para *Aspergillus* podem estar ligeiramente elevados. No estágio III (estágio de exacerbação) todas as características do estágio agudo reaparecem ou há elevação da IgE total em pelo menos 100%, associada a infiltrado pulmonar. O estágio IV (estágio córtico-dependente) inclui aqueles que necessitam de corticoterapia sistêmica e apresentam IgE total normal ou elevada, IgE e IgG específicas elevadas e bronquiectasias centrais. Infelizmente, a maioria dos pacientes são diagnosticados neste estágio. No estágio V (estágio de fibrose pulmonar) existem alterações extensas e irreversíveis, que podem levar à insuficiência respiratória e *cor pulmonale*. A cianose e o baqueteamento digital podem estar presentes. Os níveis séricos de IgE e a contagem de eosinófilos podem estar baixos ou elevados. A minoria dos pacientes tende a progredir para este estágio, se não forem tomadas as medidas terapêuticas indicadas⁹.

O tratamento da ABPA deve ser feito com corticosteróide, objetivando suprimir a resposta imunológica aos antígenos do *Aspergillus* e a reação inflamatória secundária e, conseqüentemente, prevenir a lesão pulmonar irreversível. A prednisona é considerada a droga de escolha, promovendo a diminuição do broncoespasmo, a rápida resolução dos infiltrados e a redução da eosinofilia periférica e dos níveis de IgE sérica. Para os estágios I, II e III é recomendada a dose de 0,5mg/kg/dia por 14 dias, passando a seguir para dias alternados durante três meses. Em alguns casos, apesar do tratamento, ocorre piora do quadro radiológico, sendo indicada a manutenção do tratamento por período maior, até seis meses. No estágio IV mantém-se a prednisona na menor dose necessária para controlar os sintomas, de preferência em dias alternados. Mesmo no estágio V da doença o corticosteróide pode ser útil para controlar a asma².

A monitorização mensal ou bimensal por meio de radiografia de tórax e dosagem sérica de IgE total tem sido recomendada. Esta última é considerada um marcador da doença, refletindo a sua atividade.

Os corticosteróides inalatórios não são úteis na prevenção do dano pulmonar. A associação de itraconazol (200mg/dia) à corticoterapia tem sido avaliada em estudos randomizados, pois parece diminuir a necessidade de corticosteróide para o controle da doença¹⁰. O itraconazol reduz a colonização do

Aspergillus na via aérea e, desse modo, a sua proliferação no muco intraluminal.

Bronquiolite obliterante com pneumonia em Organização

A bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) é uma resposta inespecífica de remodelamento pulmonar frente a diferentes agentes agressores.

Dos subtipos de pneumopatias por aspergilo, uma das menos freqüentes é a BOOP, que se apresenta mais comumente na ABPA¹¹. O tratamento de escolha é o uso de corticosteróides em altas doses (1mg/kg/dia de prednisona por 2 a 3 meses, seguida de redução progressiva da dose em função da resposta terapêutica.

Granulomatose Broncocêntrica

Granulomatose broncocêntrica é uma reação inflamatória granulomatosa, necrosante, envolvendo as vias respiratórias periféricas. Nela, hifas aspergiliares são identificadas dentro dos granulomas em 40% a 50% dos pacientes¹².

A grande maioria dos portadores de granulomatose broncocêntrica é constituída por indivíduos asmáticos. Estima-se que pelo menos um terço dos pacientes com a enfermidade têm ABPA.

Clinicamente, os pacientes queixam-se de tosse persistente e apresentam eosinofilia periférica e aumento dos níveis séricos de IgE. A radiografia de tórax usualmente mostra nódulos pulmonares múltiplos ou solitários, que raramente escavam e podem ser confundidos com doença maligna.

A resposta à terapia com corticosteróides é observada na maioria dos casos e alguns se beneficiam com ressecção de lesões localizadas.

Alveolite Alérgica Extrínseca

A alveolite alérgica extrínseca (AAE) ou pneumonite de hipersensibilidade (PH) constitui um grupo de doenças nas quais ocorrem alterações pulmonares induzidas por mecanismos imunitários. É resultado da exposição repetida a diversos agentes, incluindo poeiras orgânicas e substâncias químicas. Na AAE, os pacientes não apresentam necessariamente antecedentes de atopia, mas estão geneticamente condicionados a reagir de forma exagerada ao antígeno. Esta condição é descrita em pacientes expostos aos esporos do *Aspergillus*, principalmente nas síndromes conhecidas como "pulmão dos trabalhadores com malte" e "pulmão do fazendeiro".

O curso clínico da AAE tem várias faces e está sob a influência da freqüência, intensidade e duração da

exposição antigênica. Classicamente, as formas clínicas são divididas em aguda, subaguda e crônica. A forma aguda é a mais facilmente diagnosticada, pois a relação causa e efeito é, em geral, perceptível. É caracterizada por um quadro de início abrupto composto de tosse seca, taquidispnéia, febre, calafrios, adinamia e intensa mialgia. A forma subaguda é a mais comum e surge após exposição prolongada a pequenas quantidades do antígeno. O quadro clínico é mais arrastado, mais persistente e freqüentemente confundido com bronquite crônica. Já a forma crônica, a mais grave, resulta da exposição antigênica continuada e de baixa intensidade. O quadro clínico é de insuficiência respiratória crônica com alterações irreversíveis devido à presença de fibrose pulmonar².

Os achados laboratoriais em geral são inespecíficos, e incluem leucocitose, neutrofilia e velocidade de hemossedimentação elevada. A detecção das chamadas precipitinas séricas (anticorpos IgG) desenvolvidas contra o *Aspergillus*, confirma a sensibilização, mas não a doença. Testes intradérmicos utilizando extratos purificados de antígenos do fungo podem induzir à reação semitardia do tipo Arthus, que também apenas indica a sensibilização. Assim, estes achados devem ser valorizados em conjunto com os demais dados clínicos, história de exposição e anormalidades radiológicas.

A *radiografia de tórax*, na fase aguda da doença, pode ser normal ou mostrar infiltração em vidro fosco. Infiltrados micronodulares ou reticulares, com predomínio em lobos superiores, costumam aparecer nas formas subaguda e crônica.

A *tomografia computadorizada do tórax de alta resolução* mostra, na AAE aguda, opacidades alveolares do tipo consolidação ou vidro fosco em meio a áreas de tecido pulmonar normal. Na fase subaguda, além das áreas difusas de opacidade em vidro fosco, são também observados micronódulos centro-lobulares e áreas de aprisionamento aéreo. Na AAE crônica, os achados tomográficos são comuns a outras pneumopatias intersticiais como fibrose pulmonar idiopática, onde pode ocorrer padrão reticular, perda de volume pulmonar, áreas de faveolamento e, às vezes, são evidenciadas zonas de hiperinsuflação pulmonar. A fibrose pode ser difusa¹³.

O tratamento requer controle ambiental rigoroso ou afastamento do contato repetitivo com os esporos do fungo. Os corticosteróides estão indicados em todas as formas clínicas da doença. Imunossupressores podem ser eventualmente empregados.

Aspergiloma

O aspergiloma refere-se à colonização de cavidades pulmonares ou ectasias brônquicas por

Figura 4 - TCAR do tórax revela nítida cavidade no ápice esquerdo ocupada por massa fúngica, configurando o "sinal da meia-lua" (aspergiloma).

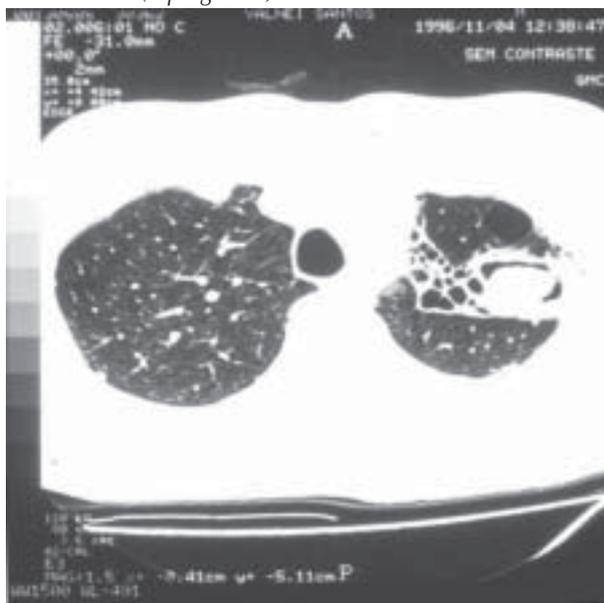
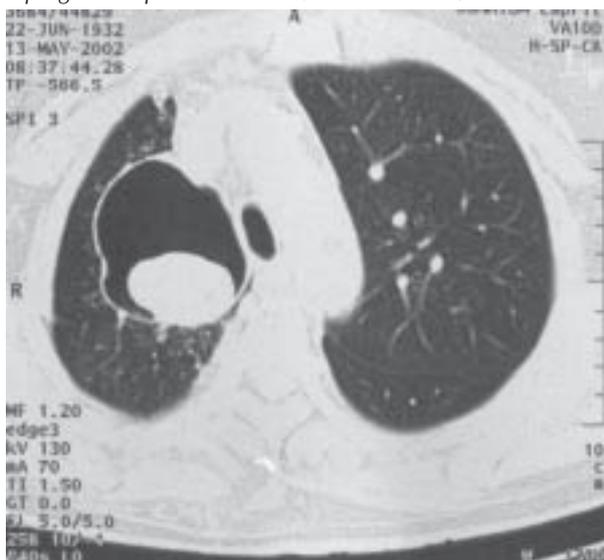


Figura 5 - TCAR do tórax: imagem clássica de micetoma aspergilar em pulmão direito (decúbito dorsal).



espécies de *Aspergillus*, ocorrendo em 10 a 15% dos pacientes com doença pulmonar cavitária¹⁴. Embora o aspergiloma possa habitar formações cavitárias ou ectasias de outras naturezas (incluindo sarcoidose, bronquiectasias, cistos brônquicos, bolhas de enfisema, neoplasias e infarto pulmonar), essas lesões preexistentes são principalmente de natureza tuberculosa. Em estudo com 544 pacientes com cavidades pulmonares secundárias à tuberculose, 11% tinham evidência radiológica da doença³.

Mais de 90% dos casos de aspergiloma são causados pelo *A. fumigatus*, embora outras espécies possam ser responsabilizadas, incluindo *A. niger*.

Figura 6 - TCAR do tórax do mesmo paciente da Fig. 5. Notar a mudança de posição do bolo aspergilar após o deslocamento do paciente para o decúbito ventral.



Figura 7 - Radiografia de tórax evidenciando massa aspergilar calcificada em lobo superior direito.



O aspergiloma é constituído por massa friável, de superfície irregular, formada por hifas aspergiliares, sangue, restos celulares e tecido de granulação. Na maioria das vezes, o crescimento do fungo ocorre, inicialmente, sobre a parede da cavidade; após, em vista do peso da massa criada, há o "desabamento" do bolo micelar que se junta a secreções e sangue. É possível que a drenagem inadequada de secreções seja um mecanismo fundamental para o crescimento do *Aspergillus*.

A lesão aspergilar evolui de forma lenta e, assim, pode ser assintomática durante muitos anos. Entretanto, a maioria dos pacientes irão experimentar hemoptise de pequena monta. Sangramento volumoso é observado em cerca de 25% dos casos de aspergiloma. Nos portadores de sarcoidose pulmonar, mais de 90%

apresentam hemoptise maciça¹⁴. Esses episódios de sangramento se devem à inflamação das paredes da cavidade (já que houve crescimento do fungo na parede, antes do “desabamento”), à invasão local dos vasos sangüíneos que revestem a cavidade, liberação de endotoxinas pelo fungo ou, ainda, fricção da massa aspergilar com a vasculatura da caverna. A taxa de mortalidade decorrente do sangramento oscila entre 2 e 14%¹⁵.

O aspecto radiológico da lesão é quase inconfundível (“sinal da meia-lua”) – imagem cavitária (hipertransparente) envolvendo formação densa nodular (hipotransparente), localizada principalmente nos lobos superiores (Figura 4). A movimentação da massa aspergilar com a alteração da posição do paciente é um sinal interessante, embora variável (Figuras 5 e 6). Em alguns casos, a massa aspergilar pode sofrer calcificação (Figura 7). A pleura adjacente costuma apresentar-se espessada.

O exame de escarro pode revelar a presença do aspergilo em cerca de 50% dos casos. A quase totalidade dos pacientes tem reação positiva às precipitinas séricas para o fungo, embora resultados falso-negativos possam ser vistos naqueles em uso de corticosteróides¹⁶.

O tratamento do aspergiloma é eminentemente cirúrgico, na dependência dos riscos de hemoptise. O emprego da terapêutica antifúngica não tem mostrado bons resultados, pois a concentração inibitória mínima é raramente atingida no interior das cavidades. A instilação intracavitária destes medicamentos é uma forma interessante de tratar o aspergiloma, embora os resultados sejam ainda conflitantes¹⁷.

Alguns fatores de risco parecem estar associados a pior prognóstico, incluindo o uso concomitante de corticosteróides, a infecção pelo HIV, a recorrência da hemoptise, a elevação progressiva dos títulos de precipitinas séricas e o aumento no tamanho e no número das lesões na radiografia ou tomografia do tórax³.

Aspergilose Semi-invasiva

Aspergilose semi-invasiva ou aspergilose necrosante crônica, é um processo crônico e destrutivo que resulta da invasão local dos pulmões por hifas de *Aspergillus*, usualmente *A. fumigatus*. A doença evolui de forma lenta, durante meses ou anos, sem invasão vascular ou disseminação para outros órgãos.

A maioria dos pacientes apresenta algum tipo de condição que predisponha à alteração da arquitetura pulmonar. A DPOC é a doença mais freqüentemente associada com estes casos, atingindo quase 70% dos pacientes com aspergilose semi-invasiva em estudo de metanálise¹⁸. É possível que o enfisema bolhoso e a alteração do clearance mucociliar levem à imunossupressão local e à predisposição para a doença aspergilar.

Além da DPOC, a aspergilose necrosante crônica é descrita em outras condições que cursam com distorção estrutural dos pulmões, incluindo tuberculose inativa, pneumoconiose, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística, ressecção pulmonar e colagenose.

A enfermidade também tem sido descrita em pacientes imunossuprimidos, incluindo os portadores de diabetes, desnutrição, alcoolismo e, principalmente, aqueles em uso de corticosteróides. Em mais de 40% dos casos de aspergilose semi-invasiva, a corticoterapia é um fator de risco associado¹⁸.

Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar febre, tosse, expectoração e perda de peso. Ao contrário dos indivíduos com aspergiloma, a hemoptise é raramente observada, ocorrendo em menos de 10% dos casos.

A radiografia de tórax usualmente mostra um processo infiltrativo nos lobos superiores, que posteriormente evolui para necrose e cavitação. Este aspecto radiológico é muitas vezes indistingüível daquele observado na tuberculose pulmonar, o que levou alguns autores a propor o termo “*pseudotuberculose*” para a doença¹⁹. Com a evolução do processo, a bola fúngica pode ser observada em aproximadamente metade dos casos. Espessamento pleural adjacente é achado característico e pode ser um indicador precoce da invasão local.

O retardo no diagnóstico é comum e pode contribuir para o aumento da morbidade e da mortalidade associadas com a enfermidade. Os critérios para o diagnóstico de aspergilose semi-invasiva inclui vários itens, devendo-se procurar estabelecer: a) achados clínicos e radiológicos consistentes com a enfermidade; b) isolamento do *Aspergillus* através da cultura do escarro, lavado brônquico ou material de biópsia pulmonar; c) exclusão de outras condições que possam mimetizar a doença. Embora não sendo um achado diagnóstico, a presença de cristais de oxalato no lavado brônquico sugere fortemente a infecção por *A. niger*, uma vez que este microrganismo possui a capacidade de produzir oxalato a partir do citrato²⁰.

A infecção crônica pelo *Aspergillus* pode levar a metaplasia escamosa na parede epitelial da cavidade. Em material de biópsia a doença mimetiza, em muito, o carcinoma de células escamosas, sendo freqüentemente observada a presença de atipias celulares. Daí, o cuidado que se deve ter na interpretação da biópsia pulmonar²¹.

O tratamento exige a prescrição de agente antifúngico. A infusão de anfotericina B por via endovenosa é efetiva em apenas uma minoria dos pacientes. A instilação intracavitária, via percutânea,

tem produzido resultados terapêuticos mais significativos, embora necessite de estudos adicionais. O itraconazol parece ser o medicamento mais efetivo na aspergilose semi-invasiva, atingindo *cura micológica* em 71% dos casos²². Novos azólicos, uma 2ª geração de triazólicos, estão sendo desenvolvidos. Eles oferecerão um espectro mais amplo de atividade comparado aos triazólicos atualmente disponíveis. Em particular, os novos azólicos (incluindo voriconazol, posaconazol e ravuconazol) são ativos contra espécies de *Aspergillus* resistentes à anfotericina B²³.

Aspergilose Invasiva

A aspergilose invasiva é condição rara, praticamente restrita aos pacientes gravemente imunossuprimidos, caracterizada pela colonização vascular e disseminação hematogênica do *Aspergillus sp.* (o *A. fumigatus* é o mais freqüente). Sua incidência tem aumentado progressivamente desde os primeiros relatos, ocorridos há mais de meio século. Os principais fatores de risco para a doença são: a) neutropenia com duração prolongada; b) disfunção neutrofílica; c) terapêutica prolongada com corticosteróides e/ou agentes citotóxicos, especialmente se utilizados em altas doses; d) transplantes de pulmão e medula óssea; e) malignidades hematológicas; f) AIDS, cuja incidência aumenta à medida que cai a contagem de células CD₄⁺³. Convém ressaltar, ainda, o reconhecimento progressivo da enfermidade nos portadores de DPOC grave, especialmente aqueles tratados com corticosteróides orais²⁴.

As alterações pulmonares devem-se à presença de hifas que obstruem os capilares, causando necrose tecidual. Clinicamente, a doença simula bronco-pneumonia bacteriana grave, com febre, tosse, expectoração e dispnéia progressiva, além de dor pleurítica e hemoptise. Além do trato respiratório inferior, que quase sempre é o foco primário da infecção, a aspergilose invasiva também pode acometer o sistema nervoso central, coração, rins, ossos, seios paranasais, pele e olhos.

Nos pulmões, os achados radiológicos são muito variáveis e incluem cavitação, nódulos, infiltrados alveolares e intersticiais e acometimento pleural. A tomografia computadorizada do tórax, na fase inicial da doença, usualmente mostra áreas esparsas de condensação de pequeno tamanho ou nódulos pulmonares múltiplos. Tais nódulos apresentam o centro denso que patologicamente representa a colonização fúngica perivascular; ao redor desta área, há um halo esfumado ou em vidro fosco que foi denominado de “*signal do halo*”. Este halo é composto

basicamente por hemorragia, que é resultante da trombose e necrose provocada pela ação direta do aspergilo nos vasos. Apesar de bastante sugestivo de aspergilose invasiva, o “*signal do halo*” também tem sido descrito em outras condições incluindo tuberculose, candidíase, citomegalovirose e sarcoma de Kaposi. Numa fase mais avançada da doença, se a resposta imunológica for satisfatória (especialmente se ocorrer restauração da contagem de neutrófilos), estes nódulos cavitam e há então a formação do crescente aéreo (“*signal do crescente*”). Este aspecto é muito semelhante àquele do aspergiloma²⁵.

Se há fatores de risco para aspergilose invasiva, um alto índice de suspeição torna-se necessário. O diagnóstico de certeza em geral não é fácil. Em cerca de 70% dos pacientes com diagnóstico confirmado da doença não se observa a presença do fungo no escarro²⁶. A hemocultura raramente é positiva, assim como o estudo sorológico. É possível que a dificuldade na detecção de anticorpos contra o *Aspergillus* esteja relacionada à baixa resposta imune destes pacientes e à rápida evolução do processo infeccioso.

O lavado broncoalveolar apresenta alta especificidade, mas baixa sensibilidade no diagnóstico de aspergilose invasiva. Mas é útil, especialmente, nos pacientes com envolvimento difuso dos pulmões. Em último caso, quando não se consegue firmar o diagnóstico da doença, recorre-se à biópsia pulmonar a céu aberto, que também pode dar resultados falso-negativos^{2,3}.

A detecção de antígenos do *Aspergillus* em amostras de sangue ou lavado broncoalveolar é promissora. Alguns estudos sugerem que a antigenemia pode ser detectada mesmo antes da presença de achados clínicos da doença²⁷.

A terapêutica empírica deve ser iniciada tão logo haja suspeita clínica da doença, uma vez que o prognóstico é melhor naqueles com diagnóstico precoce e ausência de disseminação. O tratamento de escolha é a anfotericina B na dose de 1 a 1,5mg/kg/dia. Como droga alternativa, pode-se utilizar o itraconazol na dose de 200 a 400mg/dia.

A caspofungina é o primeiro de uma nova classe de agentes antifúngicos conhecidos como inibidores da síntese da glucana. Ela inibe a síntese da b(1,3)-D-glucana, um componente essencial da parede celular de inúmeros fungos patogênicos, incluindo espécies de *Aspergillus*. A caspofungina tem sido administrada como “*terapia de salvação*” para pacientes com aspergilose invasiva que se mostram refratários ou intolerantes ao tratamento com anfotericina B ou antifúngicos azólicos. A dose recomendada é de 70mg/

dia, endovenosa, no primeiro dia, seguida de 50mg/dia por pelo menos 30 dias²⁸.

Na aspergilose invasiva, a resposta terapêutica é pobre com taxas de mortalidade que se aproximam de 100%. Nos indivíduos com AIDS e baixa contagem de células CD₄⁺, o sulfametoxazol tem sido utilizado para prevenir a doença²⁹.

Associações

Colonização de Brônquios

A presença de espécies de *Aspergillus* em amostras de escarro pode-se dever apenas à colonização da via aérea. Entretanto, em pacientes gravemente imunocomprometidos, a positividade da cultura para o fungo pode ser o único indício de aspergilose pulmonar invasiva.

Leucopenias

As leucopenias predispõem à doença invasiva por *Aspergillus*, uma vez que os neutrófilos constituem a principal barreira de defesa contra os conídios aspergilares. A neutropenia (número de neutrófilos < 500 células/ μ L) é o principal fator de risco, estimando-se a ocorrência da doença em 7,5% de todas as infecções em pacientes neutropênicos após indução terapêutica para leucemia mielógena. O risco de aspergilose invasiva também aumenta com a duração da neutropenia, passando de 1% ao dia nas primeiras três semanas para 4% ao dia após esse período³⁰.

Não só a neutropenia, mas também a disfunção neutrofílica aumenta o risco de aspergilose disseminada. Esta condição é freqüentemente observada em indivíduos diabéticos e portadores de doenças granulomatosas crônicas.

AIDS

A associação entre aspergilose e infecção pelo HIV ainda permanece controversa. Na definição de AIDS publicada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em 1983, as infecções por *Aspergillus* foram incluídas como doenças indicadoras da síndrome. Revisões posteriores, entretanto, retiraram as infecções por *Aspergillus* como condições definidoras de AIDS, considerando o pequeno número de casos até então relatados e o mecanismo imunopatogênico da doença. Na verdade, os fatores de risco que predispõem à aspergilose dependem quase que exclusivamente da depleção neutrofílica, incluindo aqueles em uso de corticosteróides, quimioterápicos e antibióticos de amplo espectro capazes de interferir na atividade dos neutrófilos. É interessante notar,

entretanto, um número crescente de relatos de casos onde tais fatores não foram claramente reconhecidos.

Entre os pacientes infectados pelo HIV, a aspergilose é rara, ocorrendo em 3,5 casos por 1000 pessoas-ano^{31,32}. Embora se observe a diminuição da incidência de muitas infecções oportunistas com a utilização do “coquetel” ou HAART, esse fato não é notado com a aspergilose. Ademais, uma grande proporção de casos da doença só são diagnosticados em autópsias, o que sugere um subdiagnóstico em vida das infecções por *Aspergillus*. Na AIDS, a aspergilose é um acometimento tardio no curso da síndrome, ocorrendo com níveis de CD₄⁺ menores que 100/mm³ e indicando, na maioria das vezes, redução significativa da sobrevida^{14,29}.

Os pulmões são o principal sítio da infecção por *Aspergillus* e, na AIDS, a doença pode apresentar-se como aspergilose brônquica, aspergiloma ou aspergilose invasiva.

Na aspergilose brônquica, o quadro clínico é de tosse, sibilos e dispnéia e a radiografia de tórax pode variar desde a normalidade até a presença de atelectasias secundárias à obstrução da via aérea pelo fungo.

Na AIDS, o aspergiloma é raro e geralmente se desenvolve dentro de lesões cavitárias causadas pelo *Pneumocystis carinii*. Apesar desse grupo de pacientes raramente apresentar hemoptise maciça, a progressão da doença aspergilar é freqüente, incluindo o desenvolvimento de aspergilose semi-invasiva. Uma combinação de antifúngico e terapia antiretroviral pode modificar o curso clínico e o prognóstico da doença¹⁴.

A aspergilose invasiva, a forma de apresentação mais importante da infecção por *Aspergillus*, apresenta-se na maioria das vezes sob a forma aguda com curso rapidamente progressivo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levitz SM. Aspergilose. *Infect Dis Clin North Am* 1989;3:1-18.
2. França AT. Aspergilose broncopulmonar alérgica. Rio de Janeiro: Studio Alfa Letra & Imagem; 1996. 130 p.
3. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
4. Severo LC. Aspergilose. *In: Silva LCC. Compêndio de pneumologia*. 2a ed. São Paulo: Byk; 1981. p 619-29.
5. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.
6. Greenberger PA, Patterson R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy* 1986;56:444-8.

7. Greenberger PA. Immunologic aspects of lung diseases and cystic fibrosis. JAMA 1997;278:1924-30.
8. Kumar R. Mild, moderate, and severe forms of allergic bronchopulmonary aspergillosis – a clinical and serologic evaluation. Chest 2003;124:890-2.
9. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. Ann Intern Med 1982;96:286-91.
10. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med 2000;342:756-62.
11. Jhaya T, Perez DB, Llarges CM, Ferreira RG. Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização e aspergiloma em paciente com linfoma-leucemia de células T. J Pneumol 2000;26(1):52-4.
12. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201.
13. Capone DC, Mogami R, Miyagui T. Tomografia computadorizada de alta resolução nas doenças difusas pulmonares – Correlação anatomopatológica. São Paulo: Atheneu; 2003. 360 p.
14. Greenberg AK, Knapp J, Rom WN, Addrizzo-Harris DJ. Clinical presentation of pulmonary mycetoma in HIV-infected patients. Chest 2002;122:886-92.
15. Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron KM. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. Thorax 1983;38:572-78.
16. McCarthy DS, Pepys J. Pulmonary aspergilloma: clinical immunology. Clin Allergy 1973;3:57-70.
17. Munk PL, Vellet AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelation solution. Radiology 1993;188:821-3.
18. Saraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. Chest 1997;112:541-8.
19. Gefer WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis – a new look at the spectrum of *Aspergillus* infections of the lung. Radiology 1981;140:313-21.
20. Kauffman CA, Wilson KH, Schwartz DB. Necrotizing pulmonary aspergillosis with oxalosis. Mykosen 1984;27:535-8.
21. Sheehan VA, Schonfeld MD. Mucoid impaction simulating tumor – report of a case. Radiology 1963;80:811-3.
22. DeBuele K, DeDoncker P, Cauwenbergh G. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole: clinical results of an open international study (1982-1987). Mycoses 1988;31:476-85.
23. Fratti RA, Belanger PH, Sanati H. The effect of the new triazole, voriconazol (UK-109,496), on the interactions of *Candida albicans* e *Candida krusei* with endothelial cells. J Chemother 1998;10:7-16.
24. Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzalez MR, Evrard PA et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? Intensive Care Med 2001;27:59-67.
25. Jasinowodolinski D, Figueiredo CM, Mizric I, Martinez JAB, Pereira CAC. Consolidações pulmonares periféricas em paciente transplantado. J Pneumol 1997;23(2):113-4.
26. Tang CM, Cohen J. Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. J Clin Pathol 1992;45:1-5.
27. Rogers TR, Haynes KA, Barnes RA. Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. Lancet 1990;336:1210-3.
28. Groll AH, Walsh TJ. Potential new antifungal agents. Curr Opin Infect Dis 1997;10:449-58.
29. Afeltraa J, Meisab JFGM, Moutonb JW, Verweija PE. Prevention of invasive aspergillosis in AIDS by sulfamethoxazole. AIDS 2001;15:1067-8.
30. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1984;100:345-51.
31. Jansen JM, Lima DB, Paiva DD, Lopes AJ, Capone D, Noronha A et al. Pneumo-AIDS. 1a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2004. 235 p.
32. Jansen JM, Maeda TY, Noronha Filho AJ, Lopes AJ, Capone D, Siqueira HR et al. Prática Pneumológica: 101 Casos Seleccionados do Dia-a-Dia. São Paulo-Rio de Janeiro-Belo Horizonte: Atheneu; 1998. 608 p. ■