

Infecções por *Aspergillus* spp: aspectos gerais

Aspergillus infections: general aspects

Daniela Silva de Amorim¹, Nelson Luis de-Maria-Moreira²,
Carlos Damiano Rebelo de Amorim³, Sávio Silva Santos⁴,
Júlio Maria de Oliveira⁵, Carlos Pereira Nunes⁶,
Paulo César de Oliveira⁶, Andréia Patrícia Gomes⁷

Descritores: aspergilose, pneumopatias fúngicas.

Keywords: aspergilosis; lung diseases, Fungal.

Introdução

A aspergilose pulmonar é uma condição infecciosa, não contagiosa, de etiologia fúngica, determinada por espécies do gênero *Aspergillus*^{1,2,3}, normalmente *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus terreus*^{2,4}.

A infecção resulta da aspiração de conídios presentes no ar, principalmente em ambientes úmidos, locais preferenciais para o encontro do agente³. *Aspergillus* são fungos ubíquos, encontrados prioritariamente no domicílio, em alimentos, solos e piscinas, dentre outros locais³.

A forma pulmonar da aspergilose é a mais freqüente. As formas extra-pulmonares geralmente são

graves, como no caso do acometimento cerebral, ocular, cutâneo, ósseo e cardiovascular¹.

A maior gravidade da aspergilose pulmonar ocorre nos casos em que há imunodeficiência, principalmente nos pacientes hospitalizados, com contagem de granulócitos menor que 500 células/mm³, em uso da terapia imunossupressora - como os glicocorticóides ou agentes citotóxicos - e eventualmente nos pacientes portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), condições que caracterizam o caráter oportunista desta micose^{1,2}.

O objetivo do presente artigo é discutir os principais tópicos da aspergilose, focalizando na epidemiologia, patogenia, diagnóstico e terapêutica.

1. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

2. Hospital Universitário Antônio Pedro. Universidade Federal Fluminense.

3. Hospital Santa Lúcia de Brasília – DF.

4. Internato de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

5. Disciplina de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos.

6. Disciplina de Propedêutica Médica. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), FESO.

7. Disciplinas de Clínica Médica e Doenças Infecciosas e Parasitárias. Faculdade de Medicina de Teresópolis. Fundação Educacional Serra dos Órgãos. Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), FESO.

Trabalho realizado no âmbito das atividades do Núcleo de Estudos em Tuberculose (NET), FESO.

Endereço para correspondência: Prof. Andréia Patrícia Gomes. Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO), Núcleo de Estudos em Filosofia e Saúde (NEFISA) – DPPE. Av. Alberto Torres, 111 Alto 25964-000 Teresópolis – RJ. E-mail: andreiapgomes@terra.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 20/05/2005 e aceito no dia 23/06/2005, após revisão.

Aspectos Históricos

A denominação *Aspergillus* foi proposta em 1729, por P. A. Michaeli, pela semelhança com o aspersório, instrumento com o qual se aspergia a água benta em cerimônias religiosas^{1,5}. Os primeiros casos humanos foram relatados em 1840, por Bennet, Sluyter e Rayer¹, em pessoas que tinham contato com solo, adubo e vegetais. Em 1850, o termo aspergilose foi empregado pela primeira vez, por Fresenius, ao descrever a infecção em pássaros.

Em 1890 é realizada a primeira descrição clínica da moléstia por Dieulafoy, Chantemesse e Widál⁶, os quais relacionaram as manifestações da aspergilose com as da tuberculose, motivo pelo qual foi denominada de pseudotuberculose micótica. A associação com a asma brônquica foi relatada no fim do século XIX, por Rénon⁷ e, somente em 1925, Leeuwen e colaboradores⁸ observaram que o processo alérgico respiratório participava da fisiopatologia da aspergilose.

O termo aspergiloma surgiu em 1938 para descrever a massa fúngica encontrada em cavernas pulmonares¹. A grande contribuição ao conhecimento da forma broncopulmonar alérgica foi dada por Pepys, em 1969, a partir da análise de testes cutâneos na presença de asma e aspergilose⁹.

Micologia

Aspergillus são fungos filamentosos encontrados em todas as estações do ano, dispersos no solo, em vegetais ou qualquer matéria em decomposição, o que garante a dispersão dos conídios, a forma infectante^{1,2}.

Segundo Rapper & Fennell, 1988¹⁰, há aproximadamente 900 espécies de *Aspergillus*, os quais foram classificadas em dezoito grupos respeitando-se os parâmetros morfológicos. Dos dezoito grupos, doze são causadores de doença humana, entre os quais se destacam as espécies *A. fumigatus* (85%), *A. flavus* (5-10%) e *A. niger* (2-3%), os demais casos por *A. terreus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus cervinus*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus flavipes* e *Aspergillus ustus*⁵. O quadro 1 apresenta a classificação taxonômica do fungo¹¹.

Quadro 1 - Classificação do fungo *Aspergillus fumigatus*.

Reino	Fungi
Divisão	Eumycota
Subdivisão	Deuteromycotina
Classe	Hyphomycetes
Ordem	Hyphomycetales
Família	Monillaceae
Gênero	<i>Aspergillus</i>

Epidemiologia

Aspergillus ssp são cosmopolitas e freqüentemente encontrados em ambientes úmidos e "mofados", bem como em solos férteis em que haja matéria em decomposição. A forma infectante é veiculada pelo ar^{1,2}. Não há predileção por zonas climáticas, sexo, idade e etnia, sendo uma doença de ocorrência universal¹.

Além de determinar infecção humana, podem ser também patógenos de pássaros e insetos, nos quais o órgão alvo é o aparelho respiratório².

As principais síndromes relacionadas à aspergilose são: (1) doença invasiva, (2) formas pulmonares e (3) extrapulmonares. No que se refere às formas pulmonares há o aspergiloma, a doença brônquica superficial, a alveolite alérgica extrínseca e a doença broncopulmonar alérgica². Entre as manifestações extra-pulmonares pode-se observar a sinusite, a otite, a endoftalmite e a endocardite em valva protética.

Patogênese e Patologia

A aspergilose é considerada uma infecção fúngica oportunista, ou seja, os pacientes portadores de disfunção imunológica são mais suscetíveis que os demais indivíduos^{5,3,12}. Os principais fatores de patogenicidade incluem⁵:

1. Pequeno tamanho dos conídios, facilitando a dispersão pelo ambiente, a aspiração pelas vias aéreas superiores e a inflamação dos seios paranasais e da árvore brônquica;
2. Temperatura de crescimento do fungo em torno de 37°C;
3. Capacidade de adesão ao endotélio e epitélio;
4. Invasão dos vasos sanguíneos;
5. Produção de toxinas como elastase, restrictocina, fumigatoxina, dentre outras.

Em relação à aspergilose broncopulmonar alérgica, o processo patológico é caracterizado pela reação de hipersensibilidade dos tipos I, III e IV. Observa-se que as pessoas atópicas possuem maior predisposição para apresentar as formas alérgicas da aspergilose, a partir da colonização parcial das vias aéreas.

O processo inicia-se com a inalação dos esporos que migrarão para os brônquios de maior calibre. O número de antígenos aumenta, estimulando a resposta inflamatória local e as imunoglobulinas A, E, G¹³.

A aspergilose broncopulmonar alérgica é estabelecida através de várias reações imunológicas, em que a imunoglobulina E (IgE) ativa receptores presentes nos mastócitos e basófilos, sendo liberada por reações de degranulação e dos mediadores químicos. Há, então, um processo de vasodilatação com aumento da

Quadro 2 - Sumário das manifestações clínicas da aspergilose^{2, 14,15}.

Forma	Manifestações clínicas
Aspergilose pulmonar	A forma pulmonar pode manifestar-se como infecção focal, designada por aspergiloma, bola fúngica ou micetoma. O aspergiloma está presente em cavitações pré-existentes, que ocorrem, comumente em pacientes com doenças pulmonares crônicas, em especial na tuberculose em cura por processo aberto, além de sarcoidose, broquiectasia e pneumomicose ^{1,3,5} . Pode ser assintomático ou cursar com hemoptise ou infecção bacteriana secundária ² . A aspergilose pulmonar invasiva pode ser aguda ou crônica, sendo que a primeira acomete pacientes imunocomprometidos ^{3,5} (indivíduos submetidos à terapia anti-neoplásica ou a própria neoplasia, em especial as leucemias) ¹ e a segunda, em geral, ocorre em pacientes etilistas, diabéticos, emagrecidos, caracterizando um quadro de imunodepressão leve, cujos aspectos clínicos são febre baixa e hemoptóicos ^{1,5} .
Aspergilose broncopulmonar alérgica	A forma broncopulmonar alérgica, quase que exclusiva dos asmáticos e podendo acometer pacientes com fibrose cística, é decorrente da reação imunológica com formação dos complexos antígeno-anticorpo. Do ponto de vista clínico, as manifestações são variáveis, sendo freqüentes a febre elevada, a obstrução das vias aéreas, a eosinofilia sanguínea e tissular, a elevação da imunoglobulina E. As culturas de escarro podem ser positivas. É uma condição que ocorre mais comumente em pessoas da área rural ² . A aspergilose pode evoluir para a síndrome de obstrução pulmonar crônica com bronquiectasias e fibrose pulmonar.
Alveolite Alérgica	A alveolite alérgica determinada pelo <i>Aspergillus</i> , ocorre por repetidas inalações da forma esporulada do fungo. É caracterizada por dispnéia súbita, febre, calafrios, mialgia e tosse seca que se inicia quatro horas após a exposição ao malte e pode evoluir para a forma crônica ^{1,2} . Diferencia-se da forma broncopulmonar alérgica por não haver colonização da árvore brônquica ¹ , sendo a eosinofilia uma característica pouco freqüente ² .
Sinusopatia	A agressão aos seios da face pode configurar-se de três maneiras distintas: (1) <i>Forma Invasiva Aguda</i> - acomete principalmente pacientes neutropênicos, incluindo transplantados de medula óssea e portadores de AIDS. Pode ser concomitante à forma pulmonar ou manifestar-se isoladamente. Apresenta-se, na maioria das vezes, de maneira agressiva e destrutiva, invadindo a órbita e por vezes, o cérebro a partir dos seios paranasais. Os sintomas são inespecíficos cursando com febre, tumefação orbital, obstrução nasal e dor facial. Para realização do diagnóstico a tomografia computadorizada apresenta maior sensibilidade que a radiografia convencional. As imagens mais características incluem a opacificação dos seios, com destruição óssea ou invasão de tecidos próximos; (2) <i>Forma Invasiva Crônica</i> - pacientes com infecção pelo HIV, em uso de corticoterapia sistêmica ou com diabetes, podem apresentar infecção crônica pelo <i>Aspergillus</i> sp em seio etmoidal, com progressão para erosão óssea em direção a órbita. Cefaléia, anosmia e diplopia são as manifestações clínicas usuais; (3) <i>Forma Fúngica Alérgica</i> - pode se apresentar como uma sinusite crônica sem resposta terapêutica, normalmente associada a polipose nasal. Na tomografia computadorizada não se evidenciam sinais de doença invasiva.
Acometimento neurológico	Em pacientes severamente imunocomprometidos, com doença fúngica disseminada, podem coexistir lesões cerebrais expansivas causadas por <i>Aspergillus</i> sp. Este pode ainda, originar abscessos cerebrais, que é a causa mais comum deste tipo de acometimento em receptores de órgãos sólidos. Meningite e envolvimento da medula são raros.
Olhos	Ceratite pós traumática pelo <i>Aspergillus</i> sp tem sido relatada com alguma freqüência na literatura especializada. Com menor freqüência, uma endoftalmite pode surgir no contexto de uma infecção generalizada, em transplantados. Pode resultar, ainda, da invasão da órbita, decorrente de uma infecção em seios paranasais.
Doença Cutânea	A pele pode ser infectada por <i>Aspergillus</i> sp durante processos disseminados, ou mesmo, de modo primário pós-trauma ou queimaduras, em pacientes imunocomprometidos. As lesões podem se apresentar como pápulas, pústulas, nódulos, abscessos subcutâneos, granulomas ou lesões necróticas.
Micotoxicose	Várias espécies de fungos podem determinar intoxicação crônica por ação de micotoxinas metabolicamente produzidas. O <i>Aspergillus flavus</i> produz a aflatoxina e a ingestão pelo homem de alimentos contaminados é capaz de determinar quadros de hepatite aguda.
Outras Manifestações	Incluem otomicose, onicomiose, endocardite, aneurismas micóticos, a infecção de próteses vasculares, osteomielite, e afecções de órgãos como estômago, fígado, baço e rins ⁵ .

permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa do brônquio, o que facilita a retenção de mais esporos do fungo e afluxo de monócitos, eosinófilos, neutrófilos e leucócitos. Além disso, o sistema complemento também é ativado, tanto pela via clássica quanto pela alternativa, aumentando a injúria brônquica^{14,15}. Distingue-se, portanto, das doenças auto-imunes pela produção de complexos antígenos-anticorpos no local¹³.

As lesões broncopulmonares que caracterizam as alterações morfológicas da aspergilose alérgica são^{14,15}:

1. Tampão mucoso nos brônquios;
2. Bronquite e bronquiolite exsudativa eosinofílica;
3. Granulomatose broncocêntrica;
4. Pneumonia eosinofílica;
5. Bronquiectasia central;
6. Fibrose pulmonar.

O tampão mucoso tem coloração verde-amarelada, podendo obstruir a luz da árvore brônquica. Na microscopia, além da visualização das hifas por técnicas específicas, há eosinófilos degenerados e cristais de Charcot-Leyden^{14,15}.

Entre os achados freqüentemente encontrados na aspergilose broncopulmonar alérgica, estão a bronqueolite e a bronquite exsudativa eosinofílica, que se caracterizam por edema, hiperemia e presença de muco nas células epiteliais. As glândulas produtoras de muco e as células calciformes encontram-se aumentadas. Além disso, pode ocorrer a metaplasia, que estreita a luz do brônquio juntamente com o processo inflamatório^{14,15}.

A granulomatose broncocêntrica é caracterizada por processo inflamatório necrosante, determinando a substituição do tecido normal por processo inflamatório granulomatoso, podendo ser encontradas hifas em seu interior. O exsudato é basofílico^{14,15}.

A pneumonia eosinofílica é um processo da aspergilose broncopulmonar alérgica em que há exsudato supurativo eosinofílico, com lesões em alvo acinzentadas e de bordos hemorrágicas, associadas à necrose e fibrose^{14,15}.

A bronquiectasia central caracteriza-se por dilatação importante dos brônquios que podem, em casos mais avançados, apresentar formações pseudocísticas. Há uma variedade de achados microscópicos dependendo do estágio em que se encontra a doença. Podem ser observados exsudato eosinofílico, alterações semelhantes ao tampão mucoso, processo inflamatório e fibrose^{14,15}.

A fibrose pulmonar inicialmente caracteriza-se por exsudato intra-alveolar de consistência firme e hiperplasia dos pneumócitos do tipo II. Progressiva-

mente, adquire aspecto de colméia, onde vê-se processo inflamatório de diferentes graus associado à fibrose pulmonar^{14,15}.

Os trabalhos de Slavin¹⁴ e Patterson¹⁵ demonstram a importância da formação dos complexos imunes na patogenia da aspergilose broncopulmonar alérgica. Há estudos que referem a presença das células Th2 como uma predisposição genética ao quadro de aspergilose broncopulmonar alérgica; entretanto, necessita-se de mais conhecimento a cerca do sistema de HLA⁵.

Aspectos clínicos

As manifestações clínicas decorrem da patogenicidade do fungo e da resposta imunológica do organismo¹. A gravidade é variável, podendo manifestar-se como processo alérgico ou até como infecção disseminada. No entanto, a maioria dos pacientes são assintomáticos⁵.

As principais manifestações clínicas são: tosse em 87% dos casos, hemoptise em 50-80% dos casos³, dispnéia e emagrecimento em 61% dos casos; fadiga, dor torácica e febre também podem estar presentes². As lesões são predominantemente encontradas nos lobos superiores^{1,2}. Habitualmente, a evolução do processo infeccioso é longa e a regressão pode ser espontânea em torno de 10% dos pacientes¹⁶. A complicação de pior prognóstico é a hemorragia, que pode levar o paciente ao óbito. Um breve comentário acerca das manifestações clínicas da aspergilose é apresentado no quadro 2.

Diagnóstico

Geralmente, os exames de imagens apresentam alterações que devem ser correlacionadas com o quadro clínico e exames laboratoriais (cultura e sorologia)³.

O diagnóstico da aspergilose é de realização mais difícil e complexa por conta da inespecificidade dos sinais e sintomas, pela ocorrência muitas vezes tardia dos infiltrados pulmonares, ou mesmo por conta da dificuldade de estabelecer a diferenciação se o agente fúngico é, naquele momento, patogênico ou mero colonizador. Além disso, o isolamento do fungo no sangue e escarro é raramente demonstrado.

Os critérios diagnósticos da forma broncopulmonar alérgica são as provas laboratoriais *in vivo* e *in vitro* e os exames de imagem pulmonar correlacionados com os achados clínicos¹⁷. O diagnóstico da fase inicial da doença é marcado pela associação com a asma e dosagem de IgE específica elevada. O teste de puntura, considerado de escolha para a pesquisa de IgE, poderá apresentar dois tipos de reações: a imediata e a tardia,

caracterizada por edema importante, pouco prurido e eritema variável, configurando a clássica reação de Arthus. Com relação aos testes cutâneos, podem ser positivos em asmáticos que não apresentam aspergilose, não tendo, portanto, valor para confirmação diagnóstica. Em contrapartida, os teste sorológicos são importantes para confirmação ou exclusão diagnóstica.

Os exames de imagem, como a teleradiografia de tórax, são quase patognômicos, quando se observa o aspergiloma ou a bola fúngica, geralmente localizadas em ápices pulmonares. Quando o sinal de Monod está presente (caracterizado por massa sólida no interior de caverna pulmonar), o melhor exame para a avaliação é a tomografia computadorizada, observado-se a movimentação da massa com a mudança de decúbito¹.

A presença de infiltrados, atelectasia brônquica e fibrose pode ser detectada na forma broncopulmonar alérgica. Todavia as radiografias são inespecíficas devendo ser associada à clínica e aos outros exames. A análise de vários critérios classificados como maior e menor podem confirmar o diagnóstico detectando-se sete critérios maiores e três menores¹.

O quadro 3 apresenta os critérios¹.

Quadro 3 - Critérios diagnósticos maiores e menores para aspergilose¹.

Critérios maiores	Critérios menores
Asma	Presença de <i>A. fumigatus</i> no escarro
Bronquiectasias centrais	Espectoração em moldes brônquicos
Hipersensibilidade cutânea imediata a <i>A. fumigatus</i>	Hipersensibilidade cutânea tardia a <i>A. fumigatus</i>
Eosinofilia no sangue e escarro	
IgE total e específica aumentada	
Infiltrados pulmonares transitórios	
Precipitinas séricas contra antígenos <i>A. fumigatus</i>	

Pela ampla disponibilidade nos centros clínicos, a teleradiografia de tórax é amplamente utilizada; todavia a ausência de alterações não descarta o diagnóstico de aspergilose pulmonar. À teleradiografia de tórax observa-se a imagem em linha de trem, representando o estágio inicial de espessamento peribrônquico na aspergilose imunoalérgica, podendo ser encontrado também nos quadros de asma, fibrose cística e insuficiência ventricular esquerda com hipertensão pulmonar venosa¹. Outras alterações menos frequentes são: enfisema local, fibrose, espessamento pleural e pneumotórax espontâneo¹.

A broncografia pode ser indicada para diagnóstico de bronquiectasias, sendo considerada o padrão ouro; contudo, por ser um método invasivo, atualmente a

tomografia computadorizada de alta resolução é o exame mais utilizado^{5,18}.

A cultura do escarro tem uma positividade de 8-34%. Deve-se considerar que nem sempre o isolamento do *Aspergillus* sp significa que está ocorrendo infecção, uma vez que pode ocorrer contaminação das amostras ou colonização, sendo comum em pacientes que utilizaram antibioticoterapia. Em função da ubiquidade, há o isolamento do fungo em amostras de escarro em 16%¹ das pessoas normais; assim sendo, os resultados das culturas devem ser correlacionados à presença ou não de fatores de risco como a granulocitopenia, transplante de órgãos, doenças neoplásicas hematológicas, imunoterapias e corticoterapia¹⁶. Além disso, a cultura negativa não exclui o diagnóstico; desta forma, as técnicas de isolamento, a partir de secreções respiratórias, são consideradas de baixa sensibilidade e especificidade^{4,19}.

Os testes imunológicos que utilizam a tuberculina inoculada por via intradérmica produzem resultados em quatro horas¹. O tipo de resposta avaliado por esses testes é a de hipersensibilidade do tipo I caracterizada pela formação de pápulas e eritema, mediada por IgE e bloqueada por anti-histamínico, porém sem resposta a corticosteróides².

A dosagem de anticorpos encontra-se elevada em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica, em especial da classe IgE. Além disso, a presença de IgA1 parece ser um marcador da fase inicial dessa forma de aspergilose humana. A eosinofilia pode estar ausente em pacientes em uso de corticoterapia, não sendo importante para estabelecer o diagnóstico. A dosagem das imunoglobulinas E e A no lavado broncoalveolar, realizadas por Richetti²⁰, mostraram que elas se encontram muito elevadas, sugerindo produção local importante. Estudo realizado por Geha²¹, verificou a presença de complexos imunes circulantes em um único paciente.

Os sorodiagnósticos, que podem ser realizados por várias técnicas, como a imunoeletroforese, ELISA, radioimunoensaio, imunofluorescência, hemoaglutinação dentre outros, podem dar reações falso-positivas além de serem métodos diagnósticos caros e não disponíveis em todos os centros médicos brasileiros^{1,2,5}. A maior indicação destes métodos é no controle dos pacientes de risco¹.

O exame histopatológico do tecido pulmonar de pacientes com a forma pulmonar invasiva revelam a presença de infarto hemorrágico decorrente da invasão vascular pelo agente, pneumonia, presença de hifas e da reação granulomatosa, que caracterizam a aspergilose^{2,5}.

A reação em cadeia de polimerase (PCR) está em estudos, não sendo utilizada na prática médica⁸.

Estudos genéticos são promissores pela alta especificidade e sensibilidade com técnicas para ampliação do DNA-ribossomal do fungo⁵.

Diagnóstico diferencial

A asma² e a fibrose cística são condições clínicas que fazem diagnóstico diferencial com a aspergilose e muitas vezes podem estar associadas¹. As manifestações asmáticas ocorrem, freqüentemente, na infância acompanhadas de urticária, eczemas, rinite e conjuntivite. Na aspergilose, emagrecimento, anorexia e tosse com expectoração acastanhada podem estar presentes.

Outras afecções que cursam com obstrução brônquica e que apresentam um dos exames alterados como eosinofilia, infiltrados pulmonares e elevação dos níveis séricos de imunoglobulina E são apresentadas no quadro 4¹.

Abordagem Terapêutica

Há vários determinantes que norteiam as opções terapêuticas tais como: 1- status imunológico do paciente, 2- local da lesão e 3- intensidade da micose.

O uso de corticoterapia está indicado em pacientes que apresentam o componente alérgico; além disso, o afastamento da fonte alérgica é desejável. Entre os corticóides disponíveis, prefere-se a prednisona, que permite melhora importante dos sintomas como tosse, hemoptise, perda ponderal e do infiltrado pulmonar^{1,2,22,23}.

É necessário o acompanhamento da dosagem de IgE total por um ano de tratamento, já que esta é, atualmente, considerada um marcador da fase aguda da doença¹⁹. A utilização dos azóis antifúngicos não apresenta boa resposta, embora alguns autores indicam a utilização do itraconazol associada à corticoterapia a fim de reduzir a dosagem de corticóide²³.

Com relação à evolução da forma alérgica da

aspergilose, o controle da asma é importante através do uso de corticosteróides tópicos, cromoglicato dissódico e nedocromil. Já a imunoterapia para o tratamento da asma está proscrito pela patogênese da aspergilose broncopulmonar alérgica, que envolve a formação de imunocomplexos. A posologia de prednisona está detalhada no quadro 5.

A eficácia da corticoterapia pode ser mensurada pela redução em pelo menos 35% dos níveis de IgE sérica total após dois meses de tratamento. A terapia em longo prazo produz resolução mais eficiente dos quadros graves sintomáticos⁷. A utilização da anfotericina B em pacientes com a forma pulmonar localizada é eficaz, em especial quando associado ao tratamento cirúrgico⁸. Em pacientes imunodeficientes graves está indicado a utilização da anfotericina B de forma agressiva na dose plena de 1-1,5 mg/kg/dia, se tolerado pelo paciente, sendo importante atingir a dose total de 2-4 g^{1,2,22}.

A anfotericina é um antibiótico poliênico que possui atividade fungicida, sendo uma droga que apresenta toxicidade e efeitos colaterais diversos que são relatados no quadro 6¹.

A administração da anfotericina B requer, portanto, a monitorização da uréia e creatinina, dosagem das aminotransferases e bilirubinas bem como a realização do hemograma e do eletrocardiograma¹. Além disso, outros fármacos podem ser associados como analgésicos, anti-histamínico, e heparina com o intuito de reduzir os parafeitos da droga⁸. Por isso é um fármaco de difícil manejo.

O emprego dos azóis antifúngicos apresenta como vantagem menos efeitos colaterais quando comparado à Anfotericina B. Os mais freqüentes são alterações digestivas, podendo ser atenuados se ingerido com alimentos; outros são irregularidade menstrual e ginecomastia¹. O quadro 7 apresenta o esquema terapêutico com os derivados azólicos antifúngicos¹.

Quadro 4 - Diagnóstico diferencial da aspergilose pulmonar.

Diagnóstico diferencial	Exames alterados
Infecções virais, bacterianas, fúngicas, sarcoidose, neoplasias, colagenoses, reações adversas a drogas e tuberculose	infiltrados pulmonares
Doenças parasitárias, tuberculose, pneumonia eosinofílica, alveolite alérgica extrínseca e vasculite de Churg-Strauss	eosinofilia
Síndrome de Job e a maioria dos pacientes com asma e dermatite atópica, mesmo sem aspergilose broncopulmonar alérgica	níveis séricos de IgE total elevados

Quadro 5 - Correlação entre o estágio da aspergilose broncopulmonar alérgica e a dose de corticosteróides.

Estágio da doença	Dose de prednisona
Agudo e de exacerbação (I e III)	0,5 mg/kg/dia, dose única matinal, durante 14 dias e a seguir, em dias alternados por três meses
Agudo e de exacerbação (I e III) com piora do quadro radiográfico	50 a 60 mg/dia por uma a duas semanas (reduz quando houver diminuição dos infiltrados)
Córtico-dependente (IV)	Menor dose necessária, de preferência em dias alternados

Quadro 6 - Toxicidade e efeitos adversos da Anfotericina B¹.

Toxicidade	Efeitos colaterais
Renal	Cefaléia e artralgia
Hepática	Náuseas e vômitos
Vascular	Tromboflebite
Medula óssea	Anemia

Quadro 7 - Esquema terapêutico dos derivados azólicos¹.

Droga	Esquema
Itraconazol	Dose de ataque: 200 mg/dia, via oral, três meses Dose de manutenção: 100 mg/dia, via oral, 1-2 anos
Cetoconazol	Dose de ataque: 200-400 mg/dia, via oral, três meses Dose de manutenção: 100-200 mg/dia, via oral, 1-2 anos
Fluconazol	Dose de ataque: 200 mg/dia, via oral, três meses

O itraconazol na dose de 200mg, duas vezes ao dia, pode ser um substituto da anfotericina B quando não se alcançar uma boa resposta terapêutica inicial ou quando houver intolerância à anfotericina. Em pacientes com o aspergiloma sem comprometimento do sistema nervoso central o itraconazol é uma boa droga¹⁶.

A melhor terapia para os pacientes portadores da bola fúngica é o procedimento cirúrgico que, embora ofereça a possibilidade de cura, implica em riscos para o paciente, que geralmente está debilitado^{1,7,17}. Relata-se que em 22% dos casos ocorrem complicações cirúrgicas e a mortalidade está em torno de 7%^{2,16}.

Na forma invasiva pulmonar os medicamentos disponíveis são a anfotericina B e derivados azólicos (cetoconazol, itraconazol, fluconazol, dentre outros)³. A droga mais recentemente utilizada no tratamento da forma invasiva da aspergilose é a caspofungina, apresentando efeito terapêutico semelhante ao da anfotericina com a vantagem de menos efeitos colaterais¹.

O quadro 8 apresenta os esquemas terapêuticos que podem ser utilizados na aspergilose⁴.

Quadro 8 - Esquema terapêutico da aspergilose.

Forma Clínica	Tratamento
Aspergilose broncopulmonar alérgica	Corticosteróide / Itraconazol
Aspergilose pulmonar localizada	Cirurgia/Itraconazol
Aspergilose invasiva	Anfotericina B/Itraconazol

Com relação à quimioprofilaxia, pacientes neutropênicos com história de aspergilose pulmonar devem receber anfotericina B intravenosa em cada episódio de aplasia para evitar recidivas. Estão sendo

realizados estudos sobre a eficácia de instilações de anfotericina B intranasal para os neutropênicos e transplantados pulmonares, considerando a maior tolerabilidade da medicação por esta via²³. Está em estudos também a combinação de itraconazol com anfotericina B intranasal com resultados promissores²³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oliveira JM, Nunes CP, Oliveira PC. Aspergilose. In: Siqueira-Bastista R, Gomes AP, Santos SS, Almeida LC, Figueiredo CES, Pacheco SJB. Manual de infectologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.461-4.
- Stevens DA. Aspergilose In: Goldmam L, Bennett JC, Drazen JM, Gill GN, Kokko JP, Mandell GL, Porruel DW, Schafer AI. Cecil tratado de medicina interna. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
- Richardson MD, Johnson EM. Fungal infection. In: Opportunistic fungal infections. [S.I.]: Blackwell Science; 2000. p.30-6.
- Severo LC, Londero AT. Micose. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 1996. p.1052-4.
- Alcalá L, Muñoz P, Peláez T, Bouza E. Aspergillus e aspergilosis. servicio de microbiología clínica. Madrid: Hospital General Universitario Gregorio Marañón. [acess 2004 mai]. Available from: URL: http://www.seimc.org/control/revi_Mico/asperguillus.htm.
- Dieulafoy G, Chantemesse A, Widal GF. Une pseudotuberculose mycosique. In: Congrès International de Berlin; 1890; Paris. GazHöp; 1890;89:821-3.
- Rénon L. Deux cas familiaux de tuberculose aspergillaire simple chez des peigneurs de chevaux. Gaz Hebd Med Chir 1895;46:542-7.
- Bethlem N. Pneumologia. 2 reimpressão, 4 ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2002.
- Pepys J. Hipersensitivity disease of the lungs due to fungi and organic dust. In: Karger S. Monographs in allergy. [S.I.]: Basel; 1969. p.147.
- Raper KB, Fennell DL. The genus Aspergillus. Robert E. Krieger Publishing Co. Huntington, Nueva York, 1973.
- Bennett JE. Aspergillus species. In: Mandell GJ, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 4a ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1995. p.2306-11.
- Paya CV. Fungal infections in solid-orga transplantation. Clin Infect Dis 1993;16:677-99.
- Stevens DA. Aspergilose. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil tratado de medicina interna. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.2092-94.
- Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS. A pathologic

- study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1988;81(4):718-25.
15. Patterson R, Grammer LC. Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Paterson R, Greenberger PA, Roberts ML. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Providence: Oceanside Publications; 1995. p.35-8.
 16. Lopes AJ, Jansen U, Capone D, Jansen JM. Aspergiloses pulmonares. Pulmão RJ 2004;13(1): 257-67.
 17. Andride VT. *Aspergillus* infections. Problems in diagnosis and treatment. Inf Agents Dis 1996;5:47.
 18. Freitas LO, Nacif MS. Radiologia prática. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. 192p.
 19. Kurup VP, Kumar A. Immunodiagnosis of aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1991;4:439-56.
 20. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1984;74:68-71.
 21. Geha RS. Circulating immune complexes and activation of the complement sequence in acute allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol 1977;60:357.
 22. Sarosi GA, Daviens SF. Therapy for fungal infections. Mayo Clin Proc 1994;69:1111-7.
 23. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147-201. ■
-