

ARTIGO ORIGINAL

Perfil clínico e epidemiológico de pacientes com suspeita de aspergilose pulmonar em hospital do estado Rio Grande do Sul, Brasil

Clinical and epidemiological profile of patients with suspected pulmonary aspergillosis in a Hospital in Rio Grande do Sul, Brazil

Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con sospecha de aspergilosis pulmonar en un hospital del estado de Rio Grande do Sul, Brasil

Gustavo Bellani Migott,¹ Francine Melise dos Santos,² Lidiane Riva Pagnussat,³ Barbara Barbosa,³ Gilberto da Luz Barbosa,^{3,4} Siomara Regina Hahn⁴

¹Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil.

⁴Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

Recebido em: 20/02/2016 / Aceito em: 20/09/2016 / Disponível online: 05/01/2017
gustavo.migott@acad.pucrs.br

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A aspergilose pulmonar é uma grave infecção fúngica tendo como agente etiológico os fungos do gênero *Aspergillus*. A infecção acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos, apresentando uma alta taxa de mortalidade entre os mesmos em decorrência do difícil diagnóstico e tratamento. Devido à dificuldade de obtenção de resultado positivo para a detecção de *Aspergillus*, em métodos tradicionais de cultura laboratorial, torna-se necessário avaliar técnicas alternativas para a detecção deste microrganismo. Um dos avanços no diagnóstico da aspergilose é o teste da galactomanana, que detecta tal polissacarídeo da membrana celular do fungo, o qual, durante a infecção, é secretado na corrente sanguínea do hospedeiro. **Métodos:** Este estudo consistiu em uma análise de 24 pacientes internados no período de 2012 a 2013 em um hospital terciário do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Para análise epidemiológica, os seguintes dados foram coletados sobre os pacientes com suspeita de aspergilose pulmonar invasiva (API): idade, sexo, unidade de internação hospitalar, doença de base, dados clínicos e radiológicos, uso de antimicrobianos e resultados do teste da galactomanana. **Resultados:** 10 pacientes (41,6%) mostraram resultado positivo para o teste da galactomanana. Os indivíduos apresentaram principalmente neutropenia prolongada consequente de doenças hematológicas. Além disso, a febre persistente a despeito de antibióticos de amplo espectro foi o principal sinal clínico associado à suspeita de aspergilose pulmonar invasiva. **Conclusão:** Este estudo estabeleceu o perfil clínico de pacientes com suspeita de API caracterizado por neutropenia e febre prolongadas.

Descritores: Aspergilose. Diagnóstico diferencial. Neutropenia.

ABSTRACT

Background and Objectives: Pulmonary aspergillosis is a severe fungal infection and its etiological agent is the *Aspergillus fungi*. The infection mainly affects immunocompromised individuals and has a high mortality rate among them, associated with a difficult diagnosis and treatment. Due to the difficulty in obtaining positive results for *Aspergillus* using traditional methods of laboratory culture, it becomes necessary to evaluate alternative techniques for the detection of this microorganism. One of the advances in the diagnosis of aspergillosis is the galactomannan test, which detects this polysaccharide in the fungal cell membrane and that is released in the host's bloodstream during the infection process. **Methods:** This study consisted in the analysis of 24 hospitalized patients from 2012 to 2013, in a tertiary

R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul, 7(1):34-39, 2017. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: MIGOTT, Gustavo Bellani et al. Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Suspeita de Aspergilose Pulmonar em Hospital do Estado Rio Grande do Sul, Brasil. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 7, n. 1, jan. 2017. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/7154>>. Acesso em: 21 jun. 2017. doi: <http://dx.doi.org/10.17058/reciv7i1.7154>.



hospital in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. The following data about the patients were collected for epidemiological analysis: age, gender, hospitalization unit, underlying diseases, clinical and radiological data, antimicrobial use, and galactomannan test results. **Results:** 10 patients (41.6%) showed positive results at the galactomannan test. The individuals showed mainly prolonged neutropenia as a result of hematological malignancies. Persistent fever, despite the use of broad-spectrum antibiotics, was the main clinical sign associated with suspected invasive pulmonary aspergillosis (IPA). **Conclusion:** This study established the clinical profile of patients with suspected IPA, characterized by prolonged fever and neutropenia.

Keywords: *Aspergillosis. Diagnosis differential. Neutropenia.*

RESUMEN

Antecedentes y Objetivos: La aspergilosis pulmonar es una infección fúngica grave cuyo agente etiológico son los hongos del género *Aspergillus*. La infección ataca principalmente a individuos inmunocomprometidos, presentando una alta tasa de mortalidad entre ellos, derivada del difícil diagnóstico y tratamiento. Debido a la dificultad de obtención de resultados positivos de detección de *Aspergillus* con métodos tradicionales de cultivo laboratorial, resulta necesario evaluar técnicas alternativas para la detección de este microorganismo. Uno de los avances en el diagnóstico de la aspergilosis es el test del galactomanano, que detecta ese polisacárido de la membrana celular del hongo, el cual, durante la infección, es secretado en la corriente sanguínea del portador. **Métodos:** Se efectuó un análisis sobre 24 pacientes internados de 2012 a 2013 en un hospital terciario del estado de Rio Grande do Sul, Brasil. Para análisis epidemiológico, se recolectaron los siguientes datos acerca de los pacientes con sospecha de aspergilosis invasiva: edad, sexo, unidad de internación hospitalaria, enfermedad de base, datos clínicos y radiológicos, uso de antimicrobianos y resultados del test de galactomanano. **Resultados:** 10 pacientes (41,6%) mostraron resultado positivo para el test del galactomanano. Los individuos presentaron principalmente neutropenia prolongada consecuente de enfermedades hematológicas. Además, la fiebre persistente aún administrando antibióticos de amplio espectro fue la principal señal clínica asociada a la sospecha de aspergilosis pulmonar invasiva. **Conclusión:** Se estableció el perfil clínico de pacientes con sospecha de API caracterizado por neutropenia y fiebre prolongadas.

Palabras clave: *Aspergilosis. Diagnóstico Diferencial. Neutropenia.*

INTRODUÇÃO

O gênero *Aspergillus* spp. pertence ao filo Ascomycota, da ordem Eurotiales e família Trichocomaceae, possuindo mais de 900 espécies descritas.¹ O fungo se caracteriza por ser um microrganismo aeróbico e filamentosos em forma de asperge. As espécies de *Aspergillus* são comumente encontradas no meio ambiente, principalmente no ar. Somado a isso, o fungo possui uma alta capacidade de esporulação, sendo que, no ar atmosférico, são encontrados usualmente de 1 a 100 conídios fúngicos por metro cúbico de ar.^{1,2}

O processo infeccioso, no ser humano, pode ter início após a inalação dos esporos fúngicos. Entretanto, após a inalação dos conídios pelo hospedeiro, normalmente, os esporos são eliminados pela atividade de macrófagos alveolares. Em hospedeiros imunocompetentes, este processo ocorre com frequência sem prejuízo à homeostase corporal ou aparecimento de sintomas específicos.^{3,4} Desta forma, os pacientes de maior risco à infecção e à Aspergilose Pulmonar Invasiva (API), são indivíduos imunocomprometidos, nos quais o fungo pode causar uma variedade de sintomas, variando desde asma (ligeira e transitória) à doença pulmonar disseminada fatal.⁵

A API é uma infecção grave caracterizada pela proliferação do micélio do fungo no parênquima pulmonar, associada normalmente com destruição tecidual do hospedeiro.⁵ A infecção, entretanto, pode permanecer latente e, posteriormente, produzir choque séptico. Os principais fatores de predisposição à doença invasiva são a neutropenia prolongada (contagem de leucócitos < 500 cél/mL, persistente por mais de 10 dias) associada principalmente a tratamentos quimioterápicos, transplante de medula óssea e/ou órgãos e neoplasias

hematológicas. Também se destaca a co-infecção com o vírus HIV (síndrome da imunodeficiência adquirida) e o uso prolongado de certos fármacos, especialmente da classe dos corticosteroides, como fatores de predisposição à API.⁶⁻⁹

O diagnóstico clínico das micoses invasivas é limitado pela dificuldade de reconhecimento dos sintomas, os quais, geralmente, não se apresentam de forma óbvia. A confirmação da doença por diagnóstico laboratorial também apresenta características limitantes na detecção. A baixa sensibilidade de testes micológicos clássicos e o longo período de cultivo de fungos filamentosos em hemoculturas dificultam o reconhecimento precoce da infecção.^{5,10,11} É descrito que muitos casos de aspergilose não são detectados antes do óbito do paciente. Somado a isso, a frequência de necropsias pulmonares no Brasil é baixa e, conseqüentemente, conclusões sobre a incidência da API e da condição epidemiológica não são fidedignos. Portanto, a prevalência de casos de aspergilose no Brasil é subestimada.^{7,12}

Com o intuito de aprimorar o diagnóstico precoce da API, sem a necessidade de realizar biópsia pulmonar confirmatória (tratamento invasivo), o teste *Plateia Aspergiullus Galactomannan* (PAG) (Bio-Rad Laboratories®) foi desenvolvido. A galactomanana é um polissacarídeo presente na parede fúngica que é liberado na corrente sanguínea do hospedeiro durante a infecção. A galactomanana, por meio do teste PAG, é detectada bioquimicamente pelo ensaio de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Os resultados são expressos como índice quantitativo que determina a positividade ou negatividade do teste. Quando monitorada de forma seriada, a detecção da galactomanana pode antecipar o diagnós-

tico da API, no intervalo de 6 a 14 dias de infecção, em indivíduos neutropênicos.^{10,11,13,14}

Com base na dificuldade de diagnóstico clínico/laboratorial da API e, conseqüentemente, da obtenção de dados estatísticos realistas, o presente estudo teve por objetivo determinar o perfil clínico/epidemiológico de pacientes com suspeita de API, internados em um hospital de nível terciário do estado do Rio Grande do Sul, através dos resultados do teste da galactomanana. Este estudo tem o intuito de fomentar ações de prevenção e tratamento de doenças fúngicas em um ambiente hospitalar.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Centro de Gerenciamento de Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP) de Passo Fundo e pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Passo Fundo (UPF), conforme número CAAE 06434712.5.0000.5342.

Tratou-se de um estudo transversal e retrospectivo da presença do antígeno galactomanana em amostras de pacientes internados no HSVP. Foram analisadas informações contidas no banco de dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) e na prescrição médica eletrônica, no período de 2012 a 2013. Os pacientes selecionados compreenderam todos aqueles que, com suspeita prévia de API registrada no período estudado, realizaram exame de determinação sérica de galactomanana. De um total de 64.299 indivíduos internados na unidade hospitalar neste período, 24 pacientes (0,03%) atenderam aos requisitos do estudo.

O teste da galactomanana é parte integrante da rotina de exames médicos oferecidos pelo hospital de estudo. As determinações do teste da galactomanana, pelo teste comercial *Platelia Aspergillus Galactomannan* (PAG, Bio-Rad Laboratories®), foram solicitadas por meio de prescrição médica, com jejum mínimo de 7 horas antes do horário da coleta. As amostras sorológicas foram encaminhadas sob refrigeração (4°C) para análise no laboratório de Patologia e Micologia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/RS.

De acordo com os parâmetros do teste, foi considerado positivo o resultado de duas amostras consecutivas positivas com intervalo mínimo de 24 horas (Índice >0,5). Nestes casos, o indivíduo foi classificado como possível/provável aspergilose. Foram considerados negativos os pacientes com duas amostras consecutivas negativas (Índice < 0,5), em um intervalo mínimo de 24 horas. Estes resultados foram interpretados como não provável aspergilose. O número de detecções do teste não foi critério de exclusão, admitindo-se pacientes com uma ou mais detecções. Pacientes com apenas uma amostra foram considerados como resultado inconclusivo. A sensibilidade do método é de 71% e a especificidade é de 89 % quando comparados a biópsia pulmonar. O valor preditivo negativo é de 92-98 % e o positivo de 25-62 %.¹²⁻¹⁴

Os dados coletados foram armazenados em planilha do Microsoft Excel 2010, contendo os resultados da pesquisa do antígeno da galactomanana, além das

variáveis: idade, sexo, unidade de internação hospitalar, doença de base, condições clínicas, dados radiológicos e uso de antimicrobianos, coletados por meio de prescrição médica contida nos prontuários eletrônicos dos pacientes.

RESULTADOS

No período descrito, foram analisados 24 pacientes internados, com uma média de idade de 42 anos ($\pm 20,8$ anos) dos quais 16 (66,7 %) pertenciam ao sexo masculino. Do total, 23 (95 %) dos indivíduos estavam internados via convênio do Sistema Único de Saúde (SUS) e apenas quatro (16,7 %) encontravam-se em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI). Além dos parâmetros supracitados, foram consideradas as seguintes informações a respeito dos pacientes: resultado do exame PAG, presença de doença de base, condições clínicas, dados radiológicos e uso de antimicrobianos no período de internação.

O teste PAG mostrou positividade para 10 (41,6 %) pacientes, quando duas amostras consecutivas foram positivas. Enquanto oito (33,3%) pacientes obtiveram resultado negativo no teste (duas amostras negativas consecutivas). Resultados inconclusivos foram encontrados para seis (25 %) pacientes, pois os mesmos apresentavam apenas uma detecção, devido à alta hospitalar ou óbito.

Entre as doenças de base descritas pelos pacientes analisados, a leucemia mielóide aguda (LMA) foi a mais prevalente, observada em 11 (45,8%) casos. Outras doenças hematológicas como (i) linfoma, (ii) aplasia de medula e (iii) leucemia linfóide aguda também foram observadas em nove (37,5 %) pacientes, conforme demonstrado na tabela 1. Associada às doenças de base, a neutropenia foi a pré-condição mais prevalente, presente em 23 (95,8%) dos pacientes, seguido do uso de quimioterápicos por 19 (79,16%) e do uso de corticosteroides em 18 (75%) casos.

Tabela 1. Doenças de base apresentadas pelos pacientes com suspeita de API.

Doença de Base	N*	%
Aplasia de medula	3	12,5
Câncer	3	12,5
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	2	8,3
LLA (leucemia linfóide aguda)	2	8,3
LMA (leucemia mielóide aguda)	11	45,83
Linfoma	4	16,6
Pneumonia	7	29,11
Sepse	5	20,83
Transplante	1	4,1

* Um mesmo paciente pode apresentar mais de uma doença concomitante (n=24).

Os achados clínicos mais prevalentes foram a (i) febre persistente (por mais de uma semana), em 17 (70,8%) pacientes, e (ii) tosse crônica, em 12 (50 %) pacientes (Tabela 2). Em relação à realização de procedimentos invasivos que facilitaríamos a contaminação por *Aspergillus*, 13 (54,1 %) pacientes relataram uso de cateter venoso central (CVC) e quatro (16,6 %) o uso de ventilação me-

cânica. Somado a estas características clínicas, a análise de imagens radiológicas pulmonares demonstrou que oito (33,3%) pacientes apresentaram derrame pleural, sete (29,11%) consolidação pulmonar e cinco (20,83 %) opacidade em vidro fosco.

Tabela 2. Sinais/sintomas clínicos encontrados nos pacientes com suspeita de API.

Sinais/Sintomas Clínicos	N*	%
Dispneia	8	33,3
Dor Torácica	3	12,5
Febre persistente	17	70,8
Hemoptise	4	16,6
Tosse crônica	12	50

* Um mesmo paciente pode apresentar mais de uma doença concomitante (n=24).

Em relação ao uso de antifúngicos durante o período de suspeita de infecção por *Aspergillus*, 20 (83,33%) pacientes os utilizaram de modo empírico. O antifúngico voriconazol foi administrado na maioria dos casos, para 10 (41,6%) pacientes, enquanto anfotericina B, para quatro (16,6%) (Tabela 3). Além do uso de antifúngicos, todos os pacientes analisados fizeram uso de pelo menos um antibiótico de amplo espectro. A associação de cefepime com vancomicina foi escolhida para 14 (58,3%) pacientes, seguido da piperacilina/tazobactam, utilizada por 50% dos indivíduos.

Tabela 3. Antifúngico de escolha durante o período de suspeita de API.

Antifúngico de Escolha	N*	%
Anfotericina B	4	16,6
Fluconazol	3	12,5
Itraconazol	2	8,3
Mycfungina	1	4,1
Voriconazol	10	41,6
Nenhum	4	16,16

* Um mesmo paciente pode apresentar mais de uma doença concomitante (n=24).

DISCUSSÃO

Infecções fúngicas invasivas, entre elas a aspergilose pulmonar invasiva, possuem grande importância clínica principalmente quando se considera a resposta imunológica do hospedeiro a patógenos fúngicos. Em casos de imunossupressão do indivíduo, um diagnóstico precoce bem como o tratamento adequado de micoses oportunistas são pontos cruciais para melhorar o prognóstico do paciente. Na clínica, há uma lacuna na existência de testes/exames para a confirmação fidedigna e específica de aspergilose. Até então, o diagnóstico clássico baseia-se em biópsia pulmonar e detecção de marcadores no soro ou em lavagem broncopulmonar.¹⁻⁴ Com o intuito de auxiliar no diagnóstico precoce da API e evitar procedimentos invasivos aos pacientes, o teste

PAG foi desenvolvido. A determinação sorológica de um marcador específico, se torna uma alternativa mais viável tanto economicamente como de rotina em hospitais de grande porte.^{2,10-12}

Entretanto, o teste PAG pode apresentar falsos positivo/negativos durante a detecção do polissacarídeo, uma vez que depende de fatores como alimentação (consumo de alimentos de origem fúngica, por exemplo) e uso de antibacterianos.¹⁰⁻¹² Dentro da classe dos antibióticos, as penicilinas (como piperacilina/tazobactam), presentes no tratamento de 50% dos pacientes durante o período de suspeita de API, podem aumentar os níveis de galactomanana nas amostras de sangue.^{2,11} Com vista nos possíveis interferentes, as coletas das amostras foram realizadas, no presente estudo, com no mínimo, sete horas de jejum e uma hora antes da administração da próxima dose de piperacilina/tazobactam. Baseados na tentativa de exclusão de interferentes pré-analíticos, nosso estudo apresentou positividade no teste PAG para 10 (41,6 %) pacientes.

Coletivamente com a análise do PAG, foi registrada a presença de doenças de base e sinais/sintomas clínicos, os quais, primariamente, causaram suspeita de API em pacientes hospitalizados. As principais doenças de base associadas a API apresentam dados escassos sobre sua prevalência no Brasil e relação com aspergilose confirmada. A taxa de confirmação de API em pacientes que apresentam uma ou mais destas condições hematológicas em internação prolongada varia de menos de 1% a 24% dos casos.¹⁰⁻¹²

Conforme demonstrado na tabela 1, a LMA foi a doença hematológica mais prevalente entre os pacientes (11 casos). Tal resultado corrobora com dados de API confirmados, nos quais as doenças hematológicas e o transplante de medula óssea (TMO), associados à quimioterapia e uso de corticosteroides, são as principais associações de risco para desenvolvimento da API.^{5,7} A estreita relação entre API e doenças hematológicas provém, principalmente, da neutropenia prolongada causada por estas patologias, reduzindo a imunidade dos pacientes acometidos.⁸

Em concordância com dados prévios, a presença de neutropenia persistente foi o principal fator encontrado no presente estudo, perfazendo 23 (95,6%) dos pacientes, seguido da febre prolongada, encontrada em 17 (70,8%) indivíduos.^{8,9} No manejo da neutropenia febril, é preconizado o uso de antibióticos de modo empírico, para o controle de infecções, devido à queda na imunidade do paciente.^{4,10,12} Do total, 14 (58,3 %) faziam uso da associação de vancomicina com cefepime, mostrando boa cobertura contra bactérias gram negativas e gram positivas. Os pacientes que não faziam uso de tal associação receberam pelo menos um antibiótico de amplo espectro durante o período de internação, principalmente a piperacilina/tazobactam (50%). Deste modo, é possível inferir que a febre persistente, provavelmente não era originada de infecção bacteriana (devido ao uso de antibióticos de amplo espectro por mais de uma semana).¹³

Somado a estas condições clínicas, um estudo

prévio de acompanhamento de pacientes neutropênicos com API já confirmada, descreveu como principais sinais clínicos a tosse (92%), dor torácica (76%) e hemoptise (54%).⁹ A discordância na prevalência dos sinais clínicos descritos por Freitas e colaboradores (2009) em relação aos presentes dados, deve-se ao fato de que o estudo citado levou em consideração apenas casos confirmados de API, enquanto nossa amostra consistia em pacientes com suspeita de API.⁹ Apesar desta discordância, os dados tomográficos encontrados em ambos os estudos foram semelhantes: consolidações pulmonares, opacidade em vidro fosco e derrame pleural.⁹ Tais resultados por imagem consistem em parte primordial do diagnóstico clássico da API.¹⁰

Conjuntamente com a solicitação do teste PAG, os sinais clínicos e os dados tomográficos sustentaram a suspeita de API.¹⁰⁻¹³ Nestes casos, preconizou-se o uso de antifúngicos de modo empírico (Tabela 3). A maioria dos pacientes foi tratada com o antifúngico voriconazol, o qual possui amplo espectro de ação e consiste na primeira escolha para o tratamento confirmado ou empírico da API.¹⁵⁻¹⁷ Entretanto, o antecessor do voriconazol e alternativa de menor custo, o fluconazol, se mostrou ineficiente na grande maioria dos casos de API registrados na literatura.¹⁵⁻¹⁷ Outro antifúngico de amplo espectro e de alto custo utilizado foi a anfotericina B, também preconizada para o tratamento de micoses invasivas confirmadas.¹⁷

Apesar da cobertura antifúngica, o número de óbitos associados a aspergilose pulmonar é alto, podendo se chegar até 94% em indivíduos com mais de 34 semanas de neutropenia.⁹ Porém, normalmente em pacientes com doença hematológica associada, este número se encontra perto dos 50%.^{2,5,8} Segundo os resultados do presente estudo, foi constatado óbito em 41,7% dos pacientes, durante o período de internação, concordando com os dados descritos em literatura.^{2,5,8}

Em nosso estudo, foi possível verificar que os resultados se mostram concordantes com a maioria dos estudos envolvendo a API.^{4,15,18} Entretanto, a confirmação de aspergilose pulmonar invasiva, não pode basear-se apenas nos resultados da detecção sérica da galactomanana.¹¹ A determinação da galactomanana é mais robusta para classificar os pacientes como não provável aspergilose (valor predito negativo de aprox. 90%), do que para classificar os pacientes como provável/possível aspergilose (valor predito positivo de aprox. 50%).¹²

Com base nos dados observados, foi possível estabelecer que o perfil clínico dos pacientes com suspeita de API se caracteriza por febre persistente, a despeito de antibióticos de amplo espectro, associada, principalmente, com doenças hematológicas e neutropenia prolongada. Tais indivíduos utilizaram, principalmente, a associação de três classes de medicamentos durante o período de internação: antimicrobianos, quimioterápicos e corticosteroides. O presente trabalho reforça a ideia da necessidade de uma detecção precoce da aspergilose devido, principalmente, a esta doença estar associada com uma alta taxa de mortalidade. Nesse contexto, ape-

sar das reconhecidas limitações, o estudo corrobora para a importância do diagnóstico e tratamento precoce de infecções fúngicas.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, pela oportunidade de utilizar de seus serviços e banco de dados como referência para este estudo. Ao complexo hospitalar Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, pela realização dos testes e à Universidade de Passo Fundo pelo apoio institucional.

REFERÊNCIAS

1. Frisvad JC, Larsen TO. Extrolites of *Aspergillus fumigatus* and Other Pathogenic Species in *Aspergillus* Section Fumigati. *Front Microbiol* 2016;6(1485):1-14. doi: 10.3389/fmicb.2015.01485
2. Jarque I, Andreu R, Salavert M, et al. Valor de la detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:116-118.
3. Guazzelli LS, Severo CB, Hoff LS, et al. *Aspergillus fumigatus* fungus ball in the pleural cavity. Case Series, *J Bras Pneumol* 2012;38(1):125-132.
4. Barberán J, Mensa J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Iberoam Micol* 2014;31(4):237-41. doi: 10.1016/j.riam.2014.07.004
5. Denning DW, Cadranel J, Beigelman C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir Journal* 2015;47(1):45-68. doi: 10.1183/13993003.00583-2015
6. Thompson G, Patterson T. Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;28(2):103-110. doi: 10.1055/s-2008-1063849
7. Barbosa Silva EF, Barbosa MD, Oliveira MAA, et al. Aspergilose pulmonar necrotizante crônica. *J Bras Pneumol* 2009;35(1):95-98.
8. Liu Z, Wang M, Sun W, et al. Up-regulation of Dectin-1 in airway epithelial cells promotes mice defense against invasive pulmonary aspergillosis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):17489-97.
9. Freitas DBA, Piovesan AC, Szarf G, et al. Outbreak of invasive pulmonary aspergillosis among patients hospitalized in a bone marrow transplant ward: tomographic findings. *J bras pneumol* 2009;35(9):931-936. doi: 10.1590/S1806-37132009000900015
10. Pazos C, Del Palacio A. Diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora en enfermos neutropênicos mediante la detección bisemanal de galactomanano en suero com *Plateia Aspergillus*. *Rev Iberoam Micol* 2003;20(3):99-102.
11. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al. False-positive galactomannan platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* 2004;38(6):913-916. doi: 10.1086/382224.
12. Xavier, MO. Aplicações e limitações do método de detecção do antígeno galactomanana para o diagnóstico de aspergilose [tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande

- do Sul; 2008.
13. Zandijk E, Mewis A, Magerman K, et al. False-positive results by the platelia *Aspergillus galactomannan* antigen test for patients treated with amoxicillin-clavulanate. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15(7):1132–3. doi: 10.1128/CVI.00022-08.
 14. Siemann M, Koch-Dorfler M. The Platelia® *Aspergillus* ELISA in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2001;44(7-8):266–272. doi: 10.1111/j.1439-0507.2001.00650.x.
 15. Rotstein C, Laverdière M, Marciniak A, et al. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2004;15(5):277–84.
 16. Cabral-Galeano E, Ruiz-Camps I, Len-Abad O, et al. Clinical usefulness of therapeutic drug monitoring of voriconazole in a university hospital. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(5): 298–302. doi: 10.1016/j.eimc.2014.09.005
 17. Azanza JR, Sádaba B, Gómez-Guío A. Farmacología de los antifúngicos en el tratamiento de la aspergilosis. *Rev Iberoam Micol* 2014;31(4):255–261. doi: 10.1016/j.riam.2014.05.001
 18. Nagao M, Fujimoto Y, Yamamoto M, et al. Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis. *J Infect Chemother* 2016;22(2):84–89. doi: 10.1016/j.jiac.2015.11.005