

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**VIVIANE MARIA DE CARVALHO HESSEL DIAS**

**ASPERGILOSE INVASIVA EM RECEPTORES DE  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS - TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

**CURITIBA  
2008**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**VIVIANE MARIA DE CARVALHO HESSEL DIAS**

**ASPERGILOSE INVASIVA EM RECEPTORES DE  
TRANSPLANTE DE CÉLULAS - TRONCO HEMATOPOIÉTICAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná – Hospital de Clínicas, para obtenção do Título de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho

Co-orientador: Prof. Dr. Clóvis Arns da Cunha

**CURITIBA  
2008**

## RESUMO

Aspergilose Invasiva é uma causa importante de mortalidade em sujeitos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Além disso, é causa de doença respiratória oportunista e infecção disseminada em outros pacientes imunocomprometidos. Para este estudo, inicialmente foram pré-selecionados 61 prontuários de pacientes que realizaram TCTH no Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) no Hospital de Clínicas de Curitiba, que apresentaram algum exame microbiológico (cultura ou exame direto) positivo para *Aspergillus*. Destes, vinte e quatro casos de Aspergilose Invasiva classificada como provada ou provável, entre Janeiro de 1996 e Outubro de 2006, foram selecionados para análise. Durante este período, ocorreram em média 2,2 casos por ano ou 3,0 casos por 100 transplantes realizados. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de mudanças estruturais no STMO e a ocorrência de casos da doença ( $p=0.034$ ;  $RR=2.47$ ). O sítio mais acometido foi o pulmão e a espécie mais identificada foi o *A. fumigatus*. Aproximadamente 83% dos pacientes morreram principalmente de AI até o momento de 60 dias de seguimento a partir do diagnóstico inicial. Houve uma tendência da contribuição de alguns fatores na mortalidade, porém sem relevância estatística comprovada provavelmente devido ao pequeno número da amostra. Estes fatores foram o uso de corticosteróides, a neutropenia ( $<100$  cels/mm<sup>3</sup>) no diagnóstico, pacientes que necessitaram trocar terapia antifúngica por causa da toxicidade do regime de primeira linha iniciado e doença disseminada. Diante destes achados, deve-se reforçar a importância de se estar atento aos fatores locais em uma unidade de TCTH a fim de se prevenir ocorrência de Aspergilose Invasiva. Além disso, é necessário observar os fatores de risco do paciente relacionados ao desenvolvimento de infecções fúngicas invasivas no sentido de tentar eliminá-los ou, ao menos, reduzi-los e assim prevenir aparecimento de AI. Porém, uma vez que a infecção fúngica invasiva se instale, devem ser prontamente instituídas medidas para diagnóstico e tratamento a fim de se prevenir ou reduzir a alta mortalidade relacionada a esta condição.

Palavras-chave: Aspergilose Invasiva. Pacientes Imunossuprimidos. Receptores de Transplante.

## ABSTRACT

Invasive Aspergillosis currently is an important cause of mortality in subjects undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) and is an important cause of opportunistic respiratory and disseminated infection in other immunocompromised patients. In this context, it is pertinent to be aware of this pathology related to epidemiologic, diagnostic, therapeutic e prognostic factors in order to better deal with this condition in very high risk patients. For this study, twenty four cases of proven and probable Invasive Aspergillosis at Hospital de Clinicas of Federal University of Parana-Brazil, between January 1996 and October 2006, were selected for chart review. During this period occurred in media 2.2 cases per year or 3.0 cases per 100 realized HSTC transplants. There was statistical significant relationship between structural changes in the Bone Marrow Transplant (BMT) Unit and the occurrence of cases ( $p=0.034$ , RR 2.47). Lungs were the most common evolved site and *A. fumigatos* was the more frequent identified species. Approximately 83% of the patients died due principally to invasive fungal infection at 60 days of follow up. There was a tendency of contribution of some factors in the mortality, but not statistically significant. These conditions were corticosteroids use, neutropenia ( $<100$  cells/mm<sup>3</sup>) at diagnosis, patients that needed to change antifungal therapy because toxicity of first line regimen started and disseminated disease. These findings reinforce the importance of being attempt to local factors in a BMT Unit that can be controlled in order to prevent IA. Besides this, physicians should pay attention in the risk factors for developing invasive fungal infections and try to reduce or eliminate them. However, once this invasive disease happens, appropriate diagnostic and treatment measures must be performed as soon as possible in order to prevent the high mortality related to this condition.

Key-words: Invasive Aspergillosis. Imnussupressed patients. Transplant Recipients.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - OCORRÊNCIA DE CASOS DE AI RELACIONADOS À TCTH REALIZADOS POR ANO NO STMO .....	12
FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE ASPERGILLUS ENTRE 24 CASOS DE AI.....	15
FIGURA 3 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DE KAPLAN-MEYER.....	16

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – EVENTOS DE RISCO E OCORRÊNCIA DE CASOS DE AI NA UNIDADE DE TMO.....	11
TABELA 2 - FREQUÊNCIA DAS DOENÇAS DE BASE ENCONTRADAS NOS PACIENTES RECEPTORES DE TCTH QUE DESENVOLVERAM AI.....	12
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DE 24 PACIENTES RECEPTORES DE TCTH ALOGÊNICO QUE DESENVOLVERAM AI.....	13
TABELA 4 - FREQUÊNCIA DO ENVOLVIMENTO DE QUALQUER SÍTIO EM PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS COM AI.....	14
TABELA 5 - ACHADOS RADIOLÓGICOS EM PACIENTES COM API.....	15
TABELA 6 - ANÁLISE MÚLTIPLA USANDO O MODELO DE COX PARA FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO EVENTO MORTE.....	17

## LISTA DE SIGLAS

AI	– Aspergilose Invasiva
Anfo	– Anfotericina
API	– Aspergilose Pulmonar Invasiva
CELS	– Células
CTC	– Corticóide
CVC	– Cateter Venoso Central
DECH	– Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DP	– Desvio Padrão
EORTC	– <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
HC	– Hospital de Clínicas
HEPA	– <i>High Efficiency Particulate Air</i>
HLA	– <i>Human Leucocitary Antigen</i>
LLA	– Leucemia Linfóide Aguda
LLC	– Leucemia Linfóide Crônica
LMA	– Leucemia Mielóide Aguda
LMC	– Leucemia Mielóide Crônica
PMN	– Polimorfonuclear
RR	– Risco Relativo
RX	– Raio X
STMO	– Serviço de Transplante de Medula Óssea
TAF	– Terapia Anti-Fúngica
TC	– Tomografia Computadorizada
TCTH	– Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TMO	– Transplante de Medula Óssea
TSCU	– Transplante de Sangue de Cordão Umbilical
UFPR	– Universidade Federal do Paraná

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....</b>	<b>v</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>1</b>
1.1 IMPORTÂNCIA.....	1
1.2 O PATÓGENO.....	2
1.3 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES INVASIVAS .....	3
1.4 PATOGENICIDADE E DEFESA DO HOSPEDEIRO.....	4
1.5 FATORES DE RISCO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ASPERGILOSE INVASIVA.....	4
1.6 DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSE INVASIVA.....	5
1.7 TERAPIA .....	7
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>8</b>
1.1 CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE PESQUISA .....	8
3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DE PESQUISA .....	8
3.3 FASES NO DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA.....	8
3.3.1 PRÉ - SELEÇÃO DE CASOS.....	9
3.3.2 SELEÇÃO DE CASOS: .....	9
3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	9
3.5 DEFINIÇÕES UTILIZADAS .....	10
3.6 FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS .....	10
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
1.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	10
1.3 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS.....	12
1.4 ASPECTOS CLÍNICOS .....	12
1.5 FATORES DE RISCO .....	14
1.6 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E RADIOLÓGICOS.....	14
1.7 ASPECTOS TERAPÊUTICOS .....	15
1.8 ASPECTOS DE SOBREVIVÊNCIA E PROGNÓSTICO .....	16
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>20</b>
<b>7 APÊNDICES.....</b>	<b>24</b>
7.1 APÊNDICE 1: FICHA CLÍNICA PARA COLETA DE DADOS.....	24
7.2 APÊNDICE 2: CRITÉRIOS PARA AUXILIAR NA CLASSIFICAÇÃO DA ASPERGILOSE INVASIVA.....	28



## 1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas representam importante complicação entre os pacientes com malignidades hematológicas e especialmente entre aqueles submetidos a transplante de medula óssea, ora por defeito da imunidade inerente à patologia ou devido à imunossupressão provocada pelas drogas utilizadas para seu tratamento ou complicações. Entre as infecções fúngicas invasivas por fungos filamentosos mais importantes nestes pacientes destaca-se a aspergilose invasiva (AI). É importante ressaltar que, mesmo com os avanços na terapia desta infecção, o prognóstico ainda é pobre, pois muitas vezes o tratamento chega tarde demais. Por esta razão, vários autores vêm estudando de forma sistemática todos os fatores de risco do hospedeiro e ambientais possivelmente ligados à patogenia destas infecções nestes pacientes. Além disso, fatores prognósticos, elementos para diagnóstico e tratamento também tem sido investigados, a fim de se obter em última instância, a redução da incidência e mortalidade relacionada a esta condição.

Este trabalho teve como tema a realização de um estudo epidemiológico retrospectivo das infecções invasivas causadas por *Aspergillus* em pacientes submetidos a transplante de célula-tronco hematopoiética (TCTH) no Hospital de Clínicas (HC), Universidade Federal do Paraná (UFPR). A justificativa para a realização deste trabalho foi a necessidade de se conhecer o perfil epidemiológico local destas infecções fúngicas invasivas englobando fatores de risco do paciente, além dos ambientais e assim, identificar fatores que pudessem servir para o melhor controle destas infecções.

O local escolhido para realização desta pesquisa foi o Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO) do Hospital de Clínicas - UFPR em Curitiba, por se tratar de um serviço de referência para o atendimento deste tipo de paciente, no qual o aparecimento de infecções fúngicas invasivas é um evento que ocorre com relativa frequência.

Devido à importância da ocorrência de aspergilose invasiva nestes pacientes de risco, considerou-se adequado o conhecimento da prevalência destas infecções, tanto em pacientes adultos quanto pediátricos receptores de transplante de célula tronco hematopoiéticas neste hospital.

Ainda, no que diz respeito ao ambiente hospitalar, este estudo procurou possíveis explicações ou correlações entre o aparecimento de casos e as mudanças estruturais, a fim de proporcionar identificação de fatores de risco modificáveis que pudessem auxiliar na prevenção e controle destas infecções.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 IMPORTÂNCIA

A aspergilose invasiva é a maior causa de morbidade e mortalidade em pacientes imunossuprimidos. Recentemente, tem sido foco de atenção por causa do número crescente de sujeitos com esta infecção, além da dificuldade no seu diagnóstico e tratamento (STEVENS *et al.*, 2000). O aumento das infecções por este

fungo está relacionado ao maior número de pacientes de risco para este patógeno oportunista e também à falta de estratégias comprovadamente eficazes em prevenir a doença. Mesmo com os avanços na terapia desta infecção o prognóstico ainda é pobre (PATERSON *et al.*, 2000). O sucesso da terapia depende não somente de um diagnóstico precoce, o que freqüentemente é difícil de estabelecer, mas também, e mais importante, da reversão dos fatores relacionados à imunidade do paciente, como a neutropenia ou o uso de altas doses de terapia imunossupressiva. Outro aspecto importante que deve ser observado é a influência do ambiente no risco de aquisição da doença como já descrito por alguns autores a respeito da contaminação do ar (WALSH; DIXON, 1989), e da água hospitalar (ANAISSE; COSTA, 2001).

## 2.2 O PATÓGENO

O fungo *Aspergillus* é encontrado em solo, água, ar e particularmente em vegetação em decomposição. Em relação à sua classificação taxonômica, pertence ao Reino *Fungi*, Filo *Ascomycota*, Ordem *Eurotiales*, Família *Trichomaceae*, Gênero *Aspergillus* e as espécies de maior relevância são *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*.

O gênero *Aspergillus* foi primeiramente reconhecido em 1729 por um pesquisador na Florença, o qual notou semelhança entre a cabeça esporulada do fungo e o instrumento utilizado para aspergir “água benta”. A identificação do gênero e de espécies patogênicas comuns não é difícil, porém, em se tratando de espécies incomuns, este trabalho acaba sendo laborioso.

As espécies mais comuns causadoras de infecção invasiva incluem primeiramente o *Aspergillus fumigatus*, seguido do *A. flavus*, *A. terreus* e menos comumente, *A. niger* (PATTERSON *et al.*, 2000). As espécies patogênicas são facilmente isoladas em cultura a partir de amostras patológicas e crescem rapidamente (dentro de 24 a 72 horas). Hemoculturas positivas são incomuns e freqüentemente refletem contaminação ao invés de doença invasiva (PERFECT *et al.*, 2001).

*A. fumigatus* é a espécie mais patogênica e também a mais comumente encontrada em infecções invasivas, constituindo mais de 90% dos isolados em algumas séries. Vários fatores parecem contribuir para sua patogenicidade. Além de ser a espécie de crescimento mais rápido, é extremamente termotolerante, ou seja, capaz de crescer a temperaturas de 45°C ou mais, fato que pode inclusive ser usado para identificar esta espécie. Ainda, ele se liga à laminina e ao fibrinogênio de maneira mais eficiente do que as outras espécies, talvez permitindo melhor adesão na via aérea antes da invasão. Seus esporos têm uma capa de proteína hidrofóbica que permitem maior resistência às defesas do hospedeiro e às condições adversas, incluindo tensões de oxigênio tão baixas quanto 0.1%. Outro fator é o pequeno esporo do *A. fumigatus* (3-5 µm), o qual permite uma penetração profunda nos pulmões (DENNING, 1998).

O *A. flavus*, encontrado em vegetação em decomposição ou solo e produtor de uma aflatoxina, é uma espécie relacionada a infecções invasivas de seios da face e pele. O *A. terreus* é um fungo relacionado ao solo e tem sido reportado como agente de infecção invasiva com maior freqüência em pacientes imunossuprimidos

(IWEN *et al.*, 1998). O *A. niger* é encontrado no solo, plantas e até em alimentos, como por exemplo, a pimenta e seu papel em doenças invasivas é menos estabelecido. Esta reduzida patogenicidade pode estar relacionada, em parte, ao fato de seu conídio largo não alcançar rapidamente os tecidos pulmonares profundos (PERFECT *et al.*, 2001).

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES INVASIVAS

A concentração do fungo para produzir uma infecção não é conhecida, mas é observado que hospedeiros com defesa pulmonar normal raramente desenvolvem doença a despeito da exposição rotineira ao fungo (conídios presentes no ar, alimentos como a pimenta, além de outras situações). Em contraste, em pacientes com imunidade alterada, particularmente aqueles com defesa pulmonar reduzida (usuários de corticóide que inibem a atividade dos macrófagos pulmonares) ou naqueles neutropênicos, ocorre uma susceptibilidade aumentada à infecção por este organismo (WALSH; DIXON, 1989).

Em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas, tem sido observado um aumento na incidência de aspergilose invasiva e a epidemiologia desta infecção tem mudado. Nestes pacientes, o risco de aquisição desta infecção parece acompanhar uma curva bimodal, com um pico de incidência ocorrendo precocemente após o transplante (<20 dias) e outro pico ocorrendo após 100 dias do transplante (MARR *et al.*, 2002). Um dos fatores que tem contribuído para a alteração da epidemiologia nesta população de pacientes é o uso de procedimentos não-mieloablativos para realização dos transplantes, o que tem desviado o fator de risco neutropenia para o uso de altas doses de corticóide utilizadas no tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A doença do enxerto contra o hospedeiro aguda ou crônica pode ocorrer em um período relativamente longo após o transplante, o que aumenta dramaticamente o tempo de risco para doença invasiva por *Aspergillus* (WALD *et al.*, 1997).

Surtos de aspergilose invasiva têm sido descritos em pacientes expostos ao *Aspergillus* em associação com construção além de outros riscos ambientais (LEENDERS *et al.*, 1999). Em pacientes severamente imunossuprimidos, aspergilose invasiva também pode ocorrer devido a outras exposições como, por exemplo, inalação de aerossóis de água contaminada, recentemente descrita (ANAISSE; COSTA, 2001). No controle do ar do ambiente, alguns estudos recomendam a utilização de filtros com alta eficiência de filtração (HEPA – *High Efficiency Particulate Air*) para diminuir contaminação ambiental por *Aspergillus*. Porém, uma metanálise publicada recentemente que analisou 16 estudos não conseguiu comprovar a vantagem da utilização do filtro HEPA na prevenção de morte entre pacientes com malignidade hematológica e neutropenia severa em estudos randomizados controlados (ECKMANN; RÜDEN; GASTMEIER, 2006).

## 2.4 PATOGENICIDADE E DEFESA DO HOSPEDEIRO

A via usual de infecção invasiva é através da inalação de conídios do patógeno *Aspergillus* que se depositam diretamente nos pulmões. Embora menos comum, a infecção invasiva pode também ser devida à invasão tecidual, como através de feridas contaminadas ou cateteres. A primeira linha de defesa contra o *Aspergillus* é a limpeza ciliar do microorganismo da via aérea. Além disso, há a limitação da chegada ao alvéolo devido ao tamanho do conídio. Quando este atinge o alvéolo, a maior linha de defesa é o macrófago pulmonar, porém, uma vez que a célula germina, entram em ação os leucócitos polimorfonucleares. Na ausência de efetiva defesa do hospedeiro, seguindo a exposição pulmonar, o conídio inalado germina e dá origem às hifas com subsequente invasão vascular e eventual disseminação da infecção. O período de incubação para a germinação do conídio no tecido pulmonar é variável e pode ir desde dois dias até meses, variando com a espécie. A utilização de hidrocortisona aumenta significativamente a taxa de crescimento do fungo, pois reduz a taxa de morte oxidativa pelos macrófagos, aumentando seu crescimento linear em 30-40% e sua síntese celular em 150%, justificando em parte o papel do corticosteróide como fator de risco para desenvolvimento de aspergilose invasiva (STEVENS *et al.*, 2003). O processo de crescimento da hifa e a invasão tecidual resultam na característica peculiar da aspergilose invasiva que é invasão vascular levando a infarto pulmonar.

## 2.5 FATORES DE RISCO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA ASPERGILOSE INVASIVA

Uma das mais importantes manifestações da aspergilose é a forma pulmonar. A aspergilose pulmonar invasiva (API) raramente se manifesta antes de dez a doze dias de neutropenia profunda, um dos fatores mais importantes para desenvolvimento da infecção. É importante ressaltar que em séries recentes, com aproximadamente o dobro da incidência das séries históricas, menos de um terço dos pacientes submetidos à TCTH estavam neutropênicos no momento do diagnóstico de API, enfatizando o desvio da epidemiologia para outras formas de imunossupressão, como o uso de altas doses de corticosteróides para tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro (MARR *et al.*, 2002). Os sintomas de API incluem tosse seca progressiva, dispnéia, dor pleurítica, febre a despeito de boa cobertura antimicrobiana e infiltrado pulmonar. Os sintomas podem estar reduzidos naqueles pacientes incapazes de manifestar resposta inflamatória devido à neutropenia profunda. Outras manifestações incluem hemoptise, derrame pleural e pneumotórax. Em doenças extensas, um infiltrado nodular difuso pode ser visto na radiografia do tórax. A presença de um halo de atenuação circundando uma lesão nodular (sinal do halo) na tomografia é um achado precoce na API. Tardamente no curso da infecção, esta lesão nodular pode cavar (usualmente em associação temporal com a recuperação dos neutrófilos) formando sinal da crescente de ar, outro achado característico da doença (CAILLOT *et al.*, 1997).

Outra manifestação clínica comum da doença invasiva é a rinosinusite, frequentemente associada à API. Os sintomas incluem febre, tosse, epistaxe,

descarga nasal e cefaléia, podendo ocorrer lesões ulcerativas. Nos pacientes com doença progressiva a infecção pode se espalhar por contigüidade para os seios paranasais, palato, órbita ou cérebro.

O envolvimento cutâneo pode representar disseminação hematogênica ou inoculação local. Clinicamente a lesão se apresenta como uma área de eritema rapidamente progressivo com um centro ulcerado necrótico, lembrando um pioderma gangrenoso.

O acometimento cerebral pode ocorrer e está associado à alta mortalidade. Quase que invariavelmente este envolvimento ocorre por causa de disseminação de um foco remoto, usualmente o pulmão. Ocasionalmente pode ocorrer através de uma extensão de sinusite fúngica. Em pacientes neutropênicos, o aparecimento súbito de parestesia, confusão, alterações de comportamento ou diminuição do nível de consciência deve alertar para o diagnóstico possível de aspergilose cerebral. A incidência deste acometimento é difícil de determinar, pois há dificuldade em confirmar seu diagnóstico. Estima-se que ocorra em 10 a 20% do pacientes com aspergilose invasiva e doença disseminada com imunossupressão persistente (DENNING, 1998).

Em relação à população pediátrica, há escassez de dados. Um estudo retrospectivo publicado previamente que revisou 66 casos pediátricos de aspergilose invasiva documentada entre 1962 a 1996. Nesta amostra, a maioria dos pacientes teve doença localizada (43) e o pulmão foi o órgão mais acometido. (ABBASIS *et al.*, 1999).

## 2.6 DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSE INVASIVA

Infelizmente, ainda existem muitas dificuldades no diagnóstico de aspergilose invasiva e o desenvolvimento de um método apurado e rápido ainda é um desafio.

Inicialmente, uma das dificuldades que se apresenta é o fato do diagnóstico ser feito tardiamente, quando a quantidade de fungo é elevada e a habilidade de se combater a infecção com as drogas antifúngicas é reduzida, tanto que em muitos casos a aspergilose é confirmada somente através de autópsia (BODEY, 1992).

Em segundo lugar, fatores clínicos que são utilizados para o diagnóstico podem variar entre os pacientes. Comumente esta doença ocorre em pacientes neutropênicos, ou naqueles não neutropênicos recebendo altas doses de corticosteróides ou outros agentes imunossupressores. O diagnóstico de aspergilose invasiva deve ser considerado em qualquer paciente com neutropenia profunda ( $<100$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>) e prolongada ( $>12-14$  dias) que se apresenta persistentemente febril apesar da utilização de antibióticos apropriados. Por outro lado, estes sintomas podem estar ausentes naqueles pacientes em uso de corticosteróides e no decorrer da doença pode aparecer hemoptise e dispnéia.

Em se tratando especificamente de aspergilose invasiva, o diagnóstico definitivo vai exigir além da biópsia, uma cultura positiva para *Aspergillus*. Pois, embora a demonstração de hifas invadindo o tecido seja absolutamente específico para infecção fúngica, este dado não nos permite fazer o diagnóstico de aspergilose, pois outros fungos filamentosos têm a mesma aparência que o *Aspergillus* no tecido (*Fusarium spp.*, *Scedosporium apiospermum*, *Acremonium spp.*, *Paecilomyces spp.*

e outros). Por isso, quando a histopatologia revela hifas hialinas e a cultura é negativa ou não está disponível, o único diagnóstico que se pode fazer é de hialohifomicose (uma micose causada por um fungo hialino).

Outro ponto importante que dificulta o diagnóstico é que, para se obter uma amostra tecidual, é necessário lançar mão de métodos invasivos e, na maioria das vezes, o paciente não tem nenhuma condição de ser submetido a um procedimento destes, devido à sua instabilidade ou gravidade.

Recomendações atuais foram publicadas recentemente para o estabelecimento do diagnóstico de infecção fúngica invasiva em pacientes com câncer ou que receberam transplante de células tronco hematopoiéticas, através da publicação de um consenso publicado pela Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer* – EORTC) juntamente com o Grupo de Estudos de Micoses (*Mycosis Study Group* - MSG). Estas recomendações utilizam fatores do hospedeiro, critérios clínicos maiores e menores e critérios microbiológicos para categorizar as infecções em possíveis, prováveis e provadas (ASCIUGLU *et al.*, 2002). Esta classificação proposta foi desenvolvida para facilitar a identificação de grupos razoavelmente homogêneos para estudos clínicos e epidemiológicos, e também para auxiliar no desenho de estudos para avaliação de novos tratamentos ou estratégias de manejo. Em 2008, foi publicada uma revisão deste documento inicial que expandiu a definição de doença provada para qualquer paciente, independente de sua imunidade e manteve a categoria de doença provável e possível apenas para pacientes imunossuprimidos. Ainda, no critério micológico foi incluído o teste indireto de detecção de antígeno da parede celular do *Aspergillus* (galactomanana) no plasma, soro, lavado broncoalveolar ou líquor (DE PAUW, *et al.*, 2008). Apesar desta revisão recente, foi optado por manter a classificação baseada nos critérios do EORTC publicados em 2002, já que toda a coleta e análise de dados foi feita num período anterior a esta publicação.

A pesquisa de galactomanana no soro através de anticorpo monoclonal (ELISA) tem sido utilizada em muitos ensaios clínicos como marcador precoce da infecção invasiva por *Aspergillus*. A galactomanana é um polissacarídeo componente da parede celular do fungo que é liberado durante o crescimento da hifa. O desempenho deste teste de vários fatores, como a quantidade de fungo, a taxa de crescimento do *Aspergillus*, o grau de angioinvasão e a presença ou ausência de anticorpos anti-*Aspergillus*. Em uma metanálise que incluiu 27 estudos e aproximadamente 4000 pacientes, a sensibilidade global do teste de galactomanana foi de 71% e a especificidade foi de 89% para casos provados de aspergilose invasiva. O teste se mostrou mais útil em pacientes com malignidades hematológicas ou naqueles submetidos à TCTH do que naqueles receptores de transplante de órgão sólido (PFEIFFER; FINE; SAFDAR, 2006). A monitorização semanal da antigenemia em pacientes de risco pode facilitar o diagnóstico precoce, sendo que em mais de 2/3 dos pacientes este exame precede os achados radiológicos e microbiológicos em pelo menos uma semana (MAERTENS *et al.*, 2002). Porém, há necessidade de se observar que podem ocorrer exames falso-positivos, variando em alguns estudos de 4 a 10%, mas podendo chegar a 44% principalmente em crianças (MAERTENS *et al.*, 2001). Uma explicação possível para este valor tão elevado pode ser a presença de galactomanana no leite, em comidas ricas em proteína e cereais. Em adultos, testes falso-positivos foram relatados em

pacientes que fizeram uso de beta-lactâmicos, especialmente piperacilina-tazobactam e amoxicilina-clavulanato (ADAM *et al.*, 2004).

Entretanto, este método também tem suas falhas e pode não ser suficientemente sensível ou específico, embora seja largamente utilizado no cenário de pesquisa clínica. De qualquer forma, é importante notar que o padrão ouro para diagnóstico ainda é a demonstração histológica da invasão tecidual causada pelo fungo em conjunto com a identificação pela cultura.

A tomografia pode revelar o sinal do halo que aparece precocemente na doença invasiva pulmonar particularmente em pacientes neutropênicos e receptores de transplante de medula óssea auxiliando no diagnóstico e determinando o início precoce de terapia antifúngica apropriada (GREENE, 2005).

## 2.7 TERAPIA

Freqüentemente os médicos deparam-se na prática clínica com doenças sugestivas, mas ainda não comprovadas de infecção invasiva por *Aspergillus* e o início imediato de um tratamento antifúngico acaba sendo necessário, particularmente naqueles pacientes mais imunocomprometidos. As investigações para confirmação ou não da doença devem continuar a despeito do início de uma terapia empírica. A duração ideal de um tratamento não está bem definida e depende principalmente da extensão da doença invasiva, das condições da doença de base, além do estado imunológico do paciente. Uma recomendação razoável é a continuidade da terapia ser guiada pela resposta clínica que inclui melhora de sinais e sintomas, melhora das anormalidades radiológicas e negativação das culturas quando disponíveis (STEVENS *et al.*, 2000). Fundamentalmente, a resposta ao tratamento está intimamente relacionada aos fatores do hospedeiro, especialmente com a resolução da neutropenia em quantidade e funcionalidade, à diminuição da imunossupressão, além da pega do enxerto transplantado. (BOWDEN *et al.*, 2002).

Em relação às drogas utilizadas, por muito tempo a Anfotericina B incluindo suas formulações lipídicas, foi considerada padrão ouro para tratamento da aspergilose invasiva (DENNING, D.W. STEVENS, D.A, 1990). Em pacientes bem caracterizados a resposta global era relatada como 37% (14% a 83%). Porém, recentemente um estudo comparativo entre Anfotericina B e Voriconazol foi publicado mostrando uma eficácia superior do deste triazólico em relação à Anfotericina B no tratamento da AI (HERBRECHT *et al.*, 2002). Desde então, esta droga tem sido indicada como terapia primária preferencial para manejo desta condição e tem apresentado bons resultados (UPTON, *et al.* 2007).

Ainda, como manejo complementar a terapia antifúngica, em alguns casos está indicada a remoção cirúrgica do foco infeccioso, especialmente em se tratando de sinusite fúngica. Outros fatores adjuvantes como transfusão de granulócitos, fator estimulante do crescimento de granulócitos também podem ser utilizados.

### 3 METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Curitiba, constituído por 15 leitos de internação.

#### 2.1 CLASSIFICAÇÃO DO TIPO DE PESQUISA

Esta pesquisa é classificada como uma pesquisa aplicada, pois os resultados podem ser utilizados como ferramenta na prática clínica de atendimento aos pacientes. Também, é uma pesquisa de campo, pois estudou os pacientes imunossuprimidos submetidos a transplante de células tronco-hematopoiéticas do Hospital de Clínicas e que desenvolveram aspergilose invasiva. Ainda, esta pesquisa, quanto aos seus dados, pode ser classificada como uma pesquisa qualitativa e quantitativa, pois além de apresentar dados de presença ou não de fatores risco entre outros, também apresenta concomitantemente dados quantitativos de prevalência e mortalidade. Quanto aos procedimentos utilizados, esta pesquisa tem um delineamento do tipo estudo de casos, pois avaliou os casos de pacientes que tiveram aspergilose invasiva documentada.

Quanto aos eixos do delineamento desta pesquisa, o eixo de montagem é transversal, pois os fatores em estudo e o desfecho clínico são analisados simultaneamente; o eixo de controle é descritivo ou também chamado de não-controlado, pois estudou apenas pacientes com a aspergilose invasiva; o eixo de intervenção é observacional, pois analisou os fatores em estudo sem promover nenhuma intervenção; o eixo de unidade é individual, pois todos os pacientes foram estudados separadamente e o eixo temporal é retrospectivo, pois estudou os casos a partir de janeiro de 1996 até outubro de 2006.

#### 3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA DE PESQUISA

A população deste estudo compreendeu o universo de pacientes atendidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas. Para a amostra, foram selecionados pacientes que desenvolveram aspergilose invasiva provada ou provável no intervalo compreendido entre Janeiro de 1996 e Outubro de 2006.

#### 3.3 FASES NO DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA

O desenvolvimento desta pesquisa compreendeu algumas fases que estão listadas a seguir:



### 3.3.1 PRÉ - SELEÇÃO DE CASOS

Nesta fase foi feita uma busca no livro de registros de exames realizados no Laboratório de Micologia do HC-UFPR, especificamente de pacientes atendidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea, no período compreendido entre Janeiro de 1996 e Outubro de 2006. Neste momento, todos os pacientes que apresentavam alguma cultura ou exame direto positivo para *Aspergillus* de qualquer material foram pré-selecionados para a revisão de prontuário.

### 3.3.2 SELEÇÃO DE CASOS:

Para a seleção de casos, foram revisados os prontuários de todos os pré-selecionados a fim de se obter dados que pudessem estabelecer um diagnóstico provado ou provável de aspergilose invasiva, de acordo com os critérios do EORTC/MSG, 2002. Apenas aqueles pacientes que tinham pelo menos um sítio com doença provável ou provada foram considerados para análise. Aqueles pacientes que apresentavam apenas sítios possíveis de infecção foram excluídos.

## 3.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados obtidos da revisão de prontuários desta pesquisa, foi utilizada uma ficha clínica própria elaborada com a finalidade de documentar de forma sistemática os dados analisados neste estudo (APÊNDICE 1). Para facilitar a coleta, os dados foram captados apenas de forma eletrônica no programa Access (*Microsoft*). Foram coletados dados referentes a aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos e radiológicos. Para a classificação da aspergilose invasiva foi utilizada como referência a proposta do EORTC/MSG (ASCIUGLU *et al.*, 2002), adaptado para a infecção em questão, conforme APÊNDICE 2.

Para a coleta de dados referente às alterações estruturais ou eventos que pudessem interferir na quantidade de *Aspergillus* no ar, foi acessado o banco de dados do Serviço de Engenharia e Manutenção, e também da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas, com a intenção da recuperação histórica das informações relevantes. Estas informações foram tabeladas com os seus respectivos períodos de acontecimento, as quais incluíram qualquer tipo de alteração estrutural na unidade além da limpeza do sistema de ar condicionado. O STMO e o Serviço de Engenharia e Manutenção foram questionados quanto à presença do filtro HEPA no período estudado, porém não foi possível obter uma informação confiável a este respeito. Foi observado que durante alguns meses não bem documentados ocorreram falhas neste sistema de filtragem, e por essa razão, este dado não foi incluído no estudo.

### 3.5 DEFINIÇÕES UTILIZADAS

Os sites da infecção foram classificados como pulmonar, sinusal, cutâneo e cerebral. Pacientes que tinham mais de um sítio acometido sem evidência de disseminação por contigüidade foram considerados como portadores de forma disseminada da doença. O dia do diagnóstico da AI foi considerado como o dia em que foi realizado o primeiro exame diagnóstico. O primeiro dia de doença foi considerado como o dia do aparecimento do primeiro sintoma relacionado à AI. Morte devido à aspergilose foi considerada quando existia evidência clínica de que a infecção era a causa imediata do óbito. Os dados demográficos incluíram sexo, idade, e doença de base. O grupo pediátrico incluiu pacientes com menos de 18 anos. Terapia antifúngica primária foi definida como uma terapia antifúngica sistêmica com atividade anti-*Aspergillus* administrada no mínimo por 03 dias consecutivos, prescrita empiricamente ou terapeuticamente. Neutropenia foi definida como pelo menos 02 dias de contagem de neutrófilos menor do que  $500 \text{ cels/mm}^3$ . Para o uso de corticosteróide foi considerado qualquer paciente que tivesse usado por 03 ou mais semanas antes do transplante e que continuaram usando durante o tratamento de AI.

### 3.6 FERRAMENTAS ESTATÍSTICAS

Foi utilizado um modelo de regressão logística para analisar a relação entre a ocorrência de casos e os fatores ambientais. Para verificar diferenças nas manifestações clínicas entre o grupo pediátrico e adulto foi utilizado um teste exato de Fisher. A fim de verificar diferenças entre as apresentações radiológicas entre os dois grupos foi aplicado um teste Qui-Quadrado com correção de Yates. Para analisar a sobrevida geral foi utilizada uma curva de Kaplan-Meyer. Para analisar os fatores associados à sobrevida foi aplicada uma análise múltipla baseada no modelo de Cox.

## 4 RESULTADOS

### 2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Duzentos e vinte e quatro pacientes com cultura ou exame direto positivo para algum fungo filamentoso no teste microbiológico foram selecionados inicialmente, sendo que 61 pacientes tinham um exame positivo para *Aspergillus*. Desses, 37 foram excluídos por falta de evidência de doença invasiva provável ou provada e 24 pacientes com pelo menos um sítio com esta classificação foram selecionados para análise.

Entre Janeiro de 1996 e Outubro de 2006 ocorreram em média 2,2 casos por ano ou 3,0 casos por 100 TCTH realizados na Unidade de Transplante de Medula Óssea, considerando o método para seleção de casos descrita acima (FIGURA 1).

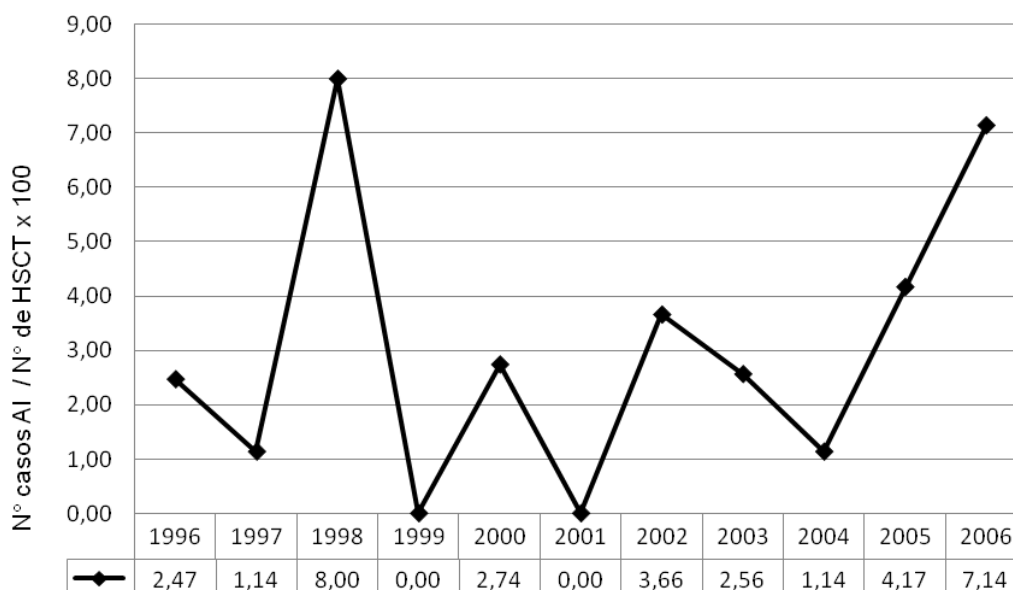


FIGURA 1 - OCORRÊNCIA DE CASOS DE AI RELACIONADOS À TCTH REALIZADOS POR ANO NO STMO

FONTE: O autor (2008)

As variações anuais que ocorreram em relação ao número de casos ocorridos (TABELA 1) puderam ser relacionadas às alterações estruturais na Unidade de Transplante de Medula Óssea através de um modelo de regressão logística ( $p=0.034$ , RR 2.47).

TABELA 1 – EVENTOS DE RISCO E OCORRÊNCIA DE CASOS DE AI NA UNIDADE DE TMO

Ano	Evento	N °Casos
1996	Nenhum	02
1997	Nenhum	01
1998	Limpeza e manutenção do Ar Condicionado (Jun/98 a Jul/98)	06
1999	Nenhum	00
2000	Nenhum	02
2001	Nenhum	00
2002	Nenhum	03
2003	Construção do 17° andar (Jul/03 a Nov/03)	02
2004	Substituição do sistema de Ar Condicionado (Ago/04 a Dez/04)	01
2005	Reforma da Unidade Pediátrica (Dez/05 a Dez/06)	03
2006	Reforma da Ala B (Jul/06-out/06) e Reforma da Unidade Pediátrica (Dez /05 a Dez/06)	04

Jun= Junho; Jul = Julho; Ago = Agosto; Nov = Novembro Dez = Dezembro.

FONTE: O autor (2008)

### 2.3 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Cinqüenta por cento (12) dos pacientes tinham menos de dezoito anos (média = 7) e 50% tinham mais de 18 anos (média = 34). As doenças de base mais comumente observadas foram: Anemia aplástica 45,8% (11), Leucemia Mielóide Crônica 16,6% (4) Leucemia Mielóide Aguda 8,3% (2), como identificado na TABELA 2.

TABELA 2 - FREQUÊNCIA DAS DOENÇAS DE BASE ENCONTRADAS NOS PACIENTES RECEPTORES DE TCTH QUE DESENVOLVERAM AI.

Doença basal	Número de casos	Percentual
Anemia Aplástica	11	45,83
Leucemia Mielóide Crônica	4	16,67
Leucemia Mielóide Aguda	2	8,33
Leucemia Bifenotípica	1	4,17
Leucemia Linfocítica Aguda	1	4,17
Mielodisplasia	1	4,17
Linfoma Não-Hodgkin	1	4,17
Anemia de Fanconi	2	8,33
Wiscott Aldrich	1	4,17

FONTE: O autor (2008)

### 2.4 ASPECTOS CLÍNICOS

A respeito dos aspectos clínicos, 12 casos (50%) foram classificados como provados e 12 casos (50%) como prováveis, baseando-se nos critérios do EORTC/MSG (ASCIUGLU *et al.*, 2002). Setenta e nove por cento dos pacientes (19) tiveram pelo menos uma evidência de acometimento pulmonar (01 provado, 12 prováveis e 06 possíveis). Sobre os outros sítios, 37,5% (9) tinham sinais de envolvimento sinusal (03 provados, 03 prováveis e 03 possíveis), 33,3% (8) cerebral (02 provados e 06 possíveis), 29,7% (7) cutâneo (05 provados e 02 possíveis) e 4,17% (1) renal (Tabela 2). Sobre este caso renal, o paciente apresentava apenas hematúria como sintoma e através de um exame de ultrassom abdominal foi possível observar lesões renais compatíveis com infarto, cuja cultura da biópsia foi positiva para *Aspergillus fumigatus*.

Cinqüenta por cento dos pacientes tinham evidência documentada de dois ou mais sítios não contíguos e foram classificados como doença disseminada.

TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DE 24 PACIENTES RECEPTORES DE TCTH ALOGÊNICO QUE DESENVOLVERAM AI.

NP	Idade	Sexo	DB	Fonte	Espécie	Sítio envolvido
1	1	M	LMA	CU	<i>A. niger</i>	Sinusal <sup>2</sup>
2	2	M	WA	CU	<i>Aspergillus sp.</i>	Sinusal <sup>2</sup>
3	6	F	AA	MO	<i>A. fumigattus</i>	Sinusal <sup>1</sup> Cerebral <sup>3</sup>
4	6	M	AF	CU	<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
5	7	M	LLA	CU	<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
6	7	M	AA	MO	<i>A. flavus</i>	Pulmonar <sup>1</sup> Cerebral <sup>3</sup>
7	8	M	AA	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
8	9	M	AA	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Cerebral <sup>3</sup> Pulmonar <sup>2</sup> Sinusal <sup>3</sup>
9	11	F	AA	CU	<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
10	14	M	AF	CU	<i>A. fumigattus</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
11	15	f	AA	MO	<i>A. fumigattus</i>	Pulmonar <sup>2</sup> Sinusal <sup>3</sup> Cerebral <sup>3</sup>
12	15	M	LMC	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Sinusal <sup>1</sup> Pulmonar <sup>3</sup>
13	19	M	AA	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Sinusal <sup>1</sup> Cutâneo <sup>3</sup>
14	20	F	AA	MO	<i>A. fumigattus</i>	Cutâneo <sup>1</sup> Pulmonar <sup>3</sup>
15	24	F	AA	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
16	32	F	LMA	MO	<i>A. niger</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
17	33	M	AA	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Cerebral <sup>1</sup> Pulmonar <sup>2</sup> Sinusal <sup>2</sup> Cutâneo <sup>3</sup>
18	33	M	LB	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmonar <sup>2</sup>
19	35	M	LMC	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Cutâneo <sup>1</sup> Cerebral <sup>3</sup> Pulmonar <sup>3</sup>
20	37	M	MD	MO	<i>A. fumigattus</i>	Cutâneo <sup>1</sup> Pulmonar <sup>3</sup>
21	38	F	LNH	CU	<i>A. fumigattus</i>	Cutâneo <sup>1</sup> Cerebral <sup>3</sup> Pulmonar <sup>3</sup> Sinusal <sup>3</sup>
22	38	M	LMC	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Pulmonar <sup>2</sup> Sinusal <sup>3</sup>
23	40	M	AA	MO	<i>Aspergillus sp.</i>	Pele <sup>1</sup> Pulmonar <sup>3</sup>
24	42	M	LMC	MO	<i>A. fumigattus</i>	Renal <sup>1</sup>

NP: Número do paciente; DB: Doença de Base; M: Masculino; F: Feminino; LMA: Leucemia Mielóide Aguda; LMC: Leucemia Mielóide Crônica; LLA: Leucemia Linfóide Aguda; AA: Anemia Aplástica; AF: Anemia de Fanconi; MD: Mielodisplasia; LB: Leucemia Bifenotípica; WA: Wiscott Aldrich; LNH: Linfoma Não-Hodgkin; MO: Medula Óssea; CU: Cordão Umbilical; 1: doença provada; 2: doença provável; 3: doença possível.

FONTE: O autor (2008)

O tempo médio entre a primeira manifestação clínica e a confirmação diagnóstica foi de 14 dias (DP 17,4).

Quando os pacientes foram analisados separadamente entre adultos e pediátricos (TABELA 3) não houve diferença relacionada às manifestações clínicas, exceto em relação à pele, cujo envolvimento foi mais freqüente no grupo adulto ( $p=0.01$ ) pelo teste do Qui-quadrado.

TABELA 4 - FREQUÊNCIA DO ENVOLVIMENTO DE QUALQUER SÍTIO EM PACIENTES ADULTOS E PEDIÁTRICOS COM AI.

Envolvimento	Pediátrico N = 12	Adulto N= 12
Sinusal	05 (41.7%)	04 (33.3%)
Pulmonar	09 (79%)	10 (83.3%)
Cutâneo	00	07 (58%)
Cerebral	03 (25%)	07 (33.3%)

FONTE: O autor (2008)

## 2.5 FATORES DE RISCO

Todos os pacientes receberam transplante alogênico. A fonte foi medula óssea em 70,8 % dos casos e cordão umbilical em 29.2% (Tabela 2).

Sobre outros fatores de risco, a maioria dos pacientes (87,5%) apresentava neutropenia no momento do diagnóstico ou tinham apresentado neutropenia profunda ( $<100$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$  por mais de 10 dias) nos últimos 60 dias. Entre os pacientes que estavam neutropênicos no momento do diagnóstico (15), 88% tinha contagem de neutrófilos  $<100/\text{mm}^3$ . Três pacientes não apresentavam neutropenia como fator de risco, porém nestes casos a doença do enxerto contra o hospedeiro ou uso prolongado de corticóide estava presente.

## 2.6 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E RADIOLÓGICOS

Cinquenta e nove por cento dos pacientes não tiveram a espécie identificada, 29% eram *A. fumigattus* (7), 8% *A. niger* (2) e 4% *A. flavus* (1) como ilustrado na FIGURA 2.

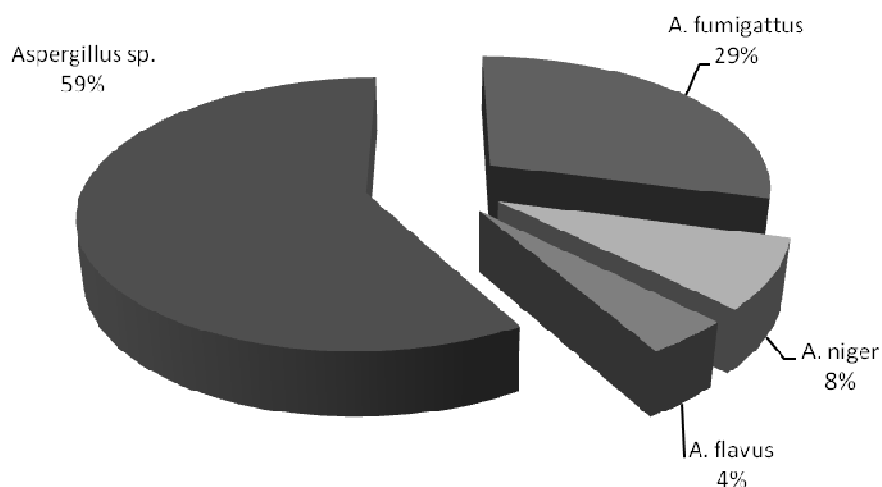


FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES DE *ASPERGILLUS* ENTRE 24 CASOS DE AI.

FONTE: O autor (2008)

Sobre os achados radiológicos (TABELA 5), nódulos com ou sem sinal do halo foram as apresentações mais comuns. Especificamente o sinal do halo foi identificado em 04 dos 16 pacientes (25%) com acometimento pulmonar que realizaram tomografia computadorizada do Tórax. Sobre estes achados, quando analisado o grupo pediátrico, não foi possível notar nenhuma diferença estatisticamente significativa quando aplicado o teste Qui-quadrado com correção de Yates ( $p=0.63$ ).

TABELA 5 - ACHADOS RADIOLÓGICOS EM PACIENTES COM API.

Apresentação	Pediátrico N= 9	Adulto N= 7
Nódulo com sinal do halo	3 (33.3%)	4 (57.1%)
Nódulo sem sinal do halo	2 (22.2%)	2 (28.6%)
Pneumotórax	1 (11.1%)	0.0
Infiltrado inespecífico	3 (33.3%)	1 (14.3%)

## 2.7 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

No momento da primeira manifestação da doença invasiva 95,8% (23) dos pacientes estavam usando alguma terapia antifúngica, a maioria fluconazol profilático (65,2%) O tratamento para doença fúngica invasiva foi iniciado em média 4,6 dias após a primeira manifestação clínica (DP 5,9). Sobre a escolha da terapia primária, 91,6% dos pacientes receberam Anfotericina B deoxicolato (22), porém 37,5% destes pacientes necessitaram trocar esta escolha inicial devido à nefrotoxicidade (55,6%) ou falência e (33%). Cinco pacientes (55,6%) daqueles com doença sinusal (09) necessitaram terapia cirúrgica complementar.

## 2.8 ASPECTOS DE SOBREVIDA E PROGNÓSTICO

Aproximadamente 70% dos pacientes morreram devido à infecção fúngica invasiva até 30 dias do diagnóstico e 83, 3% até 60 dias do diagnóstico como demonstrado pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meier (Figura 3).

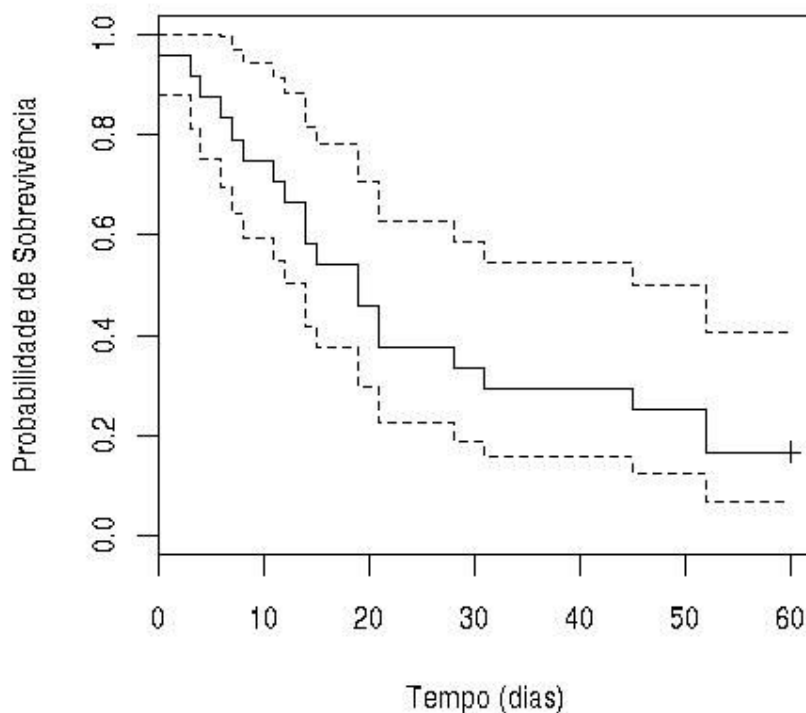


FIGURA 3 - CURVA DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEYER

Houve uma tendência da contribuição de alguns fatores na taxa de mortalidade quando aplicado análise múltipla no modelo de Cox (Tabela 4). Pacientes que usaram corticosteróides nas últimas três semanas e continuaram usando durante o tratamento de AI ( $p=0.49$ ), neutropenia ( $<100 \text{ cels/mm}^3$ ) no diagnóstico, pacientes que necessitaram trocar a terapia inicial por causa de toxicidade do primeiro regime iniciado e doença disseminada.



TABELA 6 - ANÁLISE MÚLTIPLA USANDO O MODELO DE COX PARA FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO EVENTO MORTE.

Variável	RR	valor de p
Adulto	0.45	0.40
Doença disseminada	2.72	0.16
Neutrófilos <100 cels/mm <sup>3</sup>	4.96	0.11
Necessidade de troca da TAF	4.27	0.16
CTC > 3 semanas e continuou usando	1.93	0.49

CTC: corticóide; TAF: Terapia Anti-Fúngica

FONTE: O autor (2008)

## 5 DISCUSSÃO

Um aumento substancial no número de pacientes sob risco de desenvolver AI nos últimos 20 anos tem sido observado, especialmente em receptores de transplante de célula tronco hematopoiética. Esta condição parece ser um grande fator para a mortalidade destes pacientes. A incidência de AI varia sobremaneira de centro para centro e dentro destes centros, a doença costuma ocorrer esporadicamente (DENNING, 1998; MARR *et al.*, 2002)

Estudos anteriores relacionados a AI são principalmente focados em aspectos clínicos e terapêuticos (PATTERSON, 2002; UPTON *et al.*, 2007), e menos publicações são encontradas à respeito da prevalência local desta doença, assim como estudos sobre a contribuição de fatores ambientais para o desenvolvimento desta infecção, exceto em episódios de surtos (WALSH; DIXON, 1989).

Esta pesquisa documentou um número de ocorrência de 2,2 casos de AI provada ou provável por ano ou 3,0 casos por 100 transplantes realizados em uma Unidade de Transplante de Medula Óssea de 15 leitos que realiza em média 70 procedimentos por ano.

Um modelo de regressão logística estabeleceu uma relação estatisticamente significativa entre as alterações estruturais que ocorreram na Unidade de Transplante de Medula Óssea e a ocorrência de casos de AI ( $p=0.034$ , RR 2,47). É bem conhecido que medidas de controle ambientais são importantes para prevenir um surto de aspergilose invasiva nosocomial, especialmente porque o cenário desta situação ocorre em pacientes granulocitopênicos devido a uma infecção respiratória provinda de uma fonte de ar contaminada, associada à construção no hospital ou sistema de ar contaminado (WALSH; DIXON, 1989).

Sobre a influência dos filtros de partículas de alta eficiência (HEPA - *High-Efficiency Particulate Air*) nas infecções fúngicas em pacientes imunossuprimidos, uma revisão sistemática publicada em 2006 não observou vantagens da utilização dos filtros HEPA na prevenção de morte entre pacientes com malignidades hematológicas com neutropenia severa em estudos randomizados controlados (ECKMANN *et al.*, 2006). De acordo com este autor, a colocação de filtro em áreas protegidas com pacientes transplantados parece ser benéfica, mas nenhuma conclusão definitiva pode ser tirada dos dados disponíveis até o momento. Na Unidade de Transplante de Medula Óssea deste presente estudo, existe filtro HEPA,

porém em alguns períodos não muito bem conhecidos durante a análise deste estudo, este sistema esteve em manutenção e por esta razão este dado não pôde ser analisado.

Devido ao fato do conídio do fungo *Aspergillus* ser tipicamente provindo do ar, o sítio mais comumente acometido pela AI em imunocomprometidos é o pulmão. De acordo com uma revisão previamente publicada (DENNING, 1998), os pulmões são usualmente o sítio mais afetado em pacientes receptores de TCTH (80-90%). Outros sítios envolvidos são os seios da face (5-10%) e o sistema nervoso central (5-20%). Portanto, como esperado, a maioria dos nossos pacientes apresentou algum acometimento pulmonar (80%) ou sinusal (37%). Em relação aos outros sítios, o sistema nervoso central esteve acometido em 33% de acordo com a literatura. Já o envolvimento cutâneo foi observado em 29% de nossos pacientes (7/24), todos adultos. Este achado foi a única diferença na manifestação clínica entre os grupos pediátrico e adulto ( $p=0.01$ ). Em um estudo publicado previamente, 20% (13/66) das crianças com câncer (maioria malignidade hematológica) e com aspergilose invasiva documentada, tiveram envolvimento cutâneo. O autor justificou que os antebraços são mais usados comumente em crianças para estabilizar as punções venosas, e isto poderia explicar o envolvimento da pele (ABBASI *et al.*, 1999). A lesão poderia se desenvolver de uma inoculação direta do fungo provinda do ambiente como resultante de um trauma, ou localização de espécies de *Aspergillus* em áreas de estase durante uma fungemia. Em nosso estudo, não foi identificado nenhum mecanismo de trauma nos casos de infecção cutânea e não foi observada também disseminação cutânea no grupo pediátrico provavelmente pelo pequeno número da amostra.

Sobre os achados radiológicos na apresentação pulmonar, em nossa série, nódulos com ou sem o sinal do halo na tomografia foi o achado mais comum. De acordo com um estudo recentemente publicado (GREENE *et al.*, 2005) os macronódulos são o achado mais comum e um ou mais estão presentes em mais de 90% dos pacientes. Por outro lado, os macronódulos exibindo sinal do halo são identificados em quase dois terços dos pacientes com diagnóstico confirmado de aspergilose pulmonar invasiva. Ainda, as consolidações ocorrem em aproximadamente um quarto e sinal do ar crescente em um décimo dos pacientes. É bem sabido que o sinal do halo consiste em um nódulo opaco circundado por uma área em vidro fosco e é largamente utilizado como um indicador importante de API em pacientes que estão sob alto risco de adquirir esta infecção (GREENE *et al.*, 2005). Em nosso estudo, o sinal do halo pôde ser identificado em 25% dos pacientes com API que realizaram tomografia (4/16). Outro autor, numa revisão de 12 casos pôde identificar o sinal do halo (nódulos circundados por vidro-fosco) em 41% (5/12), e distribuição assimétrica e bilateral como padrão dominante em 66% (GASPARETTO *et al.*, 2007). Quando analisados separadamente os grupos pediátrico e adulto, não foi possível observar nenhuma diferença estatisticamente significativa ( $p=0.63$ ), quando aplicado o teste Qui-quadrado com correção de Yates.

*Aspergillus fumigatus* foi a espécie mais comumente identificada e este fato está intimamente relacionado ao acometimento mais freqüente do trato respiratório. Diferente de outras espécies, ele tem algumas características que podem contribuir para a sua patogenicidade, como o tamanho do seu conídio (3-5 $\mu$ ), o que permite sua penetração na via aérea inferior. Também, de todas as espécies patogênicas. *A. fumigatus* em particular, liga-se à laminina e fibrinogênio de maneira eficiente e até

melhor que as outras espécies, presumidamente permitindo maior adesão na via aérea antes da invasão (ABBASI *et al.*, 1999; TRONCHIN *et al.*, 1993).

A respeito do tratamento, por muitos anos a Anfotericina B foi a única escolha para o tratamento da AI, mas desde 2002, o Voriconazol tornou-se a terapia de primeira linha para esta condição (HERBRECHT *et al.*, 2002). Apesar deste fato, por razões econômicas, a Anfotericina convencional foi o antifúngico mais frequentemente prescrito nesta amostra e teve que ser descontinuado em quase 40% dos pacientes por causa de toxicidade ou falência. Uma revisão recente de aproximadamente 400 casos recentemente publicada, encontrou o Voriconazol como fator independente associado à redução de risco de mortalidade relacionada a AI, em um modelo restrito à pacientes que não tinham um prejuízo severo da doença de base (UPTON *et al.*, 2007). Em nossa amostra, por causa da pequena proporção de pacientes que iniciaram Voriconazol como tratamento de primeira linha, não foi possível realizar esta análise.

Sem dúvida, uma taxa de mortalidade de 83% encontrada em nossa análise, devida principalmente a AI na avaliação de 60 dias após o diagnóstico, é extremamente alta. Muitos fatores podem estar implicados neste pobre prognóstico. Por exemplo, este tipo de paciente tem um comprometimento imune significativo incluindo desde a doença de base até terapias citotóxicas prévias, regimes de condicionamento e profilaxia de DECH. Ainda, o diagnóstico de AI é frequentemente feito tardiamente durante o curso da infecção quando a carga fúngica é alta e o tratamento antifúngico menos provável de ser eficaz. Por esta razão, muitas variáveis foram pesquisadas neste nosso grupo de pacientes tentando-se estabelecer alguns fatores prognósticos, porém por causa do pequeno número de pacientes nesta amostra, não foi possível definir significância estatística entre os fatores avaliados. O que foi possível observar foi que alguns fatores como o uso de corticosteróides nas últimas três semanas antes do diagnóstico e sua manutenção durante o tratamento de AI, neutropenia  $<100$  cels/mm<sup>3</sup> no diagnóstico, pacientes que necessitaram trocar a terapia antifúngica por causa de toxicidade do regime de primeira linha e doença disseminada tiveram uma tendência a contribuir com um pior prognóstico. Alguns autores demonstraram que disparidade no HLA, níveis elevados de creatinina e bilirrubina, tratamento com corticosteróides na dose de 2mg/kg por dia e AI tardia e disseminada elevada são fatores de risco independentes associados à maior mortalidade atribuível (UPTON *et al.*, 2007). É claro que os níveis de creatinina e bilirrubina estão intimamente relacionados às complicações que este tipo de paciente pode apresentar como DECH ou falência renal devido à toxicidade medicamentosa por exemplo. Nós não avaliamos estes parâmetros neste estudo, mas incluímos condições associadas que poderiam contribuir para o evento morte.

Concluindo, é importante estar atento aos fatores locais em uma unidade de transplante de medula óssea que podem ser controlados com a intenção de se prevenir AI. Além disso, os profissionais médicos devem prestar atenção aos fatores de risco do paciente que propiciam desenvolvimento de AI e devem tentar reduzi-los ou se possível eliminá-los com o mesmo objetivo. Porém, uma vez instalada a infecção, medidas diagnósticas e terapêuticas apropriadas devem ser tomadas o quanto antes a fim de prevenir a alta mortalidade relacionada com esta condição.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASI, S., SHENNEP, J.L., HUGHES, W.T. *et al.* Aspergillosis in Children with Cancer: A 34-Year Experience. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 29, p.1210-1219, 1999.

ADAM, O., AUPERIN, A., WILQUIN, F. *et al.* Treatment with piperacillin–tazobactam and false-positive *Aspergillus galactomannan* antigen test results for patients with hematological malignancies. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 38, p. 917–20, 2004.

ANAISSE, E.J., COSTA, S.F. Nosocomial Aspergillosis is Waterborne. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 33, p.1546-1548, 2001.

ASCIIOGLU, S., REX, J.H., PAUW, B. *et al.* Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 34, p. 7-14, 2002.

BODEY, G., BUELTMANN, B., DUGUID, W., *et al.* Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [S.I.], v. 11, p. 99-109, 1992.

BOWDEN, R., CHANDRASEKAR, P., WHITE, M.H. *et al.* A Double-blind, Randomized, Controlled Trial of Anphoterincin B colloidal Dispersion versus Anphoterincin B for tTreatment of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 35, p. 359-366, 2002.

CAILLOT, D., CASANOVAS, O., BERNARD, A., *et al.* Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. **Journal of Clinical Oncology**, [S.I.], v.15, p.139-147, 1997.

DENNING, D.W. STEVENS, D.A. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. **Rev Infect Dis**; [S.I.], v. 12, p.1147–20, 1990.

DENNING, D. W. Invasive Aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 26, p. 781-803, 1998.

DE PAUW, B., WALSH, T.J., DONNELLY, J.P. *et al.* Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v.46, p. 1813–21, 2008.

ECKMANNS, T., RUDEN, H., GASTMEIER, P. The Influence of High-Efficiency Particulate Air Filtration on Mortality and Fungal Infection among Highly Immunosuppressed Patients: A Systematic Review. **Journal of Infectious Diseases**, [S.I.], v. 193, p. 1408–18, 2006.

GASPARETTO, E.L., SOUZA, C.A., TAZONIERO, P.T. *et al.* Angioinvasive pulmonary aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation: clinical and high-resolution computed tomography findings in 12 cases. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Bahia, v. 11, p. 110-3, 2007.

GREENE, R. The Radiological Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. **Medical Micrology**, [S.I.], v. 43, p. S147-S154, 2005.

HERBRECHT, R., DENNING, D.W., PATTERSON, T.F., *et al.* Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy for Invasive Aspergillosis. **New England Journal of Medicine**, [S.I.], v. 347, p. 408-415, 2002.

IWEN, P.C., RUPP, M.E., LANGNAS, A.N. *et al.* Invasive Pulmonary Aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: 12-year experience and review of literature. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 26, p. 1092-1097, 1998.

LEENDERS, A., VAN BELKUM, A., BEHRENDT, M., *et al.* Density and molecular epidemiology in *Aspergillus* in air and relationship to outbreaks of *Aspergillus* infection. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.I.], v. 37, p.1752-1757, 1999.

MAERTENS, J., VERHAEGEN, J., LAGROU, K. *et al.* Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. **Blood**, [S.I.], v. 97, p. 1604–10, 2001.

MAERTENS, J., VAN ELDERE, J., VERHAEGEN, J. *et al.* Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. **Journal of Infectious Diseases**, [S.I.], v. 186, p. 1297–306, 2002.

MARR, K.A., CARTER, R.A., BOECKH, M. *et al.* Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. **Blood**, [S.I.], v. 100, p. 358–66, 2002.

MARR K.A., Carter R.A., Crippa F., Wald A., Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 34, p. 909–17, 2002.

PATTERSON, T.F., KIRKPATRICK, W.R., WHITE, M. *et al.* Invasive Aspergillosis. Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes. I3 Apergillus stydy group. **Medicine**, Baltimore, v. 79 (4), p. 250- 60, 2000.

PERFECT JR, COX GM, LEE JY, *et al.* The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital-based survey of Aspergillosis. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 33, p.1824:1833, 2001.

PFEIFFER, C.D., FINE, J.P., SAFDAR, N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 42, p.1417–727, 2006.

STEVENS, D. A., KAN, V.L., JUDSON, M.A. *et al.* Practice Guidelines for Diseases Caused by *Aspergillus*. **Clinical Infectious Diseases**, Baltimore, v. 30, p. 696-709, 2000.

STEVENS DA, MOSS RB, KURUP VP, *et al.* Allegic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conferencce. **Clinical Infectious Diseases**, 37 (Supl 3):S225-S264, 2003.

TRONCHIN G., BOUCHARA J.P., LARCHER G. *et al.* Interaction between *Aspergillus fumigatus* and basement membrane laminin: binding and substrate degradation. **Biology of the Cell** , [S.I.], v. 77, p. 201–8, 1993.

UPTON A., KIRBY K.A., CARPENTER P. *et al.* Invasive Aspergillosis following Hematopoietic Cell Transplantation: Outcomes and Prognostic Factors Associated with Mortality. **Clinical Infectious Diseases**, **Baltimore**, v. 44, p. 531–40, 2007.

WALD, A., LEISENRING, W., VAN BURIK, J.A. *et al.* Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. **Journal of Infectious Diseases**, [S.I.], v. 175, p. 1459-1466, 1997.

WALSH, T.J., Dixon, D.M. Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. **European Journal of Epidemiology**, [S.I.], v. 5, p. 131-42, 1989.

## 7 APÊNDICES

### 7.1 APÊNDICE 1: FICHA CLÍNICA PARA COLETA DE DADOS

#### ASPERGILOSE INVASIVA EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

FICHA NÚMERO: \_\_\_\_\_ DATA DA REVISÃO: \_\_\_\_\_

NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

RG HC \_\_\_\_\_ RG NO TMO (se aplicável) \_\_\_\_\_

DATA DO NASCIMENTO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IDADE \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_ 1. Masculino 2. Feminino DATA DO INTERNAMENTO: \_\_\_\_\_

DOENÇA DE BASE \_\_\_\_\_

1. LMA
2. LLA
3. Linfoma não-Hodgkin
4. Anemia aplástica
5. Mielodisplasia
6. Leucemia bifenotípica
7. Doença de Hodgkin
8. LMC
9. LLC
10. Mieloma múltiplo
11. Tumor sólido
12. Tricoleucemia
13. Outro \_\_\_\_\_

DATA DA 1ª MANIFESTAÇÃO CLÍNICA QUE FOI ATRIBUÍDA À INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

SE REALIZOU TSC, mencione a DATA : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

SE REALIZOU TMO, CLASSIFIQUE \_\_\_\_\_ DATA DO TMO \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1. Alo aparentado
2. Auto
3. Alo não aparentado
4. Outro \_\_\_\_\_

SE TMO ALO, TEM GVHD AGUDO? \_\_\_\_ GVHD CRÔNICO? \_\_\_\_

1. Não
2. Grau 1
3. Grau 2
4. Grau 3
5. Grau 4
6. Não aplicável



**USO DE CORTICÓIDE NAS ÚLTIMAS 03 SEMANAS ANTES DO DIAGNÓSTICO** \_\_\_\_\_

1. Não
2. Sim e continua usando
3. Sim mas suspendeu

**O PACIENTE ESTAVA NEUTROPÊNICO À ÉPOCA DA 1ª MANIFESTAÇÃO DA IFI**

\_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

DATA DO PRIMEIRO REGISTRO DE NEUTRÓFILOS <1000/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DATA DO PRIMEIRO REGISTRO DE NEUTRÓFILOS <500/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DATA DO PRIMEIRO REGISTRO DE NEUTRÓFILOS <100/mm<sup>3</sup> \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NO. DIAS NEUTRÓFILOS <100/MM<sup>3</sup> \_\_\_\_\_

NO. DIAS NEUTRÓFILOS ENTRE 100 E 500/MM<sup>3</sup> \_\_\_\_\_

NO. DIAS NEUTRÓFILOS ENTRE 500 E 1000/MM<sup>3</sup> \_\_\_\_\_

**OUTRAS INFECÇÕES CONCOMITANTES** \_\_\_\_\_ 1. Não 2. Sim

**ACOMETIMENTO PULMONAR?** \_\_\_\_\_ 1. SIM 2. NÃO

TOSSE? \_\_\_\_ DOR TORÁCICA? \_\_\_\_ ATRITO PLEURAL? \_\_\_\_ DISPNEIA? \_\_\_\_

1. Não
- 3 Sim
- 4 Seca
- 5 Produtiva
- 6 Raias de sangue

RX: ENVOLVIMENTO: \_\_\_\_\_ 1. Unilateral 2. Bilateral 3. Não realizado

TC DE TÓRAX:

- 1 Não realizado
- 2 Normal
- 3 Nódulo (s) sem sinal do halo
- 4 Nódulo (s) com sinal do halo
- 5 Pneumotórax
- 6 Infarto pulmonar (imagem triangular)
- 7 Infiltrado insecífico
- 8 Derrame pleural

**SINUSITE** \_\_\_\_\_ 1. SIM 2. NÃO

CORIZA? \_\_\_\_ EPISTAXE? \_\_\_\_ CEFALÉIA \_\_\_\_ OU DOR NA FACE? \_\_\_\_

EDEMA OU ERITEMA NA NARINA? \_\_\_\_ LESÃO NO PALATO? \_\_\_\_

ENVOLVIMENTO DA ÓRBITA? \_\_\_\_ EXTENSÃO PARA O CÉREBRO? \_\_\_\_

RAIO X DOS SEIOS DA FACE \_\_\_\_\_

TC DOS SEIOS DA FACE \_\_\_\_\_

- 1 Não realizado
- 2 Velamento
- 3 Destrução óssea

**CEREBRAL** \_\_\_\_\_ 1. SIM 2. NÃO

CEFALÉIA? \_\_\_\_\_ SINAIS FOCAIS? \_\_\_\_\_

CONVULSÃO? \_\_\_\_\_ ALTERAÇÃO MENTAL? \_\_\_\_\_ COMA? \_\_\_\_\_

OUTRAS MANIFESTAÇÕES? \_\_\_\_\_

**OUTROS SÍTIOS** \_\_\_\_\_ 1. SIM 2. NÃO

HEMOCULTURA POSITIVA? \_\_\_\_\_ LESÃO CUTÂNEA? \_\_\_\_\_

OUTRO? \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO ESTABELECIDO EM** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICO FEITO POR** \_\_\_\_\_

1. Cultura
2. Histopatologia
3. Cultura + histopatologia
4. Outro \_\_\_\_\_

**MATERIAL BIOLÓGICO COM COMPROVAÇÃO DIAGNÓSTICA:** \_\_\_\_\_

1. Sangue
2. Pulmão
3. Pele
4. Seios da face
5. Outro \_\_\_\_\_

**FUNGO IDENTIFICADO (gênero e espécie)** \_\_\_\_\_

**NA ÉPOCA DA PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO ESPECÍFICA DA INFECÇÃO, O PACIENTE ESTAVA USANDO ALGUM ANTIFÚNGICO?** \_\_\_\_\_

1. Nenhum
2. Anfotericina B (Fungizon)
3. Anfotericina B em lipossoma (AmBisome)
4. Anfotericina B em dispersão coloidal (Amphocyl)
5. Anfotericina B complexo lipídico (Abelcet)
6. Itraconazol
7. Voriconazol
8. Caspofungina
9. Outro (especificar) \_\_\_\_\_

**O ANTIFÚNGICO ESTAVA SENDO USADO PARA** \_\_\_\_\_

1. Não estava usando antifúngico
2. Profilaxia
3. Terapia empírica
4. Outro \_\_\_\_\_

**TRATAMENTO DA INFECÇÃO FÚNGICA** \_\_\_\_\_

1. Anfotericina B (Fungizon)
2. Anfotericina B em lipossoma (AmBisome)

3. Anfotericina B em dispersão coloidal (Amphocyl)
4. Anfotericina B complexo lipídico (Abelcet)
5. Itraconazol
6. Voriconazol
7. Caspofungina
8. Outro \_\_\_\_\_

**DATA DO INÍCIO DO ANTIFÚNGICO PARA O TRATAMENTO DA INFECÇÃO**

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**TROCOU DE ANTIFÚNGICO DURANTE O TRATAMENTO? \_\_\_\_\_**

**SE TROCOU, POR QUÊ?**

1. Falha de eficácia
2. Toxicidade
3. Melhora, e troca para um agente menos tóxico por via oral
4. Outro \_\_\_\_\_

**TRANSFUSÃO DE GRANULÓCITOS (durante o tratamento da IFI)? \_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não**

**STATUS 30 DIAS DEPOIS DO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FÚNGICA \_\_\_\_\_**

1. Vivo, sem evidência da infecção
2. Vivo, com infecção ativa
3. Óbito, causado pela infecção
4. Óbito, causado pela doença de base
5. Óbito, outra causa \_\_\_\_\_
6. Outro \_\_\_\_\_

**RESULTADO DO TRATAMENTO**

- 1 Cura
- 2 Resposta parcial
- 3 Resposta completa

**STATUS 60 DIAS DEPOIS DO DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO FÚNGICA \_\_\_\_\_**

1. Vivo, sem evidência da infecção
2. Vivo, com infecção ativa
3. Óbito, causado pela infecção
4. Óbito, causado pela doença de base
5. Óbito, outra causa \_\_\_\_\_
6. Desconhecido
7. Outro \_\_\_\_\_

**SE ÓBITO, DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

**DATA DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO (paciente vivo) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

**CLASSIFICAÇÃO DA IFI \_\_\_\_\_ (Conforme Apêndice 2)**

1. Provada    2. Provável    3. Possível

## 7.2 APÊNDICE 2: CRITÉRIOS PARA AUXILIAR NA CLASSIFICAÇÃO DA APERGILOSE INVASIVA

### Critérios para Auxiliar na Classificação da Aspergilose Invasiva

**Adaptado de** ASCIOUGLU, S., REX, J.H., PAUW, B. *et al.* Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, p. 7-14, 2002.

<p><b>PROVADA:</b> Histopatologia ou citopatologia obtidos de aspirado ou biópsia mostrando hifas hialinas septadas + evidências de lesão tissular (por microscopia ou inequivocamente por imagem) com cultura positiva para <i>Aspergillus</i>. OU Cultura positiva para <i>Aspergillus</i> sp., obtida de procedimento estéril, de um tecido ou líquido normalmente estéril, que tenha alteração compatível com infecção, avaliada clínica ou radiologicamente.</p> <p><b>PROVÁVEL:</b> 01 critério do hospedeiro + 01 critério micológico + 01 critério clínico maior (ou 02 menores) de um local alterado, compatível com infecção.</p> <p><b>POSSÍVEL:</b> 01 critério do hospedeiro + 01 critério micológico ou 01 critério clínico maior (ou 02 menores) de um local alterado, compatível com infecção.</p>	
<p><b>HOSPEDEIRO:</b> 1. Neutropenia: PMN &lt;500/mm<sup>3</sup> por mais de 10 dias; 2. Febre persistente por &gt;96 horas, refratária a antibioticoterapia empírica apropriada; 3. Temperatura &gt;38°C ou &lt;36°C + 1 dos seguintes: neutropenia prolongada (&gt;10 dias nos 60 dias prévios); uso recente (últimos 30 dias) ou corrente de agentes imunossupressores; aspergilose prévia; AIDS; 4. Sinais e sintomas de GVHD; 5. Uso prolongado de corticosteróides (&gt;3 semanas).</p> <p><b>MICOLÓGICO</b> 1. Cultura positiva para <i>Aspergillus</i> sp. de escarro ou lavado bronco-alveolar; 2. Cultura positiva para <i>Aspergillus</i> sp. de aspirado de seios da face.</p> <p><b>CLÍNICO</b></p>	
<b>MAJOR</b>	<b>MINOR</b>
<b>INFECÇÃO NO TRATO RESPIRATÓRIO INFERIOR</b>	
Qualquer sinal na TC: halo, crescente de ar ou cavidade em uma área de consolidação	1. Sintomas: tosse, dor torácica, hemoptise, dispnéia
	2. Atrito pleural
	3. Infiltrado pulmonar inespecífico
<b>SEIOS DA FACE</b>	
Evidência radiológica: erosão óssea ou extensão para estruturas vizinhas, destruição da base do crânio	1. Sintomas: coriza, obstrução nasal
	2. Ulceração nasal, epistaxe
	3. Edema periorbitário
	4. Dor no maxilar
	5. Lesão necrótica ou perfuração do palato
<b>SISTEMA NERVOSO CENTRAL</b>	
Evidência radiológica: abscesso ou infarto cerebral	1. Sintomas e sinais focais (incluindo convulsões focais, hemiparesia e paresias de pares cranianos)
	2. Alterações mentais
	3. Sinais de irritação meníngea
	4. Alterações no líquido (celular e bioquímica)
<b>INFECÇÃO DISSEMINADA</b>	
Lesões cutâneas papulares ou nodulares sem outra explicação ou infecção em dois sítios não contíguos.	