

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NA ASPERGILOSE INVASIVA PULMONAR

*Importance of image diagnosis on pulmonary
invasive aspergilosis*

Carolina Mazenador Coradi¹
Geisiany Maria de Queiroz-Fernandes²

¹Bacharel em Biomedicina e especialista em Diagnóstico por Imagem pela Universidade do Sagrado Coração (USC), Bauru, SP, Brasil.

²Doutora em Ciências Farmacêuticas com ênfase em Microbiologia e Biotecnologia. Universidade do Sagrado Coração- Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PRPPG), Programa de Mestrado em Ciência e Tecnologia Ambiental, Bauru, SP, Brasil.

CORADI, Carolina Mazenador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

RESUMO

Introdução: *Aspergillus* sp. são fungos filamentosos que tem como principal forma de contágio as vias aéreas e podem ser classificados como agentes sensibilizantes ou invasores, acarretando desde alergias a aspergiloses invasivas, dependendo do estado imunológico de cada indivíduo. Em pacientes imunodeprimidos são encontradas as formas mais graves da doença, sendo considerada uma das principais causas de óbito neste grupo de pacientes. O diagnóstico precoce e a terapia fúngica agressiva são essenciais para aumentar a sobrevivência do paciente. Entretanto, o diagnóstico não é fácil fazendo com que o tratamento empírico seja iniciado como tentativa de impedir a progressão da infecção. **Objetivo:** este estudo buscou evidenciar a importância do diagnóstico por imagem

Recebido em: 03/08/2017

Aceito em: 15/01/2017

na aspergilose invasiva, por se tratar de método não invasivo que contribui com o correto tratamento e diminuição dos índices de mortalidade por este tipo de infecção. **Metodologia:** realizou-se revisão de literatura científica em bases de dados científicas. **Resultados e Discussão:** os exames de imagem, em especial, a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), têm sido usados como ferramenta essencial no diagnóstico de aspergilose invasiva, por se tratar de método não invasivo, rápido e de fácil acesso. Porém, os métodos tradicionais de diagnóstico como dados clínicos, cultura microbiológica e sorologia, não podem ser descartados, pois a confirmação da infecção se dá pela análise concomitante dos métodos. Recentemente, também a ressonância magnética passou a ser utilizada como método diagnóstico para doenças pulmonares, porém a análise do parênquima pulmonar através desta técnica ainda esta em fase experimental. **Considerações finais:** Ainda são necessários avanços nas técnicas diagnósticas, tornando-as mais específicas e capazes de evidenciar a aspergilose invasiva logo no início, acelerando a tomada de decisões quanto à terapia antifúngica, o que pode vir a contribuir com melhor prognóstico.

Palavras-chave: *Aspergillus* sp.. Aspergilose invasiva. Diagnóstico por imagem. Tomografia computadorizada. Ressonância magnética.

ABSTRACT

Introduction: *Aspergillus* sp. are filamentous fungi that have as main form of contagion the airways and can be classified as sensitizing or invading agents, leading from allergies to invasive aspergillosis, depending on the immunological status of each individual. In immunodepressed patients, the most severe forms of the disease are found, being considered one of the main causes of death in this group of patients. Early diagnosis and aggressive fungal therapy are essential to increase patient survival. However, the diagnosis is not easy so that the empirical treatment is initiated as an attempt to prevent the progression of the infection. **Objective:** this study aimed to highlight the importance of imaging diagnosis in invasive aspergillosis, because it is a noninvasive method that contributes to correct treatment and reduction of mortality rates due to this type of infection. **Methodology:** A review of scientific literature was carried out in scientific databases. **Results and Discussion:** image exams, especially high resolution computed tomography (HRCT), have been used as an essential tool in the diagnosis of invasive

CORADI, Carolina Mazenador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

aspergillosis, because it is a non-invasive, fast and easily accessible method. However, traditional methods of diagnosis such as clinical data, microbiological culture and serology cannot be ruled out, since the confirmation of infection is confirmed by the concomitant analysis of the methods. Recently, magnetic resonance imaging has also been used as a diagnostic method for pulmonary diseases, but the analysis of the pulmonary parenchyma through this technique is still in the experimental phase. Final considerations: Advances in diagnostic techniques are still needed, making them more specific and capable of showing invasive aspergillosis at the beginning, accelerating decision-making regarding antifungal therapy, which may contribute to a better prognosis.

Keywords: *Aspergillus sp. Invasive aspergillosis. Imaging diagnosis. Computed tomography. Magnetic resonance imaging.*

INTRODUÇÃO

Pertencente à família *Aspergillaceae*, os fungos do gênero *Aspergillus* totalizam mais de 200 espécies. Entretanto, somente cerca de 20 são classificadas como causadoras de doenças (RICHARDSON e WARNOCK, 2003).

Segundo Walsh *et al.* (2008), *Aspergillus sp.* são fungos filamentosos com hifas septadas e ramificações dicotômicas que tem como principal forma de contágio as vias aéreas, sendo classificados como cosmopolitas e ubíquos. Embora sejam caracterizados por causar infecções humanas, podem também invadir o aparelho respiratório de pássaros e insetos (STEVENS *et al.*, 2001). A infecção ocorre através da aspiração de conídeos, resultando na chamada aspergilose invasiva, não contagiosa, oportunista e mais comumente causada pelas espécies *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* (RICHARDSON *et al.*, 2000).

Macroscopicamente, na fase de maturação, as colônias destes fungos apresentam coloração branca e posteriormente podem evoluir para verde, amarelo, castanho ou preto, dependendo de cada espécie. Apresentam também textura algodonosa, pulverulenta e com paredes rugosas (MURRAY *et al.*, 2006).

Os conídeos, por apresentarem tamanho reduzido, são facilmente dispersos no ambiente e têm capacidade de aderir-se ao endotélio, provocando invasão dos vasos sanguíneos. Estes fungos são capazes ainda de produzir toxinas como elastase, restrictocina e fumigatoxina, dentre outras (ALCALÁ *et al.*, 2004). Segunda Raja

et al. (2006), os conídeos, após inalados, apresentam a capacidade de germinar, originando hifas nos pulmões que podem afetar outros órgãos e tecidos.

Estes micro-organismos podem ser classificados como agentes sensibilizantes ou alergênicos, colonizadores ou invasores, podendo acarretar aspergiloses alérgicas, colonização intracavitária aspergilar e aspergiloses invasivas (SOUBANI *et al.*, 2002).

Segundo Aquino *et al.* (1994), o resultado da infecção por *Aspergillus* sp. pode variar de acordo com o estado imunológico de cada indivíduo. Em pacientes imunodeprimidos como em portadores de HIV, neoplasia hematológica, neutropenia prolongada, imunodeficiência primária, doentes tratados com corticosteróides e transplantados, são encontradas as formas mais graves da doença (SAMARAKOON *et al.*, 2008). Além disso, ainda existem situações que podem predispor a infecção como o diabetes, infecções por citomegalovírus, alcoolismo e a administração parenteral de antibióticos (RAJA e SING, 2006).

Segundo Barnes *et al.* (2006), a aspergilose define doenças classificadas como invasiva, saprofítica e alérgica, sendo assim, está relacionada à diversas manifestações clínicas como, por exemplo, o aspergiloma, ou seja, o fungo *in situ* em cavidade com comunicação com o aparelho respiratório, o qual origina inúmeras hifas no espaço pulmonar (HOPE *et al.*, 2005; KOUSHA *et al.*, 2011; RICHARDSON e WARNOCK, 2003).

A aspergilose pulmonar invasiva é considerada uma das principais causas de óbito em imunodeprimidos, sendo caracterizada pelo desenvolvimento do fungo no parênquima pulmonar, onde as hifas passam a invadir o lúmen e a parede dos vasos sanguíneos levando a quadros de trombose, infarto, necrose e hemorragias (DAGENAIS e KELLER, 2009; KOUSHA *et al.*, 2011; RAJA e SINGH, 2006), podendo ser classificada como aguda ou crônica dependendo das características do paciente acometido (ALCALÁ *et al.*, 2004).

O diagnóstico precoce e a terapia fúngica agressiva são essenciais para aumentar a sobrevida do paciente (WON *et al.*, 1998). No entanto, em geral, o diagnóstico não é fácil e em 70% dos casos confirmados não há presença de fungos no escarro do paciente, a hemocultura raramente se mostra positiva, da mesma forma que a sorologia, pois há dificuldade em detectar os anticorpos voltados contra *Aspergillus* sp. devido a baixa resposta imunológica do paciente e a rápida evolução da infecção (TANG *et al.*, 1992).

Segundo França *et al.* (1996) a biópsia pulmonar pode ser usada em último caso, porém pode resultar em falso-negativo. Desde modo, o tratamento empírico deve ser iniciado assim que existir a

CORADI, Carolina Mazenador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

suspeita clínica. Entretanto, o índice de mortalidade supera os 70% (MURRAY *et al.*, 2006).

Diante disso, os exames de imagem são de grande importância no auxílio ao diagnóstico, pois apresentam alterações que podem ser correlacionadas ao quadro clínico. A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tem sido usada como uma ferramenta essencial no diagnóstico de aspergilose invasiva, na tentativa de garantir melhor prognóstico (LOGAN *et al.*, 1994). Trata-se de um método não invasivo, que detecta nódulos com o sinal do halo em vidro fosco, que ocorre precocemente no desenvolvimento da doença, ou áreas de consolidação segmentares voltadas para a superfície pleural, antes mesmo da confirmação por exames laboratoriais como os microbiológicos, que tradicionalmente requerem tempo para realização, o que pode acarretar a piora do quadro do paciente (FRANQUET *et al.*, 2001).

Assim, o objetivo do trabalho foi evidenciar neste estudo a importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva, no que diz respeito à redução de tempo de espera para o início do correto tratamento e a diminuição dos índices de mortalidade por este tipo de infecção.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se revisão de literatura científica utilizando as seguintes palavras-chaves: “*Aspergillus* sp.”, “aspergilose invasiva”, “diagnóstico laboratorial”, “diagnóstico por imagem”, “tomografia computadorizada”, “tomografia computadorizada de alta resolução” “ressonância magnética”. Todos os termos foram pesquisados também na língua inglesa e espanhola. Foram utilizadas as bases de dados científicas Google Scholar, PubMed, Scielo e Portal CAPES e publicações entre 1985 a 2017, sendo incluídos artigos originais e de revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspergilose Invasiva Pulmonar

As doenças causadas por fungos tem se tornado tema de vários estudos devido ao aumento do número de casos, em especial, a aspergilose invasiva (AI) por sua alta incidência e pela dificuldade diagnóstica, sendo considerada uma das principais causas de mor-

te em doentes imunocomprometidos (PASQUALOTTO *et al.*, 2010; GAVRONSKI *et al.*, 2016).

Geralmente, as doenças pulmonares se assemelham quanto ao aspecto clínico, por isso, devem ser elaborados procedimentos para os diferentes agentes etiológicos, como a pesquisa e cultura de fungos, tornando possível o diagnóstico diferencial das doenças, levando assim, a correta e rápida terapia medicamentosa, favorecendo os pacientes imunocomprometidos (SILVA *et al.*, 2010).

Aspergillus sp. é responsável por diversos distúrbios respiratórios, os quais variam entre reações alérgicas e destruição do tecido pulmonar com disseminação sistêmica. A chama aspergilose pulmonar invasiva (API) acomete, especialmente, pacientes imunocomprometidos. Porém, estudos recentes apontam cada vez mais a presença da infecção em pacientes críticos em unidades de terapia intensiva e também

em receptores de transplante de órgãos, principalmente de rim, fígado e medula óssea (KOSMIDIS *et al.*, 2015).

A incidência da API encontra-se entre 5% e 15% em pacientes que passaram por transplante de órgãos sólidos, 8% a 15% em pacientes que realizaram transplante de medula óssea e cerca de 70% em pacientes com malignidade hematológica após quadro de neutropenia (BRODOEFEL *et al.*, 2006; GAVRONSKI *et al.*, 2016).

Existem três formas anatomo-clínicas de aspergilose, sendo essas a aspergilose broncopulmonar alérgica, o aspergiloma e a aspergilose pulmonar invasiva, esta última é a mais grave e algumas vezes fatal (THOMMI G *et al.*, 1991).

Segundo Alcalá *et al.* (2004), a aspergilose na forma crônica acomete pacientes elitistas, diabéticos, emagrecidos ou com leve imunodepressão, enquanto a forma aguda acomete pacientes imunodeprimidos após exposição maciça a *Aspergillus* sp.

O processo infeccioso inicia-se com a inalação dos esporos, os quais são eliminados por macrófagos alveolares sem danos em pacientes imunocompetentes (GUAZZELLI *et al.*, 2012). Nos casos de API ocorre a proliferação do micélio do fungo no parênquima pulmonar. Entretanto, há casos em que a infecção permanece latente, antecedendo um choque séptico (DENNING *et al.*, 2015). O fungo invade a vasculatura pulmonar resultando em hemorragias localizadas e áreas de infarto (SOUBANI *et al.*, 2002). Segundo Jasinowdolinski *et al.* (1997), as alterações pulmonares são originadas de hifas que obstruem os capilares responsáveis pela necrose tecidual, resultando clinicamente em febre, tosse, expectoração, dispnéia progressiva, dor pleurítica e hemoptise, podendo nos casos mais graves

CORADI, Carolina Mazenador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

acometer também o sistema nervoso central, coração, rins, ossos, seios paranasais, pele e olhos (ALCALÁ *et al.*, 2004).

Os esporos inalados apresentam a capacidade de sobrepor os mecanismos de defesa do sistema imune inato devido à produção de proteases que são capazes de penetrar a barreira pulmonar originando as hifas (AQUINO *et al.*, 2012).

Segundo Blanco *et al.* (2008), os pacientes imunodeprimidos estão sujeitos a maior probabilidade de desenvolver a infecção invasiva por apresentarem deficiência nos mecanismos básicos de defesa, ou seja, disfunção celular principalmente de linfócitos T, responsável pela depuração da infecção fúngica.

O isolamento de *Aspergillus* em pacientes normais utilizando amostras de secreções respiratórias é definida apenas como colonização, sendo assim, não classificada como infecção. Caso se trate de um indivíduo atópico, a presença do fungo na mesma amostra pode ser significativo de processos imunológicos como rinite, asma, pneumonite por hipersensibilidade e aspergilose broncopulmonar alérgica. Em outros casos, nos quais o paciente apresentava lesões cavitárias, a presença do fungo pode levar ao desenvolvimento de aspergiloma. Por fim, em pacientes imunocomprometidos o fungo pode germinar no pulmão, dando origem a chamada forma invasiva da doença podendo acarretar duas possibilidades: infecção angio-invasiva grave ou a aspergilose pulmonar invasiva (FISHMAN *et al.*, 2008).

A imunopatogênese da aspergilose invasiva apresentou avanços nos últimos anos, contribuindo para que a imunidade antifúngica em pacientes imunocomprometidos possa ser aumentada e restaurada através da administração de células efectoras, regulatórias, citocinas recombinantes, interferons, fatores de crescimento e futuramente estratégias de vacinas (CARVALHO *et al.*, 2012; LEHRNBECHER *et al.*, 2012).

Além desta alteração imunológica, estes pacientes apresentam também fragilidade física, contribuindo com a progressão da infecção de forma rápida (SILVA *et al.*, 2004)

Normalmente, a aspergilose é restrita aos pulmões, porém houve significativa parcela de pacientes que foram acometidos em outros locais, desenvolvendo desde sinusites a infecções do sistema nervoso central (MAERTENS *et al.*, 2001). Deste modo, é necessário realizar a investigação etiológica, uma vez que a demora aumenta o risco de morte. Dentre as novas ferramentas empregadas nesta etapa está a realização precoce de TCAR, que cada vez mais contribui como diferencial no diagnóstico (SHORR *et al.*, 2004; GAVRONSKI *et al.*, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde (2010), a terapia antifúngica deve ocorrer após a identificação do micro-organismo presente, mas na maioria das vezes é necessário iniciar o tratamento empírico como tentativa de impedir a progressão da infecção.

A taxa de mortalidade da API varia de 40 a 90%, sendo este fenômeno acarretado pela forma de tratamento empregado, assim como a fatores de interação entre o fungo e o hospedeiro, por exemplo, qualidade imunológica, virulência da cepa e patogênese da doença (TÃNASE *et al.*, 2012). Raramente o diagnóstico é definido logo na fase inicial, devido à baixa carga fúngica (AVNI *et al.*, 2012).

Desta forma, a história clínica e epidemiológica do paciente, bem como exames de imagem, auxilia no diagnóstico presuntivo e orienta o médico na conduta clínica a ser tomada (XAVIER *et al.*, 2009).

DIAGNÓSTICO

Embora o diagnóstico precoce seja de vital importância para a redução na mortalidade, apenas em cerca de 30% dos casos é possível identificar o fungo, desta forma se torna cada vez mais necessária a busca por novos exames que identifiquem a presença do *Aspergillus* sp. (SKLADNY *et al.*, 1999).

Para diagnosticar API o exame histopatológico ou citopatológico, obtido por biópsia de pulmão, é definido como padrão ouro, no qual a presença das hifas somada à cultura positiva para *Aspergillus* é conclusivo para API. Entretanto, por se tratar de um procedimento invasivo, raramente é realizada, devido ao risco de hemorragia para o paciente e também pela dificuldade em diferenciar o *Aspergillus* dos demais fungos filamentosos com características semelhantes e não específicas (HOPE *et al.*, 2005).

A realização de cultura, podendo ser por amostra de sangue ou material citológico de secreções respiratórias como escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal, não é definida como método indicativo, devido a baixa sensibilidade e por não demonstrar o grau de infecção (ASCLOGLU *et al.*, 2002). Segundo Mortensen *et al.* (2011), para realizar a cultura fúngica podem ser utilizados o Agar Sabouraud e o Ágar sangue, nos quais com tempo de incubação de 2 a 5 dias é possível detectar 17% de culturas positivas. As amostras de escarro apresentam maior sensibilidade devido as vias aéreas serem o primeiro local afetado, porém, não é possível diferenciar infecções reais de casos de colonização. Assim, as amostras de sangue são mais específicas, uma vez que não há colonização de conídios no sangue (BRETAGNE *et al.*, 1998; GAVRONSKI *et al.*, 2016).

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

Segundo Costa *et al.* (2002), as frações de sangue utilizadas, soro, plasma ou sangue total, possuem semelhante sensibilidade, embora outro estudo (LOEFFLER *et al.*, 2000) tenha demonstrado que em amostras de sangue total são encontrados melhores resultados, pois os leucócitos também podem ser utilizados no diagnóstico, embora não seja considerada a conduta mais adequada devido ao fato a maioria dos pacientes com API serem neutropênicos. Deste modo, o soro é definido como a amostra de escolha por razões práticas de reutilização (MILLON *et al.*, 2011).

Mesmo não sendo conclusiva, a cultura positiva pode ser usada para definir as opções terapêuticas após a realização do teste de suscetibilidade a antifúngicos. Entretanto, como o fungo apresenta crescimento lento em cultura a amostra apenas se tornará positiva quando a doença entrar em estágio avançado, sendo assim, esta técnica não é definida como diagnóstico padrão (HOPE *et al.*, 2005; GAVRONSKI *et al.*, 2016).

A realização de exames sorológicos, mesmo que não conclusivos, ainda apresenta grande importância no diagnóstico de API, no qual são detectados anticorpos IgG contra antígenos de *Aspergillus* em 29 a 100% dos pacientes infectados, variando de acordo com o estado imunológico. Porém, tais anticorpos levam cerca de 8 a 10 dias para serem produzidos pelo organismo infectado (PAGE *et al.*, 2015).

Visando aumentar o percentual de recuperação dos pacientes com a infecção, prefere-se exames que sejam rápidos e não invasivos, com alta sensibilidade e específicos para a presença de *Aspergillus* sp. no paciente (MENNINK *et al.*, 2004).

Como *Aspergillus* sp. possui uma parede polissacarídica na qual existe sobretudo a galactomanana, este é um marcador para o diagnóstico sorológico de API, quando existe ausência de cultura positiva e no caso dos pacientes portadores de doenças hematológicas malignas, a chamada antigenemia (DOLORES *et al.*, 2003, GAVRONSKI *et al.*, 2016). O beta-glucano também pode ser usado como marcador, porém não é um teste específico significando apenas a presença de uma infecção fúngica invasiva (BARNES *et al.*, 2006).

A detecção de antígenos realizada através de técnicas de aglutinação indireta com partículas de látex foi substituída pela técnica de ELISA, que utiliza anticorpos monoclonais que reconhecem o epítopo de galactofuranose da galactomanana (TÂNASE *et al.*, 2012). Este teste apresenta a vantagem de não apenas ser utilizado como meio diagnóstico, mas também para monitoramento e avaliação terapêutica em pacientes previamente diagnosticados com API (WOODS *et al.*, 2007). Na Europa, a técnica de ELISA vem sendo utilizada por mais de dez anos. Entretanto, nos Estados Unidos a técnica foi

aprovada recentemente. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou a utilização desta técnica no Brasil apenas em 2007 (AQUINO *et al.*, 2007; ANVISA, 2012).

A utilização de técnicas moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), vem crescendo no campo diagnóstico, mostrando-se promissora, no entanto, ainda sem padronização e acessibilidade devido alto custo. Esta técnica possibilita a detecção do DNA do agente causador da infecção através da replicação *in vitro* da sequência alvo (WALSH *et al.*, 2008, GAVRONSKI *et al.*, 2016). Recentemente, a fundação EAPCRI (*European Aspergillus PCR Initiative*) foi criada com a intenção de estabelecer e validar um padrão de PCR para diagnosticar as infecções deste gênero fúngico (WHITE *et al.*, 2010). Dentre as vantagens da técnica de PCR está a possibilidade de quantificar em tempo real os níveis de sensibilidade e de material fúngico na amostra (CUENCA *et al.*, 2009, GAVRONSKI *et al.*, 2016).

Segundo De Pauw *et al.* (2008) a padronização para diagnóstico de doenças fúngicas infecciosas proposta pelo EORTC/MSG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group*) está baseada em fatores relacionado ao paciente como histórico de recente neutropenia, receptores em transplante de medula óssea alogênico, uso prolongado de corticosteróides, tratamento com imunossupressores de células T e imunodeficiência grave hereditária. Além de critérios clínicos, como a presença de algum sinal em tomografia computadorizada, como sinal do halo, sinal do ar crescente ou cavidade. Exames micológicos positivos e detecção de antígeno específico em plasma, soro, lavado broncoalveolar ou líquido cefalorraquidiano como forma de teste indireto para diagnóstico de API.

Diversos estudos apontam o quanto o diagnóstico por imagem auxilia na obtenção de respostas fidedignas. Segundo Sobel *et al.* (2003), em casos de API em radiografias simples de tórax são visualizadas lesões em nódulos únicos ou múltiplos com cavidades ou consolidações segmentares ou subsegmentares.

Após a revisão de critérios para possível diagnóstico de doenças fúngicas infecciosas proposta pela EORTC/MSG em 2008, os sintomas apresentados pelo paciente deixaram de ser considerados, passando o diagnóstico a ser obtido através de achados característicos em tomografia computadorizada de tórax, associado a pelo menos um ensaio positivo para detecção de antígeno (PAUW *et al.*, 2008).

Segundo Elicker *et al.* (2012), as manifestações clínicas das doenças fúngicas são semelhante à outros tipos de infecções, não sendo

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

específicas, o que torna o papel do diagnóstico por imagem ainda mais importante para a equipe médica.

A realização de TCAR é específica para casos de API e quando realizada na fase inicial, sua principal característica é o sinal do halo que apresenta uma área de baixa atenuação em volta do nódulo, podendo indicar a presença de edema ou hemorragia. Entretanto, quando realizada em fase tardia pode apresentar áreas de sequestro necrótico do tecido pulmonar, também chamado de sinal do crescente aéreo devido a separação do parênquima (SOBEL *et al.*, 2003).

Embora o sinal do halo seja utilizado como um dos principais meios diagnósticos de API, ainda existem outras doenças infecciosas do trato pulmonar que podem apresentar este mesmo sinal como infecções por zigomicetos, *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Nocardia spp.*, levando assim a exigência de diagnóstico diferencial aliado aos achados clínicos (WALSH *et al.*, 2008).

A opacidade ou atenuação em vidro fosco é caracterizada pelo aumento do coeficiente de atenuação do parênquima mantendo as marcas broncovasculares, podendo significar preenchimento ou colapso parcial dos alvéolos, espessamento intersticial e aumento do volume sanguíneo capilar (COLLINS *et al.*, 1997). Por se tratar de um aspecto frequentemente observado é inespecífico. No entanto, quando associado a dados clínicos pode sugerir o diagnóstico de API (PEREIRA *et al.*, 2001).

Na aspergilose invasiva a opacidade em vidro fosco é observada circulando irregularmente o sinal do halo, o que garante o diagnóstico precoce em pacientes com leucemia, uma vez que, o achado tomográfico correlacionado a hemorragias ou infartos hemorrágicos em torno das lesões no parênquima pulmonar, contribui para a conclusão do diagnóstico (KUHLMAN *et al.*, 1985, GAVRONSKI *et al.*, 2016).

Segundo Leão *et al.* (2006), não existe uma padronização dos protocolos utilizados, sendo a maior parte dos exames realizados com o paciente na posição supina, a técnica de alta resolução com cortes axiais finos, de 1 a 2 mm de espessura, com intervalos de 10 mm do ápice pulmonar até a cúpula diafragmática, utilizando reconstrução com algoritmo de alta resolução. As janelas utilizadas no exame variam de 1.200 a 1.600 UH com o centro entre -450 e -650 UH, o qual permite a avaliação do parênquima pulmonar. As janelas de 250 a 500 UH com centro entre 30 e 50 UH permite a avaliação do mediastino. Os critérios para obtenção dos padrões tomográficos são mostrados no Glossário de Termos da Sociedade Fleischner

(AUSTIN *et al.*, 1996), cuja terminologia foi elaborada pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (SOUZA *et al.*, 2006).

Recentemente, a ressonância magnética passou a ser utilizada como um novo meio diagnóstico para doenças pulmonares, porém a análise do parênquima pulmonar através desta técnica ainda está em fase experimental nos centros de pesquisas (ACKMAN *et al.*, 2014). A baixa densidade do parênquima pulmonar, cerca de 0,1 g/cm, tem se tornado uma das maiores dificuldades para se obter uma imagem com valor diagnóstico através desta técnica, uma vez que o oxigênio dos alvéolos é paramagnético e o tecido pulmonar é diamagnético a interface formada de ar-tecido cria artefatos que interferem na avaliação das imagens obtidas (ACKMAN *et al.*, 2014).

Para se obter uma imagem de tórax que apresente valor diagnóstico, deve se utilizar aparelhos de 1,5 ou 3,0 Tesla, sendo realizados três tipos de sequências para parênquima pulmonar com característica de tempo de eco e tempo de aquisição curta. As principais sequências realizadas são T2 *Single-shot fast spin echo* (HASTE), T2 TRUE-FISP (*Free steady-state precession*) e T1-3D Gradiente-echo (*vibe*), as quais podem ser feitas com *gate* respiratório ou em respiração livre (YAN *et al.*, 2015). A sequência de difusão aquaplanar, que demonstra o movimento aleatório das moléculas de água indicando alterações de processos fisiopatológicos, também pode ser utilizada, porém ainda é pouco estudada no que diz respeito à avaliação dos pulmões, mas apresenta grande importância na avaliação de nódulos e massas pulmonares (YOON *et al.*, 2014).

Nas doenças fúngicas invasivas as imagens de ressonância magnética apresentam sinal aumentado proporcionalmente a densidade do parênquima. As áreas com atenuação em vidro fosco apresentam-se com áreas de hipersinal em T2, podendo ou não obscurecer estruturas vasculares adjacentes (KOYAMA *et al.*, 2013).

Segundo Lee *et al.* (2013), ao se comparar achados na tomografia computadorizada (TC) e na ressonância magnética (RM) de pacientes com suspeita clínica de aspergilose invasiva, pode-se concluir que os achados da RM não foram tão característicos como na TC, quanto ao sinal do halo no início da doença, deste modo, trouxe menos informação diagnóstica. Entretanto, em fases tardias houve impregnação cortical das lesões devido ao uso de contraste paramagnético (gadolinio), demonstrando áreas de inflamação adjacente, podendo assim ser classificada como uma imagem de valor diagnóstico para a API.

Embora a ressonância magnética não seja ainda utilizada como principal exame de imagem para diagnóstico de API, a técnica apresenta a vantagem de não utilizar radiação ionizante tornando-se uma

CORADI, Carolina Mazenador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

alternativa para pacientes pediátricos, gestantes após o primeiro trimestre e doentes crônicos que realizam exames periodicamente. Além disso, esta técnica apresenta maior resolução de contraste, mesmo não fazendo uso de meios de contraste iodado. Dentre as desvantagens da ressonância magnética, destaca-se o custo e a disponibilidade quando comparada a tomografia computadorizada (YAN *et al.*, 2015).

Um conjunto de fatores é essencial para um diagnóstico preciso. O paciente precisa se enquadrar em três critérios: estar sujeito à um dos fatores de risco, apresentar manifestações clínicas e radiológicas e ainda evidências microbiológicas (HERBRECHT *et al.*, 2002).

A API é considerada uma doença com grave potencial de progressão, deste modo, é essencial que o tratamento se inicie assim que os resultados se mostrem altamente suspeitos, mesmo que outras condutas diagnósticas ainda estejam sendo realizadas (SAMBATAKOU *et al.*, 2006).

De fato a utilização conjunta de técnicas e métodos apresenta melhor validade diagnóstica em relação a aplicação de técnicas analisadas individualmente, chegando a um diagnóstico preciso em 95,2% dos casos, associado ainda ao fato de que, resultados falso positivo ao negativo, são mais facilmente detectados quando ocorre discrepância entre os métodos utilizados. Deste modo, a integração dos dados clínicos, imaginológicos, imunológicos e microbiológicos são de vital importância para fechar um diagnóstico de aspergilose invasiva pulmonar, bem como no acompanhamento evolutivo da doença. (CUENCA *et al.*, 2009; GAVRONSKI *et al.*, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aspergilose invasiva é a infecção fúngica mais frequente entre os imunodeprimidos neutropênicos e nos últimos anos vem apresentando aumento nas taxas de incidência progressivo. O prognóstico, nem sempre favorável, ocorre devido a eventos simultâneos como a imunodepressão do paciente aliada a dificuldade e demora do diagnóstico clínico e início da terapia antifúngica. Para que a avaliação dos casos seja eficiente é necessário estudar a fundo diferentes aspectos como sinais clínicos, imaginológicos, microbiológicos, dentre outros.

A dificuldade de se estabelecer um diagnóstico padrão para API acarreta em alta taxa de mortalidade em pacientes imunodeprimidos. Neste contexto, a TCAR trata-se de um método não invasivo, que pode ser utilizado no diagnóstico precoce da infecção, pois é

capaz de detectar o sinal do halo mesmo quando a cultura é negativa, enquanto a ressonância magnética ainda necessita de avanços para que possa ser utilizada como um novo meio de diagnóstico para doenças pulmonares, porém apresenta futuro promissor, pois não utiliza radiação ionizante, apresentando a menos restrições quando comparado à tomografia computadorizada.

Avanços nas técnicas diagnósticas para API ainda são necessários, com o intuito de torná-los mais sensíveis e específicos, acelerando a tomada de decisões, melhorando o prognóstico do paciente.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

REFERÊNCIAS

ACKMAN J. B.; WU C. C.; HALPERN E. F.; ABBOTT G. F.; SHERPARD J. A.O.; Nonvascular thoracic magnetic resonance imaging: the current state of training, utilization and perceived value. *J Thorac Imaging*, Boston, v. 29, n. 4, p. 252-257, jul, 2014.

ALCALÁ, L.; MUÑOZ, P.; PELÁEZ, T.; BOUZA, E. Aspergillus e aspergilosis. servicio de microbiología clínica. **Control Calidad SEIMC**, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, 2004. Disponível em: [http:// www.seimc.org/control/revi_Mico/asperguillus.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Mico/asperguillus.htm).

ANVISA. **Resolução nº 3.288, de 19 de outubro de 2007**. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/legis/suplemento/221007_suplemento_1.pdf>.

AQUINO, S. L.; KEE, S. T.; WARNOCK, M. L.; GAMSU, G.; Pulmonary aspergillosis: imaging findings with pathologic correlation. *AJR*, Springfield, n. 163, p. 811–815, out, 1994.

AQUINO, V. R.; Aspergilose Invasiva em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica internados em Unidade de Terapia Intensiva. Tese. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

AQUINO, V. R.; GOLDANI, L. Z.; PASQUALOTTO, A. C.; Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia*, The Hague, v. 163, p. 191-202, abr, 2007.

ASCIOGLU, S.; REX, J. H.; PAUW, B.; BENNETT, J. E.; BILLE, J.; CROKAERT, F.; et al; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis*, Chicago, v. 1, n. 34, p.7-14, jun, 2002.

AUSTIN, J. H. M.; MULLER, N. L.; FRIEDMAN, P. J.; et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology*, New York, n. 200, p. 327–331, ago, 1996.

BARNES, P. D.; MARR, K. A.; Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*, Seattle, v. 20, n. 3, p. 545-561, set, 2006.

BLANCO, J. L.; GARCIA, M. E.; Immune response to fungal infections. **Vet Immunol Immunopathol**, Madrid, v. 125, n. 2, p. 47-70, set, 2008.

BRETAGNE, S.; COSTA, J. M.; BART-DELABESSE, E.; DHÉDIN, N.; RIEUX, C.; CORDONNIER, C.; Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. **Clin Infect Dis**, Chicago, v. 26, n. 6, p. 1407-1412, jun, 1998.

BRODOEFEL, H.; VOGEL, M.; HERBART, H.; EINSELE, H.; VON-THEIN, R.; CLAUSSEN, C.; et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. **AJR**, Springfield, v. 187, n. 8, p. 404-413, ago, 2006.

CARVALHO, A.; CUNHA, C.; BISTONI, F.; ROMANI, L.; Immunotherapy of aspergillosis. **Clin Microbiol Infect**, Paris, v. 18, p. 120-125, fev, 2012.

COLLE, J. G.; DUGUID, J. P.; Fraser, A. G.; MARMION, B. P.; **Microbiologia Médica**, Fundação Calouste Gulbenkian/Lisboa, n. 6, p. 1926-1931, 1993.

COLLINS, J.; STERN, E. J.; Ground-glass opacity at CT: the ABCs. **AJR**, Springfield, n. 169, p. 355-367, ago, 1997.

COSTA, C.; COSTA, J. M.; DESTERKE, C.; BOTTEREL, F.; CORDONNIER, C.; BRETAGNE, S.; Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. **J Clin Microbiol.**, Washington, v. 40, n. 6, p. 2224-2227, jun, 2002.

CRAWFORD, S. W.; MEYERS, J. D.; Respiratory diseases in bone marrow transplant patients In: Shelhamer J. **Respiratory disease in the immunosuppressed host**. Philadelphia: J .B. Lippincott, p. 595-623. 1991.

CUENCA-ESTRELLA, M.; MEIJE, Y.; DIAZ-PEDROCHE, C.; GOMEZ-LOPEZ, A.; BUITRAGO, M. J.; BERNAL-MARTINEZ, L.; et al. Value of serial quantification of fungal DNA by a real-time PCR-based technique for early diagnosis of invasive Aspergillosis in patients with febrile neutropenia. **J Clin Microbiol.**, Washington, v. 47, n. 2, p. 379-384, fev, 2009.

DAGENAIS, T. R. T.; KELLER, N. P.; Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis, **Clin Microbiol Rev**, Wisconsin, v. 22, n. 3, p. 447-465, jul, 2009.

CORADI, Carolina Mazenador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. **SALUSVITA**, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

DE PAUW, B.; WALSH, T.J.; DONNELLY, J. P.; STEVENS, A. D. e col. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, Chicago, v. 46, p. 1813-1821, 2008.

DENNING, D. W.; CADRANEL, J.; BEIGELMAN, C.; et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir Journal*, Manchester, v. 47, n. 1, p. 45–68, out, 2000.

DOLORES, M.; AMUTIO, E.; GARCIA-RUIZ, J.C.; PONTÓN, J.; Utilidad de la detección de galactomanano en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora em pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol*, Vizcaya, v. 20, n. 3, p. 103-110, 2003.

ELICKER, B. M.; WEBB, R.; Fundamentals of High-Resolution Lung CT: Common Findings, Common Patterns, Common Diseases, and Differential Diagnosis. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2012.

FRANÇA, A. T.; Aspergilose broncopulmonar alérgica. *Studio Alfa Letra e Imagem*, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 130, dez, 1996.

FRANQUET, T.; MULLER, N. L.; GIMENEZ, A.; GUEMBE, P.; TORRE, J.; BAGUÉ, S.; Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics*, Barcelona, v. 21, p. 825–837, jul/ago, 2001.

GAVRONSKI, S.; BOTELHO, T. K.; CORDOVA, C. M.; Diagnóstico laboratorial de aspergilose invasiva: avaliação de métodos moleculares e detecção de antígenos. *RBAC*, Blumenau, v. 48, n. 2, p. 96-109, jan, 2016.

GUAZZELLI, L.S.; SEVERO, C. B.; HOFF, L. S.; et al. Aspergillus fumigatus fungus ball in the pleural cavity. *J Bras Pneumol*, São Paulo, v. 38, n.1, p. 125–132, jan/fev, 2012.

HERBRECHT, R.; DENNING, D. W.; PATTERSON, T. F.; BENNETT, J. E.; REENE, R. E.; OESTMANN, J. W.; et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*, Massachusetts, v. 347, n. 6, p. 408-415, ago, 2002.

HOPE, W. W.; WALSH, T. J.; DENNING, D. W.; Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*, Manchester, v. 5, n. 10, p. 609–622, out, 2005.

JASINOWODOLINSKI, D.; FIGUEIREDO, C. M.; MIZRIC, I.; MARTINEZ, J. A. B.; PEREIRA, C. A. C.; Consolidações pulmonares periféricas em paciente transplantado. **J Pneumol**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 113-114, jul/ago, 1997.

KOSMIDIS, C.; DENNING, D. W.; The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. **Thorax**, Manchester, v. 70, n. 3, p. 270-277, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206291>. 2015.

KOUSHA, M.; TADI, R.; SOUBANI, A. O.; Pulmonary aspergillosis: a clinical review. **Eur Respir Rev**, Copenhagen, v. 20, n. 121, p. 156-174, set, 2011.

KOYAMA, H.; OHNO, Y.; SEKI, S.; NISSHIO, M.; YOSHIKAWA, T.; MATSUMOTO, S.; SUGIMURA, K.; Magnetic resonance imaging for lung cancer. **J Thorac Imaging**, Hong Kong, v. 28, n. 3, p. 138-150, set, 2013.

KUHLMAN, J. E.; FISHMAN, E. K.; SIEGELMAN, S. S.; Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. **Radiology**, Baltimore, v. 157, p. 611-614, dez, 1985.

LEÃO, R.C.; MARCHIORI, E.; RODRIGUES, R.; SOUZA Jr, A. S.; et al. Tomografia computadorizada na avaliação da aspergilose pulmonar angioinvasiva em pacientes com leucemia aguda. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 39, n. 5, p.327-331, set/out, 2006.

LEE, S. M.; SEO, J. B.; HWANG, H. J.; KIM, E. Y.; YOUNG, S.; KIM, J. E.; Thoracic Magnetic Resonance imaging for the evaluation of pulmonary emphysema. **J Thorac Imaging**, Seoul, v. 28 n. 3, p. 160-170, mai, 2013.

LEHRNBECHER, T.; KALKUM, M.; CHAMPER, J.; TRAMSEN, L. e col. Immunotherapy in Invasive Fungal Infection - Focus on Invasive Aspergillosis. **Curr Pharm Des**, Schiphol, v. 19. n. 20, p. 3689-3712, dez, 2012.

LOEFFLER, J.; HEBART, H.; BRAUCHLE, U.; SCHUMACHER, U.; EINSELE, H.; Comparison between plasma and whole blood specimens for detection of Aspergillus, Tübingen,. **J Clin Microbiol**, Washington, v. 38, n. 10, p. 3830-3833, out, 2013.

LOGAN, P. M.; PRIMACK, S. L.; MILLER, R. R.; MULLER, N. L.; Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT, and pathologic findings. **Radiology**, Vancouver, v. 93, p.383-388, nov, 1994.

MAERTENS, J.; VERHAEGEN, J.; LAGROU, K.; VAN ELDERE, J.; BOOGAERTS, M.; Screening for circulating galactomannan as

CORADI, Carolina Mazonador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. **SALUSVITA**, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*, Leuven, v. 97, n. 6, p. 1604-1610, mar, 2001.

MENNINK-KERSTEN, M. A.; DONNELLY, J. P.; VERWEIJ, P. E.; Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*, New York, v. 4, n. 6, p. 349-357, jun, 2004.

MILLON, L.; GRENOUILLERT, F.; LEGRAND, F.; LOEWERT, S.; BELLANGER, A. P.; GBAGUIDI-HAORE, H.; et al. Ribosomal and mitochondrial DNA target for realtime PCR diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*, Washington, v. 49, n. 3, p. 1058-1063, mar, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010**: Renome 2010 [monografia na internet], Brasília, v. 2, p. 1135, 2010.

MORTENSEN, K. L.; JOHANSEN, H. K.; FUURSTED, K.; et al., "A] ", Prospective survey of *Aspergillus* spp. in respiratory tract samples: prevalence, clinical impact and antifungal susceptibility, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, Copenhagen, v. 30, p. 1355-1363, nov, 2011.

MURRAY, P. R.; ROSSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A.; Microbiologia: Médica, **Elsevier Editora Ltda**, v. 5, p. 770-773, 2006.

PAGE, I. D.; RICHARDSON, M.; DENNING, D. W.; Antibody testing in aspergillosis--quo vadis?. *Med Mycol*, Manchester, v.53, n. 5, p. 417-439, jun, 2015.

PASQUALOTTO, A.C.; XAVIER, M. O.; SANCHEZ, L. B.; et al. Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients by Detection of Galactomannan in the Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Transplantation*; Baltimore, v. 90, n. 3, p. 306-311, ago, 2010.

PEREIRA, C.; MARCHIORI, E.; SOUZA Jr, A. S.; Pneumocistose no paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida: avaliação pela tomografia computadorizada de alta resolução do tórax. *Rev Imagem*, Rio de Janeiro, v. 23, p. 91-99, ago, 2001.

RAJA, N. S.; SINGH, N. N.; Disseminated invasive aspergillosis in an apparently immunocompetent host, *Journal Microbiol Immunol Infect*, Taipei, v. 39, n. 1, p. 73-77, fev, 2006.

RICHARDSON, M. D.; JOHNSON, E.M.; Fungal infection. In: Opportunistic fungal infections. Oxford: Blackwell Science, 2000.

SAMARAKOON, P.; SOUBANI, A. O.; Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. **Chron Respir Dis**, Detroit, v. 5, n. 1, p. 19-27, dez, 2008.

SHORR, A.F.; SUSLA, G. M.; GRADY, N. P.; Pulmonary infiltrates in the non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. **Chest**, Washington, v. 125, n. 1, p. 260-271, jan, 2004.

SILVA, R. F.; Fungal infections in immunocompromised patient. **J Bras Pneumol**, Curitiba, v. 36, n. 1, p. 142-147, jan/fev, 2010.

SILVA, R. M.; TEIXEIRA, P. J. Z.; MOREIRA, J. S.; O escarro induzido no diagnóstico das doenças pulmonares em pacientes positivos ao vírus da imunodeficiência humana. **J Bras Pneumol**; Florianópolis, v. 30, n. 5, p. 452-45, mai, 2004.

SKLADNY, H.; BUCHHEIDT, D.; BAUST, C.; KRIEG-SCHNEIDER, F.; SEIFARTH, W.; LEIB-MOSCH, C.; et al. Specific detection of Aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples of immunocompromised patients by two-step PCR. **J Clin Microbiol**, Chicago, v. 37, n. 12, p. 3865-3871, dez, 1999.

SOBEL, J. D.; VÁZQUEZ, J. A.; Contemporary diagnosis and management of fungal infections. **Handbooks in Health Care**, Newtown, v. 2, 2003.

SOUBANI, A. O.; CHANDRASEKAR, P. H.; The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. **Chest**, Manchester, v. 121, p. 1988-1999, mar, 2002.

SOUZA Jr, A. S.; ARAÚJO, N. C.; JASINOVODOLINSKY, D.; et al. Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada do tórax. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 125-128, mar, 2002.

STEVENS, D. A.; Aspergilose In: Goldmam L, Bennett JC, Drazen JM, Gill GN, Kokko JP, Mandell GL, Porruel DW, Schafer AI. **Cecil tratado de medicina interna**. Rio de Janeiro, v. 21, 2001.

TÂNASE, A. D.; COLIBĂ, A.; MĂRCULESCU, A.; BERTEANU, C.; STREINU, A.; STOICA, M.; et al. Using the galactomannan antigen assay in the diagnosis of invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. **Rom J Morphol Embryol**, Bucharest, v. 53, n. 2, p. 379-382, 2012.

TANG, C.M.; COHEN, J.; Diagnosing fungal infections in immunocompromised hosts. **J Clin Pathol**, Londres, v. 45, p.1-5, mar, 1992.

CORADI, Carolina Mazonador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. **SALUSVITA**, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.

CORADI, Carolina
Mazenador e
QUEIROZ-
FERNANDES,
Geisiany Maria
de. Importância
do diagnóstico
por imagem na
aspergilose invasiva
pulmonar. *SALUSVITA*,
Bauru, v. 36, n. 4,
p. 1183-1204, 2017.

WALSH, T. J.; ANAISSIE, E. J.; DENNING, D. W.; HERBRECHT, R.; KONTOYIANNIS, D. P.; MARR, K. A.; et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, Chicago, v. 46, n. 3, p. 327-360, fev, 2008.

WHITE, P. L.; BRETAGNE, S.; KLINGSPOR, L.; MELCHERS, W. J.; CULLOCH, E.; SCHULZ, B.; et al; European Aspergillus PCR Initiative. Aspergillus PCR: one step closer to standardization. **J Clin Microbiol**, Chicago, v. 48, n. 4, p. 1231-1234, abr, 2010.

WON, H. J.; LEE, K. S.; CHEON, J. E.; et al. Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia – a prospective study. **Radiology**, Seoul, v. 208, p. 777-782, set, 1998.

WOODS, G.; MICELI, M. H.; GRAZZIUTTI, M. L.; ZHAO, W.; BARLOGIE, B.; ANAISSIE, E.; Serum Aspergillus galactomannan antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis: a study of 56 patients with hematologic cancer. **Cancer**, New York, v. 110, n. 4, p. 830-834, ago, 2007.

XAVIER, M. O.; OLIVEIRA, F. M.; SEVERO, L. C.; Capítulo 1: diagnóstico laboratorial das micoses pulmonares. **J Bras Pneumol**, Brasília, v. 9, n. 35, p. 907-919, set, 2009.

YAN, C.; TAI, X.; WEI, Q.; FENG, R.; LI C.; WU, Y.; HAO, P.; CHAN Q.; XIONG W.; XU J.; XU Y.; Lung MRI of invasive fungal infection at 3 Tesla: evaluation of five diferente pulse sequences and comparison with multidetector computed tomography (MDCT). **Eur Radiol**, Berlin, v. 25, n. 2, p. 550-557, fev, 2015.

YOON, S. H.; GOO, J. M.; LEE, S. M.; PARK, C. M.; SEO, H. J.; CHEON, G. J.; Positron emission tomography/magnetic resonance imagin evaluation of lung cancer – Current status and future prospects. **J Thorac Imaging**, Seoul, v. 29, n. 1, p. 4-16, jan, 2014.

THOMMI G., BELL G., LIU J., NUGENT K.; Spectrum of Invasive Pulmonary Aspergillosis in immunocompetent patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Southern Medical Journal**. Birmingham, v. 84, n. 7, p. 828-832, jul, 1991,

FISHMAN AP., ELIAS JA., FISHMAN JA., GRIPPI MA., SENIOR RM., PACK AI.; **Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders**, 4^a ed. New York: McGraw-Hill, 2008.

SAMBATAKOU H., DUPONT B., LODE H., DENNING DW.; Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. **Am J Med**. New York, v. 119, n. 6, p. 17-24, 2006.

AVNI T., LEVY I., SPRECHER H., YAHAV D., LEIBOVICI L., PAULF M.; Diagnostic Accuracy of PCR Alone Compared to Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis: a Systematic Review. **J Clin Microbiol.** Chicago, v. 50, n. 11, p. 3652-3658, 2012.

CORADI, Carolina Mazenador e QUEIROZ-FERNANDES, Geisiany Maria de. Importância do diagnóstico por imagem na aspergilose invasiva pulmonar. *SALUSVITA*, Bauru, v. 36, n. 4, p. 1183-1204, 2017.