

# Curso de Atualização – Micoses

## Capítulo 5 – Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento\*

Chapter 5 – Aspergillosis: from diagnosis to treatment

Maria da Penha Uchoa Sales

### Resumo

A aspergilose é uma doença multifacetada cujas manifestações clínicas são determinadas pela resposta imune do hospedeiro; podem se apresentar de forma alérgica, saprofítica ou invasiva. A aspergilose broncopulmonar alérgica caracteriza-se por asma corticoide dependente, febre, hemoptise e destruição da via aérea, que pode progredir para fibrose com faveolamento. O tratamento consiste da associação de corticosteroide e itraconazol. A aspergilose pulmonar invasiva requer documentação histopatológica e cultura positiva de material estéril para o diagnóstico. Possui pior prognóstico. O voriconazol apresenta melhor resposta terapêutica, proporcionando maior sobrevida e segurança do que a anfotericina B. A aspergilose pulmonar necrotizante crônica causa destruição progressiva do pulmão em pacientes com doença pulmonar crônica e leve grau de imunossupressão. O tratamento é realizado com itraconazol oral. A aspergilose pulmonar cavitária crônica causa múltiplas cavidades, contendo ou não aspergiloma, associadas a sintomas pulmonares e sistêmicos. O aspergiloma é caracterizado por tosse produtiva crônica e hemoptise em portadores de doença pulmonar crônica, associados a uma cavidade contendo massa arredondada, às vezes móvel, e separada da parede por espaço aéreo. A ressecção cirúrgica é o tratamento definitivo para ambas. Antifúngicos triazólicos promovem benefício terapêutico a longo prazo com risco mínimo.

**Descritores:** Aspergilose; Aspergilose pulmonar; Pneumopatias fúngicas.

### Abstract

Aspergillosis is a multifaceted disease whose clinical manifestations (allergic, saprophytic and invasive forms) are determined by the host immune response. Allergic bronchopulmonary aspergillosis is characterized by corticosteroid-dependent asthma, fever, hemoptysis and destruction of the airways, which can evolve to fibrosis with honeycombing. The treatment consists of the combined use of a corticosteroid and itraconazole. Invasive pulmonary aspergillosis, which has a worse prognosis, is diagnosed based on histopathological documentation and positive culture of a sterile specimen. The treatment response obtained with voriconazole is better, in terms of survival and safety, than that obtained with amphotericin B. In patients with chronic pulmonary disease who are mildly immunocompromised, chronic necrotizing pulmonary aspergillosis causes progressive destruction of the lung. Such patients are treated with oral itraconazole. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis causes multiple cavities, with or without aspergilloma, accompanied by pulmonary and systemic symptoms. In patients with chronic pulmonary disease, the aspergilloma is characterized by chronic productive cough and hemoptysis, together with a cavity containing a rounded, sometimes mobile, mass separated from the cavity wall by airspace. Surgical resection is the definitive treatment for both types of aspergillosis. Triazole fungicides provide long-term treatment benefits with minimal risk.

**Keywords:** Aspergillosis; Pulmonary aspergillosis; Lung diseases, fungal.

### Introdução

*Aspergillus* spp. é um fungo de distribuição universal na natureza, cuja fonte de contágio mais comum é a via aérea, e que emergiu como causa de infecção grave com risco de vida em pacientes imunodeprimidos.<sup>(1-3)</sup> Essa popu-

lação de pacientes em expansão é representada por portadores de infecção avançada por HIV, neutropenia prolongada e imunodeficiência primária, assim como transplantados de pulmão e de medula óssea.<sup>(1)</sup>

\* Trabalho realizado no Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.

Endereço para correspondência: Maria da Penha Uchoa Sales. Rua Gothardo Moraes, 155/1002A, Papicu, CEP 60190-801, Fortaleza, CE, Brasil.

Tel 55 85 3265-3265. E-mail: puchoasales152@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 3/8/2009. Aprovado, após revisão, em 5/8/2009.

### ***Microrganismo: Impacto das espécies***

Historicamente, o *A. fumigatus* é o agente mais comum das várias formas de manifestação da aspergilose.<sup>(1)</sup> Porém, atualmente observa-se um aumento progressivo da doença causada por outras espécies, como *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus*, sendo esse último resistente à anfotericina.<sup>(2)</sup>

### ***Manifestações clínicas***

São determinadas pela resposta imune do hospedeiro e classicamente definidas como formas invasiva, saprofítica e alérgica.<sup>(2)</sup>

### **Síndromes clínicas, diagnóstico e tratamento**

#### ***Alergia***

Há evidência cumulativa de asma causada por *Aspergillus* spp. e da associação desse organismo com asma grave e letal.<sup>(2)</sup>

### **Síndromes clínicas, diagnóstico e tratamento**

#### ***Aspergilose broncopulmonar alérgica***

A aspergilose broncopulmonar alérgica constitui uma forma de hipersensibilidade pulmonar associada à destruição das vias aéreas em resposta ao *Aspergillus* spp. Caracteriza-se por episódios de asma aguda responsiva a corticosteroide ou por asma corticoide dependente, com sintomas não usuais de febre e hemoptise, com destruição da via aérea. Se tratada inadequadamente, o dano pulmonar permanente progride para fibrose.<sup>(1,2)</sup>

#### ***Diagnóstico***

São critérios diagnósticos a obstrução brônquica episódica, a eosinofilia periférica, a presença de anticorpos específicos contra antígenos de *Aspergillus* spp., a reação cutânea imediata a antígeno de *Aspergillus* spp., a elevação sérica de IgE, a presença de infiltrados pulmonares que resolvem com corticoides e bronquiectasias centrais. Os critérios diagnósticos secundários são: detecção de *Aspergillus* spp. em espécimes respiratórios, expectoração de moldes brônquicos, elevação de IgE específica contra *Aspergillus* spp. e reação cutânea tardia.

### ***Recomendações chave***

O tratamento consiste da associação de corticosteroide e itraconazol.<sup>(1)</sup>

O corticoide melhora a função pulmonar e diminui os episódios de consolidações recorrentes

O uso de itraconazol (200 mg v.o. a cada 12 h por 16 semanas) reduz a dose de corticoide necessária, a eosinofilia e a concentração de IgE, melhorando a função pulmonar e a qualidade de vida.

#### ***Aspergilose pulmonar invasiva***

A aspergilose pulmonar invasiva (API) emergiu como uma doença infecciosa de alta morbidade e mortalidade em imunodeprimidos.<sup>(1,2)</sup>

#### ***Diagnóstico***

A confirmação com cultura é importante para diferenciar de infecção causada por outros fungos filamentosos, de fusariose e de scedosporiose. O valor preditivo positivo de uma cultura de material respiratório não-estéril aumenta com o aumento da imunossupressão.<sup>(1,2)</sup>

A hemocultura é de utilidade limitada em virtude de resultados negativos mesmo em infecção disseminada.

A utilização de material de LBA, biópsia transtorácica percutânea e biópsia por videotoracoscopia são procedimentos padrões para estabelecer o diagnóstico de API. Resultados falso-negativos podem ser observados em situações de uso prévio de antifúngicos ou quando o procedimento não alcança a área afetada.<sup>(1,2)</sup>

Na histologia, como o achado de hifa hialina septada, ramificada em ângulo de 90° não é específico para *Aspergillus* spp., outros métodos, como PCR, podem ser necessários para a identificação do fungo.<sup>(1,2)</sup>

A identificação do sinal do halo e do crescente aéreo na TC de tórax facilitou o diagnóstico da API em neutropênicos com doenças hematológicas. Outras doenças infecciosas apresentam esse sinal e entram como diagnóstico diferencial (zigomicetos, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., *Pseudomonas aeruginosa* e *Nocardia* spp.)<sup>(1,2)</sup>

A detecção de galactomanana, polissacarídeo da parede do *Aspergillus* spp., contribuiu como marcador para diagnóstico de API na ausência da cultura. Esse teste apresenta boa sensibilidade para API em portadores de doença hematológica maligna. Dois grupos de autores, em 2003, relataram uma sensibilidade de 73%

e 66,7% e uma especificidade de 96% e 98% respectivamente. Os valores preditivos positivos e negativos foram, respectivamente, de 73% e 98% e de 66,7% e 98%.<sup>(4,5)</sup> Além de facilitar o diagnóstico precoce, a antigenemia seriada com galactomanana pode ajudar na avaliação da resposta terapêutica. Portanto, a duração do tratamento pode ser determinada pela normalização da antigenemia, assim como a resolução do quadro clínico e radiológico.<sup>(1,2)</sup>

A combinação da antigenemia e TC de tórax deverá permitir o diagnóstico e o tratamento precoces.<sup>(1,2)</sup>

Outro marcador potencial é o  $\beta$ -D-glucana. Sua presença significa infecção fúngica invasiva, mas o teste não é específico.<sup>(1,2)</sup>

A utilização de PCR é promissora, mas ainda está sem padronização.<sup>(1,2)</sup>

### **Recomendações chave**

A confirmação diagnóstica requer a documentação histopatológica da infecção e a cultura positiva de espécime de material estéril.<sup>(6)</sup>

Para estabelecer-se um diagnóstico provável, é necessário o preenchimento de três critérios: fatores de risco do hospedeiro; manifestações clínicas e radiológicas; e evidência microbiológica (cultura/antigenemia).

### **Tratamento**

Em virtude do potencial de progressão da doença, recomenda-se o tratamento precoce nos casos altamente suspeitos, enquanto a avaliação diagnóstica é conduzida.

Um ensaio clínico controlado randomizado mostrou que o voriconazol, quando comparado à anfotericina B, apresenta melhor resposta terapêutica, melhor sobrevida e maior segurança.<sup>(1,6,7)</sup>

O voriconazol é indicado como tratamento de primeira escolha. A formulação endovenosa é recomendada para pacientes graves.<sup>(8)</sup>

O voriconazol é também indicado como tratamento de primeira escolha em casos de manifestações incomuns da aspergilose invasiva, como osteomielite e endocardite.<sup>(1)</sup>

A anfotericina B lipossomal pode ser considerada como alternativa para o tratamento de primeira escolha em alguns casos.<sup>(1)</sup>

Em caso de hepatopatia ou de outra contraindicação ao uso de voriconazol, as formulações lipídicas da anfotericina são efetivas e menos tóxicas do que sua forma convencional.<sup>(1)</sup>

Em casos refratários, o manejo inclui a alteração da via de administração (para i.v.),

o monitoramento dos níveis da medicação, a alteração da classe do medicamento e/ou a combinação medicamentosa.<sup>(1)</sup>

Em caso de intolerância ou refratariedade, o diagnóstico deverá sempre ser confirmado, e são indicadas as formulações lipídicas da anfotericina, posaconazol ou itraconazol, exceto nos casos de uso prévio de voriconazol, caspofungina ou micafungina.<sup>(1)</sup>

A combinação terapêutica não é rotineiramente recomendada como primeira escolha, mas a recomendação é válida nas situações de intolerância ou refratariedade.<sup>(1)</sup>

O tratamento primário de infecção causada por *A. terreus* deve ser realizado com derivados triazólicos em virtude da resistência desse fungo à anfotericina.<sup>(1)</sup>

A duração do tratamento não está definida, em geral 6-12 semanas, sendo que nos imunodeprimidos deve-se manter o medicamento até que ocorra melhora da imunossupressão e reabsorção das lesões.<sup>(1)</sup>

A monitorização da resposta terapêutica inclui a avaliação dos sintomas e sinais, assim como dos aspectos radiológicos, em intervalos regulares. O aumento progressivo da antigenemia significa mau prognóstico; porém, a normalização da mesma não pode ser utilizada como critério único para cessar o tratamento.<sup>(1)</sup>

Para aqueles com tratamento prévio para API e que serão submetidos à imunossupressão, a utilização de antifúngico previne a infecção recorrente.<sup>(1)</sup>

Em caso de imunossupressão crônica, a terapia antifúngica durante o período de imunossupressão parece estar associada com uma evolução mais favorável. A antigenemia com galactomanana constitui um recurso promissor.<sup>(1)</sup>

A ressecção cirúrgica deve ser considerada em casos de lesão contígua a grandes vasos e/ou ao pericárdio, de lesão única que causa hemoptise ou de invasão da parede torácica.<sup>(1)</sup>

### **Fatores que aumentam o risco de morte**

São fatores que aumentam o risco de morte a infecção após transplante; sua rejeição; neutropenia; infecção por citomegalovírus; uso prolongado de corticoides e imunossupressores; API disseminada; monocitopenia; carga fúngica; derrame pleural associado; insuficiência renal; infecção bacteriana de repetição; e idade avançada.<sup>(1)</sup>

## **API e DPOC**

Atualmente, observa-se um aumento do registro de API em pacientes sem os fatores de riscos conhecidos, como no caso dos portadores de DPOC. O uso crônico de corticoide oral com dose média acima de 20 mg/dia, a exacerbação da doença, a antibioticoterapia e a presença de comorbidades podem ser alguns dos fatores de risco.<sup>(3,9)</sup>

### **Diagnóstico**

O diagnóstico é realizado com o isolamento de hifas de *Aspergillus* spp. em tecido ou em material estéril associado a um quadro clínico compatível.

É considerado como diagnóstico provável o isolamento de *Aspergillus* spp. em cultura ou material citológico de secreções respiratórias (escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal) associado a um quadro clínico-radiológico compatível.

O quadro radiológico apresenta-se alterado em 78% dos casos. Em radiografia/TC de tórax, há a presença de infiltrado/consolidação em 43%; lesões cavitárias em 20%; e nódulos múltiplos ou nódulo solitário em 4%. A presença do sinal do halo é mais comum em neutropênicos, na fase aguda (primeira semana) da API.

### **Microbiologia/sorologia/PCR**

O valor preditivo positivo da cultura positiva para *Aspergillus* spp. em material respiratório não-estéril é proporcional à imunidade do paciente. O exame é altamente preditivo em imunodeprimidos e pode indicar o tratamento antifúngico.

O achado de *Aspergillus* spp. em secreções do trato respiratório inferior deve ser avaliado cuidadosamente para excluir API. A cultura negativa nesses espécimes não exclui o diagnóstico. Nesses casos, deve-se considerar um quadro clínico compatível e os resultados das imagens de TC de tórax, da sorologia e da broncoscopia. Iniciar o tratamento com antifúngico naqueles criticamente enfermos.

Em portadores de DPOC, o material de LBA positivo para *Aspergillus* spp., associado ou não à biópsia transbrônquica, pode ser útil para o diagnóstico e o tratamento em pacientes clínicos e radiologicamente suspeitos que não respondem a antibioticoterapia convencional.

Os valores preditivos positivos e negativos para antigenemia com galactomanana são, respectivamente, de 25-62% e de 92-98%.

Os valores preditivos positivos e negativos para PCR no sangue e no material de LBA são, respectivamente, de 67-100% e de 55-95%. A PCR não discrimina colonização de infecção.

Em uma revisão da literatura de 65 casos de DPOC associado à API, mostrou-se que 43 pacientes tiveram diagnóstico de API confirmado, e 22 tiveram diagnóstico provável; 46 (71%) foram tratados com antifúngicos e 19 (30%) com múltiplos agentes. Dos 65 pacientes, 49 (91%) morreram (provavelmente em virtude do diagnóstico tardio, idade elevada, presença de comorbidades ou reserva pulmonar comprometida) e 31 (48%) receberam ventilação mecânica. Todos os que sobreviveram apresentavam API comprovada.

### **API e imunossupressão**

A reversão da imunossupressão é um fator importante para o sucesso terapêutico da API.<sup>(1)</sup>

Pacientes com neutropenia prolongada (> 10 dias) e risco para API podem se beneficiar do uso de GM-CSF.

Há registro de casos individualizados de uso de IFN- $\delta$  como terapia adjuvante ao antifúngico para API em imunodeprimidos não-neutropênicos, em particular naqueles com doença granulomatosa crônica.

A suspensão ou a redução de corticoide é crítica para o sucesso terapêutico da API.

### **Tratamento empírico para neutropênicos com suspeita de API**

#### **Recomendações chave**

O uso empírico de anfotericina B lipossomal, voriconazol, itraconazol ou caspofungina é recomendado para pacientes de alto risco que apresentam neutropenia prolongada e febre persistente, a despeito da antibioticoterapia de amplo espectro (Quadro 1) enquanto a investigação diagnóstica é conduzida.<sup>(1)</sup>

O tratamento empírico não é recomendado para pacientes com neutropenia de curto prazo (menos de 10 dias), exceto na presença de achados indicativos de API.

#### **Profilaxia da API**

A seleção de pacientes de alto risco é um desafio.

**Quadro 1** – Sumário das recomendações para o tratamento da aspergilose. <sup>(1,8)</sup>

Forma de apresentação	Tratamento		Observações
	Primeira escolha	Alternativa	
API	Voriconazol: 6mg/kg i.v. 12/12 h, seguida por 4 mg/kg i.v. 12/12 h e 200 mg v.o. 12/12 h  Caspofungina: ataque: 70 mg i.v./dia, seguida de 50 mg i.v./dia;  Itraconazol: dose dependente da formulação	ANBL: 3-5 mg/kg i.v./dia; ANBC: 5 mg/kg i.v./dia;  Caspofungina: ataque: 70 mg i.v./dia, seguida de 50 mg i.v./dia;  Itraconazol: dose dependente da formulação	
Aspergilose traqueobrônquica Crónica: APNC	Similar à API Similar à API	Similar à API Similar à API	Como o tratamento é prolongado, prefere-se a administração oral de um triazolico (voriconazol ou itraconazol)
Crónica: Aspergiloma	Ressecção cirúrgica	Itraconazol ou voriconazol, em dose similar à API	
Crónica: APCC Aspergiloma complexo	Itraconazol ou voriconazol	Similar à API	Similar à APNC.  A ressecção cirúrgica pode resultar em alta morbidade e mortalidade
ABPA	Itraconazol	Voriconazol: 200 mg v.o. 12/12 h	Associação com corticosteroide
Tratamento empírico para AI	ANBL: 3-5 mg/kg i.v./dia; ANBC: 5 mg/kg i.v./dia; Caspofungina: ataque: 70 mg i.v./dia, seguida de 50 mg i.v./dia; Itraconazol: 200 mg i.v./dia ou 12/12 h; Voriconazol: 6 mg/kg i.v. 12/12 h, seguida por 3 mg/kg i.v. 12/12 h e 200 mg v.o. 12/12 h.	Similar à API	Uso em população de alto risco para AI
Profilaxia para AI	Posaconazol: 200 mg 8/8 h	Itraconazol: 200 mg i.v. 12/12 h/2 dias; a seguir: 200 mg i.v./dia ou 200 mg v.o. 12/12h;  Micafungina: 50 mg i.v./dia	Eficaz em neutropênicos; portadores de LMA e síndrome mielodisplásica

API: aspergilose pulmonar invasiva; ANBL: anfotericina B lipossomal; ANBC: anfotericina B complexo lipídico; APNC: aspergilose pulmonar necrotizante crónica; APCC: aspergilose pulmonar cavitária crónica; ABPA: aspergilose broncopulmonar alérgica; AI: aspergilose invasiva; e LMA: leucemia mieloide aguda.

O posaconazol pode ser recomendado em transplantados de medula óssea que apresentam rejeição, uso prolongado de altas doses de corticoide, portadores de leucemia mieloide aguda ou de síndrome mielodisplásica que apresentam alto risco para API.<sup>(1)</sup> O itraconazol pode ser efetivo; porém, a tolerabilidade limita seu uso.

### ***Aspergilose traqueobrônquica***

Os pacientes de risco são aqueles portadores de HIV, neutropênicos e transplantados de pulmão. Há três formas de apresentação: obstrutiva, pseudomembranosa e ulcerativa.<sup>(1)</sup>

#### ***Diagnóstico***

A broncoscopia é o exame inicial mais importante, e a TC de tórax é útil para avaliar se há falha na progressão da lesão na via aérea.

O tratamento precoce previne a ruptura da anastomose brônquica e a perda do enxerto, além de resolver as lesões ulcerativas em transplantados de pulmão.

#### ***Recomendações chave***

O voriconazol é recomendado como tratamento de primeira escolha.<sup>(1)</sup>

Em virtude da nefrotoxicidade da anfotericina B convencional, o composto lipossomal é recomendado em portadores de transplante pulmonar.

A redução da imunossupressão é importante para melhorar a resposta terapêutica.

O uso de anfotericina em aerossol pode ser benéfico pelo fato de liberar alta concentração do medicamento no sítio da infecção, mas ainda não há padronização.

### ***Aspergilose pulmonar necrotizante crônica***

A aspergilose pulmonar necrotizante crônica (APNC) tem como característica a destruição lentamente progressiva do pulmão em pacientes com doença pulmonar crônica e leve grau de imunossupressão, como no uso prolongado de corticosteroide sistêmico ou em paciente diabético.<sup>(1)</sup>

Há uma maior evidência para o tratamento com itraconazol oral.

Em virtude de o tratamento medicamentoso ser prolongado, a preferência é pela utilização da via oral.

Outros tratamentos descritos são a instilação intracavitária de anfotericina e, mais recentemente, o uso de voriconazol.

### ***Formas crônicas e saprofiticas: Aspergilose pulmonar cavitária crônica (aspergiloma complexo) e aspergiloma***

Usualmente, esses pacientes apresentam uma doença pulmonar subjacente, lesão cavitária tuberculosa, histoplasmose, sarcoidose, bolha enfisematosa ou doença pulmonar fibrótica.<sup>(1)</sup>

Dentre as complicações com risco de morte incluem-se: hemoptise, fibrose pulmonar e aspergilose invasiva.

#### ***Aspergiloma***

O aspergiloma é um conglomerado de hifas de *Aspergillus* spp., muco, fibrina e restos celulares no interior de cavidades pulmonares, em cistos e bronquiectasias.

#### ***Diagnóstico***

Tosse produtiva crônica, hemoptise em portador de doença pulmonar crônica, associada à alteração radiológica, caracterizada por massa arredondada, algumas vezes móvel, com densidade líquida, dentro de uma cavidade, e separada da parede por espaço aéreo (sinal do crescente), além de espessamento pleural adjacente à cavidade.

#### ***Aspergilose pulmonar cavitária crônica (aspergiloma complexo)***

Apresenta-se com múltiplas cavidades contendo ou não aspergiloma, associadas a sintomas pulmonares e sistêmicos e ao aumento de marcadores inflamatórios. Sem tratamento, essas cavidades podem aumentar de tamanho e coalescer. O diagnóstico diferencial deve ser feito com APNC.

#### ***Tratamento para aspergiloma simples e complexo***

Dispõem-se, atualmente, de publicações de relatos de casos e de ensaios clínicos não-controlados.

A ressecção cirúrgica é o tratamento definitivo para o aspergiloma simples e deve ser selecionado em casos especiais de aspergiloma complexo em virtude da alta morbidade e

mortalidade. O uso de itraconazol, voriconazol e, presumivelmente, de posaconazol promove algum benefício terapêutico com mínimo risco para aqueles não selecionados para cirurgia.

A embolização de artéria brônquica é recomendada para aqueles com hemoptise com risco de morte e que deverão receber tratamento medicamentoso ou cirúrgico, em caso de estabilização da hemoptise.

A instilação endobrônquica ou intracavitária de anfotericina tem sido relatada em casos isolados com algum sucesso.

O tratamento antifúngico prolongado com itraconazol ou voriconazol, talvez até por toda a vida, é recomendado para aspergilose pulmonar cavitária crônica.

## Referências

1. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60.
2. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):545-61, vi.
3. Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. *Chron Respir Dis*. 2008;5(1):19-27.
4. Pazos C, del Palacio A. Diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora en enfermos neutropénicos mediante la detección bisemanal de galactomanano en suero con Platelia® Aspergillus. *Rer Iberoam Micol*. 2003;20(3):99-102.
5. Dolores Moragues M, Amutio E, García-Ruiz JC, Pontón J. Utilidad de la detección de galactomanano en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos. *Rer Iberoam Micol*. 2003;20(3):103-110.
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15.
7. Sambatakou H, Dupont B, Lode H, Denning DW. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med*. 2006;119(6):527.e17-24.
8. Martinez R. An update on the use of antifungal agents. *J Bras Pneumol*. 2006;32(5):449-60.
9. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(6):427-9.

## Sobre a autora

---

*Maria da Penha Uchoa Sales*

Pneumologista. Hospital de Messejana, Fortaleza (CE) Brasil.