



REMARA

Rede EBSEH de Monitoramento
de *Aspergillus* spp.
Resistentes a Antifúngicos

Protocolos clínicos

Apresentação

É com grande satisfação que damos as boas-vindas aos pesquisadores, estudantes, profissionais de saúde e equipes laboratoriais dos hospitais universitários da Rede EBSEERH que passam a integrar a Rede EBSEERH de Monitoramento de *Aspergillus* spp. Resistentes a Antifúngicos (REMARA). Estamos muito felizes em iniciar este projeto de abrangência nacional, cuidadosamente planejado para ter aplicação direta no Sistema Único de Saúde (SUS), fortalecendo a integração entre assistência, ensino, pesquisa e vigilância em saúde. A participação ativa dos centros, envolvendo profissionais da saúde, docentes, residentes, pós-graduandos e estudantes de graduação, é fundamental para o êxito da Rede e para a formação de recursos humanos qualificados, comprometidos com a qualificação do cuidado aos pacientes e com a produção de evidências científicas relevantes para a saúde pública brasileira.

Desde sua concepção, o projeto foi estruturado de forma organizada, padronizada e plenamente compatível com a rotina hospitalar, com o objetivo de facilitar a adesão dos centros e assegurar a qualidade e a comparabilidade dos dados gerados, destacando-se como diferencial central desta iniciativa a oferta de diagnóstico em tempo real para os pacientes. Todo o material necessário para esta etapa clínico-laboratorial está disponibilizado aos centros participantes, incluindo Protocolos Operacionais Padrão (POPs), manuais clínicos e laboratoriais, cartazes e folders informativos, modelos padronizados de ficha de solicitação de exames, Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), além de um Caderno de Registros para o controle físico das amostras, acompanhamento dos resultados e organização dos fluxos locais. O registro, a organização e o gerenciamento dos dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos da Rede serão realizados por meio da plataforma REDCap, adotada como sistema oficial do projeto, garantindo rastreabilidade, segurança das informações e integração entre os centros.

Um diferencial estratégico adicional desta iniciativa é a padronização diagnóstica baseada no uso de kits comerciais desenvolvidos especificamente para o projeto. No âmbito do Edital CNPq RAM – 2022, a empresa parceira CECOM, de São Paulo, desenvolveu um kit de triagem para aspergilose inéxito no Brasil, concebido para atender às necessidades desta Rede Nacional. Adicionalmente, será utilizado um kit rápido para detecção de IgG anti-*Aspergillus*, uma inovação no cenário nacional, cujos resultados poderão contribuir de forma decisiva para a avaliação do desempenho diagnóstico e para futuras estratégias de incorporação dessa tecnologia no SUS.

Um dos pontos cruciais do projeto será o envio dos isolados clínicos obtidos nos centros participantes ao centro coordenador, para identificação de espécies, confirmação fenotípica e molecular da resistência antifúngica, assegurando maior robustez analítica, padronização dos resultados e fortalecimento da vigilância nacional.

Embora estruturado como uma rede colaborativa de abrangência nacional, o projeto respeita e estimula a autonomia científica dos centros participantes, permitindo o desenvolvimento de estudos locais de prevalência, caracterização clínica e perfil epidemiológico da aspergilose, bem como a utilização dos dados para atividades de

iniciação científica, trabalhos de conclusão de curso, dissertações e teses, sempre em consonância com os princípios éticos e com as diretrizes de governança da Rede. Essa abordagem favorece a produção científica descentralizada, ao mesmo tempo em que preserva a padronização metodológica necessária para análises multicêntricas integradas.

Do ponto de vista estratégico, a adoção de insumos comerciais padronizados, aliada à organização rigorosa dos fluxos clínicos e laboratoriais, permitirá não apenas o aprimoramento do diagnóstico e do manejo terapêutico da aspergilose, mas também a geração de evidências sólidas para a realização de um estudo final de custo-efetividade. Esses dados são fundamentais para subsidiar processos de avaliação de tecnologias em saúde e apoiar decisões relacionadas à incorporação de métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas no âmbito do SUS. Assim, ao integrar assistência, vigilância, inovação diagnóstica e avaliação econômica, a Rede REMARA consolida-se como uma iniciativa de relevância científica, assistencial e estratégica para o enfrentamento da aspergilose e da resistência antifúngica no Brasil.

Campo Grande, dezembro de 2025

James Venturini
Coordenador Geral

Perguntas e respostas

1. O que é a aspergilose e por que ela é importante para o SUS?

A aspergilose é um conjunto de doenças causadas por fungos do gênero *Aspergillus*, principalmente *A. fumigatus*, podendo se manifestar em diferentes formas clínicas, como aspergilose pulmonar crônica e aspergilose invasiva. Trata-se de uma condição de grande relevância no contexto hospitalar, sobretudo em pacientes com doenças pulmonares prévias, indivíduos críticos e pessoas imunocomprometidas, com impacto direto na morbimortalidade e na utilização de recursos assistenciais no SUS.

2. Por que a resistência antifúngica é uma preocupação crescente?

Os antifúngicos azólicos constituem a base do tratamento da aspergilose, e o aumento da resistência de *A. fumigatus* a esses medicamentos tem sido associado a falhas terapêuticas e elevadas taxas de mortalidade. A resistência antifúngica, portanto, é um desafio clínico emergente e uma prioridade para vigilância, diagnóstico oportuno e decisão terapêutica adequada.

3. Qual é a relação entre ambiente, agricultura e resistência antifúngica?

O uso extensivo de fungicidas azólicos na agricultura pode favorecer o surgimento de isolados ambientais resistentes, com potencial de exposição humana por inalação. Esse cenário reforça a necessidade de compreender a resistência antifúngica sob a perspectiva da Saúde Única (One Health), integrando dimensões da saúde humana, ambiental e animal.

4. Por que este projeto está sendo realizado?

No Brasil, poucos laboratórios realizam testes de suscetibilidade antifúngica para fungos filamentosos na rotina hospitalar, o que limita a detecção precoce da resistência e a geração de dados comparáveis entre serviços. Este projeto cria uma Rede Nacional de Vigilância no âmbito da EBSEH, com metodologia padronizada, suporte técnico e integração de dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos, visando fortalecer o diagnóstico e o monitoramento da resistência.

5. Qual é o papel do meu hospital na Rede?

Cada centro participante é essencial para o sucesso da Rede REMARA e contribuirá, de acordo com sua capacidade local, na identificação e inclusão de pacientes com suspeita clínica de aspergilose (aspergilose invasiva e aspergilose pulmonar crônica), na coleta de dados clínicos a partir dos prontuários, na obtenção de amostras biológicas conforme protocolo, na realização de exames de rotina e na triagem inicial de isolados de *Aspergillus* spp.. Quando indicado, os isolados poderão ser encaminhados ao centro coordenador para identificação de espécies e confirmação fenotípica e molecular da resistência. O registro e a organização dos dados serão realizados em caderno físico e, online, no REDCap, sempre respeitando os fluxos assistenciais e laboratoriais já estabelecidos em cada hospital.

6. Quem são os pacientes incluídos no estudo?

De modo geral e a depender de cada centro colaborador, serão incluídos pacientes desde a idade ≥ 2 anos, atendidos em ambulatórios, enfermarias ou unidades de terapia intensiva, com suspeita clínica de aspergilose definida segundo critérios padronizados do projeto, incluindo aspergilose pulmonar crônica e aspergilose invasiva. A participação está condicionada à assinatura do TCLE e, quando aplicável, do TALE.

7. Quais materiais biológicos serão coletados e o que será analisado?

Conforme indicação clínica e protocolo do estudo, poderão ser coletadas amostras respiratórias (por exemplo, escarro, lavado broncoalveolar e aspirado traqueal), sangue e exames de imagem, quando disponíveis. As amostras serão utilizadas para os objetivos do projeto, sem formação de biorrepositório, incluindo identificação de espécies, testes de suscetibilidade antifúngica, detecção de antígenos ou anticorpos no contexto da aspergilose, detecção de fenótipos resistentes/não selvagens, análises moleculares de mecanismos de resistência e estudos de epidemiologia molecular com correlação clínica. A coleta de material biológico constitui uma etapa crucial para o diagnóstico e solicitação de medicamentos antifúngicos pelo Ministério da Saúde.

8. Quais materiais e ferramentas serão disponibilizados aos centros participantes?

Serão disponibilizados POPs, manuais clínicos e laboratoriais, cartazes e folders, modelos de ficha de solicitação de exame, TCLE/TALE e caderno de registros para controle de amostras e resultados. O projeto também disponibiliza kits comerciais padronizados desenvolvidos pela CECON (São Paulo), incluindo um kit de triagem inédito no Brasil e um kit rápido para detecção de IgG anti-*Aspergillus*, além da plataforma REDCap para registro e gerenciamento dos dados da Rede.

9. Os centros poderão realizar estudos locais de prevalência e análises próprias?

Sim. O projeto incentiva a autonomia científica dos centros, permitindo o desenvolvimento de estudos locais de prevalência e caracterização clínica-epidemiológica, bem como o uso dos dados em atividades acadêmicas (iniciação científica, TCC, dissertações e teses), em consonância com os princípios éticos e com as diretrizes de governança e autoria estabelecidas pela Rede.

10. Quais são os resultados esperados e por que o estudo de custo-efetividade é importante?

Espera-se aprimorar o diagnóstico da aspergilose, detectar precocemente a resistência antifúngica, qualificar o direcionamento terapêutico e fortalecer a vigilância epidemiológica nacional. Além disso, a padronização diagnóstica com kits comerciais e a organização rigorosa dos fluxos permitirão gerar evidências robustas para um estudo final de custo-efetividade, essencial para subsidiar processos de avaliação de tecnologias em saúde e apoiar decisões de incorporação de métodos e tecnologias no SUS, especialmente no que se refere a estratégias de triagem e ao uso do teste rápido de IgG anti-*Aspergillus*.

Fluxograma Projeto REMARA

Suspeita de Aspergilose Pulmonar Crônica (APC): soro para teste rápido para detecção de IgM/IgG anti-*Aspergillus*.

Suspeita de Aspergilose Invasiva (AI): soro, lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal para teste rápido para detecção de Galactomanana (GM).

+

acompanhada de amostra respiratória para cultura, isolamento de *Aspergillus* spp. e teste de sensibilidade antifúngica

Inclusão do paciente no estudo + TCLE no REDCap (POP 09) + envio de amostra para testes rápidos e culturas

ISOLAMENTO POP (01)

Compatível com *Aspergillus*

Não

Descarte

Sim

REDCap - atualização dos dados (POP 09, registro 3)

Purificação (POP02)

Repetir a purificação

Não

Purificação uniforme e homogênea indica pureza

Sim

Armazenamento + Atualização REDCap (POP 09 Registro 3)

Disco-difusão POP 05) + atualização do REDCap - Registro 3

+

Testes de triagem (POP 04) + atualização do REDCap - Registro 3

contactar o médico assistente ou setor responsável

Se fenótipo de resistência em qualquer uma das metodologias

Envio dos isolados (POP 08) + atualizar o REDCap (POP 09) - Registro 3

Figura 1: Fluxograma do Projeto REMARA, descrevendo as etapas de inclusão de pacientes, isolamento, purificação, testes de triagem e resistência de *Aspergillus* spp., bem como o registro em REDCap e armazenamento dos isolados.



REMARA
Rede EBSEH de Monitoramento
de *Aspergillus* spp.
Resistentes a Antifúngicos



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

SUMÁRIO

1. OBJETIVOS.....	2
2. JUSTIFICATIVAS.....	2
3. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES.....	2
4. CONCEITOS.....	2
5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	3
6. FATORES DE RISCO PARA AI.....	3
7. AGENTES ETIOLÓGICOS.....	4
8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE AI.....	4
9. EXAMES COMPLEMENTARES LABORATORIAIS.....	5
10. EXAMES COMPLEMENTARES POR IMAGEM.....	7
11. DIAGNÓSTICO DE AI BASEADO EM CRITÉRIOS.....	10
12. PREVENÇÃO DE AI.....	11
13. ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DE AI.....	12
14. TRATAMENTO DE AI.....	13
15. AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA.....	13
16. DURAÇÃO DE TRATAMENTO DE AI.....	14
17. HISTÓRICO DE REVISÃO.....	15
REFERÊNCIAS.....	15



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

SIGLAS

AI, aspergilose invasiva

ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica

AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida

APC, aspergilose pulmonar crônica

API, aspergilose pulmonar invasiva

AspICU, Aspergillosis Proven Infection in Critically Ill Patients in the ICU

AT, aspirado traqueal

BM-ASPICU, Biomarker-Based Aspergillosis in Critically Ill Patients in the ICU

CAPA, COVID-19-associated pulmonary aspergillosis

DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica

EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

FUNDICU, Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit

GM, galactomanana

HIV, Vírus da imunodeficiência adquirida

IDSA, Infectious Diseases Society of America

IAPA, Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis

LBA, lavado broncoalveolar

RCP, reação em cadeia de polimerase

TC, tomografia

TFL, teste de fluxo lateral

UTI, unidade de terapia intensiva



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

1. OBJETIVOS

Padronizar a rotina de diagnóstico e tratamento para aspergilose invasiva durante a internação hospitalar.

2. JUSTIFICATIVA

Justifica-se a realização deste protocolo devido ao grande desafio para o diagnóstico de AI, principalmente em pacientes imunossuprimidos, que apresentam uma alta taxa de letalidade. Além disso, somando-se aos fatores de risco classicamente conhecidos, atualmente, alguns fatores emergentes, principalmente em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), demonstram que o diagnóstico pode ser subestimado e não ser realizado, impactando na sua sobrevivência.

3. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES

O diagnóstico precoce e o tratamento da AI é de responsabilidade de todos os profissionais de saúde que estão na assistência direta ou indireta do paciente (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, técnicos de enfermagem e demais áreas de apoio, como laboratório de análises clínicas, farmácia, diretorias, serviço de controle de infecção relacionada à assistência à saúde, núcleo de vigilância epidemiológica, setor de manutenção, entre outros).

4. CONCEITOS

A aspergilose pulmonar é uma síndrome que abrange várias condições pulmonares causadas por espécies de *Aspergillus*, e sua apresentação clínica depende do estado imunológico do hospedeiro e de doenças pulmonares subjacentes:



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

1. Aspergilose Pulmonar Crônica (APC): Afeta pacientes com doenças pulmonares estruturais crônicas, como DPOC ou doenças pulmonares micobacterianas prévias, mas sem imunocomprometimento significativo. Inclui formas como aspergiloma simples, aspergilose pulmonar cavitária crônica e aspergilose pulmonar fibrosante crônica. A APC é diagnosticada pela presença de cavidades pulmonares com ou sem bola fúngica, evidência de infecção por *Aspergillus* e resposta imunológica ao fungo, persistindo por pelo menos três meses.
2. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA): Resulta de uma reação de hipersensibilidade ao *Aspergillus*, ocorrendo principalmente em pacientes com asma ou fibrose cística. É importante reconhecer e tratar a ABPA para evitar danos permanentes aos pulmões ou vias aéreas.
3. Aspergilose Invasiva (AI): Esta forma ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com neutropenia, receptores de transplante de pulmão, pacientes criticamente doentes e aqueles em uso de corticosteroides. A aspergilose pulmonar invasiva (API) caracteriza-se pela invasão dos vasos pulmonares pelas hifas de *Aspergillus*, podendo ser angioinvasiva ou broncoinvasiva.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Critérios de inclusão para o protocolo: todos os pacientes adultos e pediátricos com fatores de riscos clássicos e emergentes para AI;
- Critérios de exclusão: são excluídos deste protocolo todos os pacientes com suspeita ou confirmação de APC e ABPA.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

6. FATORES DE RISCO PARA AI

6.1 Critérios de suspeita para inclusão de pacientes

Critério I - Pelo menos um dos seguintes fatores de risco:

- Neutropenia (< 500 neutrófilos/mm³ por mais de 10 dias)
- Transplante de células-tronco alogênicas
- Uso prolongado de corticosteroides (> 20mg/dia prednisona, ou equivalente, por pelo menos 14 dias)
- Imunossupressão por agentes de ação em células T (por > 90 dias)
- Uso de imunobiológicos
- Erros Inato da Imunidade
- Neoplasias hematológicas
- Tumores sólidos
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC moderado ou grave), bronquiectasias, ou infecção respiratória viral (influenza, SARS-CoV-2 etc)
- Cirrose hepática descompensada, insuficiência hepática, diabetes mellitus ou alcoolismo crônico
- Infecção pelo HIV (CD4 < 200 células/mm³)
- Outras doenças crônicas, cirurgia cardíaca ou ventilação mecânica invasiva

Critério II - Pelo menos um dos sintomas ou achados clínicos:

- Febre por mais de 3 dias, apesar de antibioticoterapia adequada
- Retorno da febre após o período de 48 horas afebril enquanto em uso de antibióticos e sem evidência de outras causas aparentes
- Dor torácica pleurítica
- Presença de atrito pleural
- Dispneia
- Hemoptise
- Piora da insuficiência respiratória, independentemente de uso de antibiótico adequado e suporte ventilatório



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

7. AGENTES ETIOLÓGICOS

Aspergillus é um gênero de fungos filamentosos saprófitas amplamente distribuído no ambiente, de forma universal, apresentando produção de esporos (conídios) que são facilmente inalados. Na microscopia direta, apresenta-se como hifas septadas com ramificações em ângulo agudo, características que ajudam a diferenciá-lo de outros fungos filamentosos.

O gênero *Aspergillus* contém mais de 400 espécies reconhecidas e, aproximadamente, 40 espécies patogênicas aos humanos, sendo os principais agentes etiológicos: *Aspergillus fumigatus*, seguido pelo *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus*.

8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os principais sítios de apresentação da AI são os pulmões ou seios da face após a inalação de conídios, embora, menos comumente, a doença possa se espalhar a partir do trato gastrointestinal ou resultar de inoculação direta na pele.

Os principais sinais e sintomas da API são:

- Febre, dor torácica, dispneia, tosse e/ou hemoptise;
- Tríade clássica descrita em pacientes neutropênicos: febre, dor torácica pleurítica e hemoptise.

A ausência dessa tríade não descarta o diagnóstico no paciente com fatores de risco para a doença. Pacientes neutropênicos frequentemente apresentam febre na ausência de sintomas pulmonares localizados. Nesses pacientes, a imagem pulmonar frequentemente revela nódulos e/ou infiltrados pulmonares. Acrescentar uma linha sobre as outras apresentações.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

9. EXAMES COMPLEMENTARES LABORATORIAIS

A seguir, apresentamos o quadro com os exames laboratoriais indicados para o diagnóstico de AI:

Item	Exames	Observações
9.1	Exame direto de espécimes respiratórias (micológico direto)	Podem ser obtidas amostras de escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (preferência): - Os organismos podem ser observados como hifas hialinas septadas estreitas com ramificação em ângulo agudo dicotômico (45°). Vários fungos filamentosos, incluindo <i>Scedosporium</i> spp e <i>Fusarium</i> spp, têm aparências semelhantes a <i>Aspergillus</i> spp. na microscopia direta.
9.2	Cultura em amostras respiratórias	Podem ser obtidas de amostras de escarro, aspirado traqueal ou lavado broncoalveolar (preferência): - Tanto o exame de microscopia direta quanto a cultura são pouco sensíveis e a terapia não deve ser adiada na ausência de tal confirmação;
9.3.	Histopatológico	Exame de difícil realização devido plaquetopenia nos pacientes com doenças hematológicas (leucemia, aplasia de medula, pós-quimioterapia), porém se possível, deve ser realizado.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

		<ul style="list-style-type: none">- Biópsia de tecidos: demonstra hifas hialinas septadas e estreitas com ramificação em ângulo agudo dicotômico;- Pode ser utilizada a coloração de prata metenamina de Gomori ou ácido periódico de Schiff;
9.4	Detecção de antígeno de galactomanana (GM)	<p>GM é um polissacarídeo que é um constituinte principal das paredes celulares do <i>Aspergillus</i>;</p> <ul style="list-style-type: none">- A sua detecção é realizada por um imunoenensaio enzimático de sanduíche duplo (EIA) ou o teste imunocromatográfico;- Aprovado para testar soro e fluido em LBA, mas tem sido também utilizado em amostras de aspirado traqueal;<ul style="list-style-type: none">a. Soro:<ul style="list-style-type: none">- Resultados falso-positivos podem ocorrer com amoxicilina-clavulanato intravenosa e de forma rara com as apresentações atuais de piperacilina-tazobactam, por reatividade cruzada; presença de <i>Ascomicetes</i>, <i>Fusarium</i>, espécies de <i>Penicillium</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>; podem ocorrer durante os primeiros 100 dias após o transplante de células hematopoiéticas e em pacientes com mucosite do trato gastrointestinal por quimioterapia ou doença do enxerto contra o hospedeiro;- Resultados falso-negativos: amostra hemolisada, hiperbilirrubinemia, TOS e presença de anticorpos anti-<i>Aspergillus</i> e uso de antifúngico.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

		<p>b. Lavado broncoalveolar (LBA):</p> <ul style="list-style-type: none">- Resultados falso-positivos podem ocorrer devido possibilidade de colonização somente de vias aéreas ou fluido do lavado contaminado com galactomanana. <p>c. Outros tipos de espécimes: embora tenha sido aprovada pelo <i>Food and Drug Administration</i> para uso apenas em soro e LBA, a galactomanana também pode ser detectada em outras amostras, incluindo líquido cefalorraquidiano e líquido pleural, dependendo do contexto clínico, além de aspirado traqueal recomendado amplamente a partir da pandemia de COVID-19.</p>
9.5	Reação em cadeia de polimerase (RCP) (atualmente somente utilizado em pesquisa)	<ul style="list-style-type: none">- Pode ser realizada em soro, plasma, sangue total ou LBA, aspirado traqueal.- Alguns ensaios baseados em RCP podem detectar mutações associadas à resistência antifúngica.
9.6	Ensaio ou teste de fluxo lateral (TFL)	<ul style="list-style-type: none">- Detecta uma manoproteína produzida pelo crescimento ativo de espécies de <i>Aspergillus</i>;- Tem boa concordância com o teste de detecção de GM tradicional.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

10. EXAME COMPLEMENTAR POR IMAGEM

Segundo os principais guias de recomendações para o diagnóstico de AI, o quadro abaixo compara os principais critérios por imagem:

10.1 Quadro apresentando os aspectos tomográficos em AI conforme os guias de recomendação

Critério em imagem tomográfica	EORTC 2020	AspICU 2012	BM-AspICU 2021	IAPA 2020	CAPA 2020
Sinal do crescente aéreo	X	X	X	X	X
Cavitação	X	X	X	X	X
Nódulo com ou sinal do halo	X	X	X	X	X
Consolidação em forma de cunha/infarto	X	X	X	X	X
Infiltrados torácicos	-	X	X	X	X



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

Cavitação em consolidação ou nódulo	em ou	X	X	X	X	X
Árvore em brotamento		-	X	X	X	X
Broncopneumonia		-	X	X	X	X

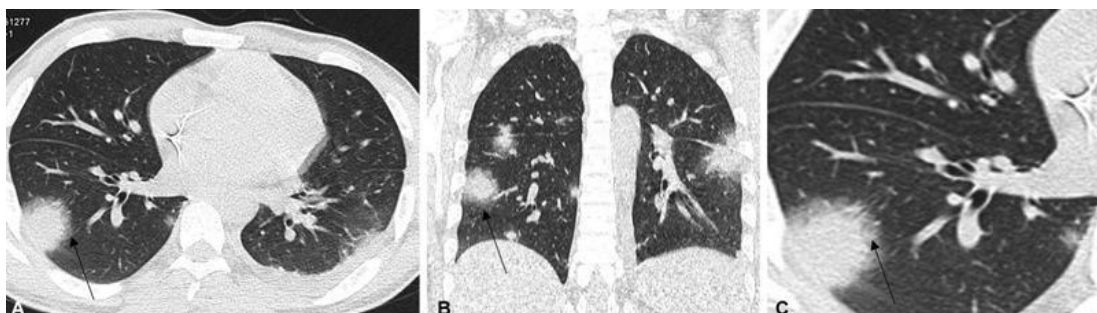
FUNDICU, Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit; CAPA, COVID-19-associated pulmonary aspergillosis; AspICU, Aspergillosis Proven Infection in Critically Ill Patients in the ICU; BM-ASPICU, Biomarker-Based Aspergillosis in Critically Ill Patients in the ICU; IAPA, Influenza-Associated Pulmonary Aspergillosis.

Observações importantes:

- Sinal do halo: documentado apenas em um número limitado de pacientes e representa hemorragia e edema ao redor de um infarto (trombose); surge de forma transitória e os sinais iniciais do halo desaparecem dentro de uma semana;
- Sinal do “crescente aéreo” (sinal clássico de infecção tardia por fungo invasivo filamentososo) – característica de recuperação dos neutrófilos (cavitação tardia).

10.2 Guia de imagens para auxiliar o diagnóstico em AI:

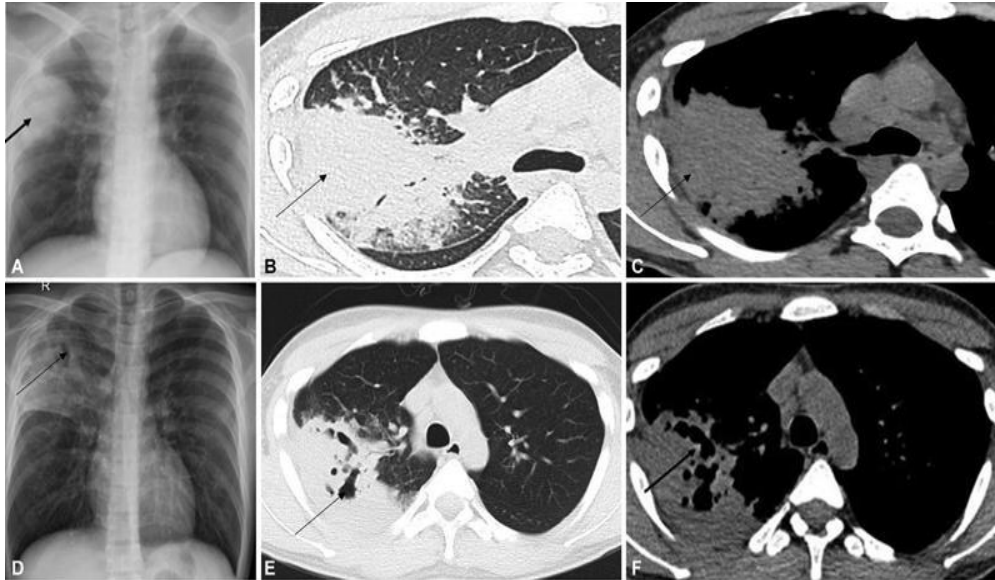
a. Sinal do halo



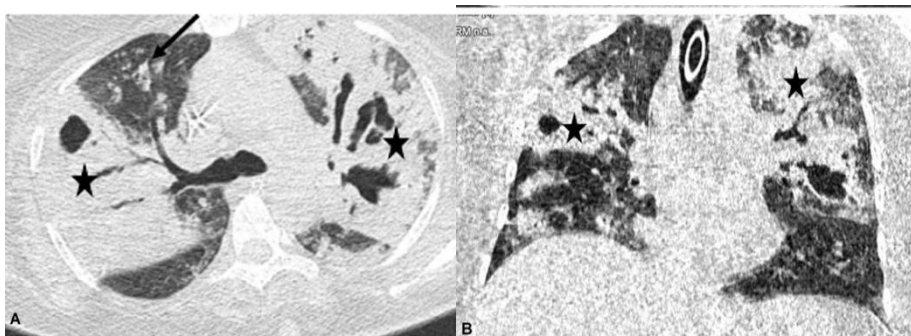


Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGIOSE INVASIVA	Emissão:	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

b. Crescente aéreo



c. Cavitação



d. Nódulo sólido





Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

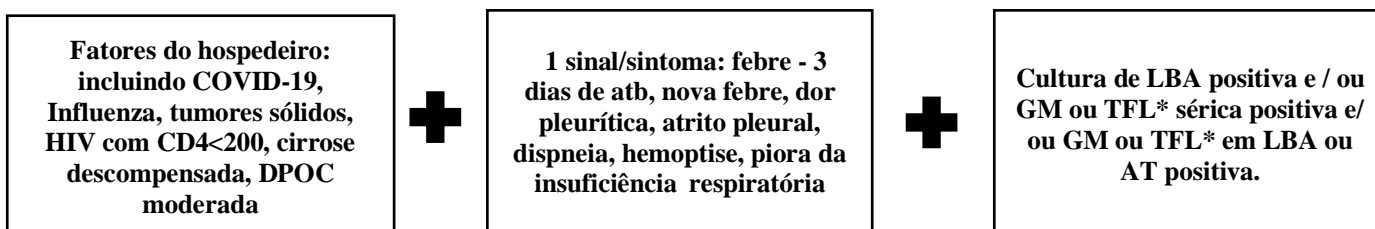
11. DIAGNÓSTICO DE AI BASEADO EM CRITÉRIOS

Considerando a complexidade e a viabilidade das apresentações clínicas da AI, especialmente em imunocomprometidos, a definição de critérios é essencial para diferenciar entre infecção verdadeira e colonização ou contaminação, melhorando a precisão diagnóstica e o tratamento adequado.

Levando-se em consideração critérios radiológicos, critérios microbiológicos (incluindo testes moleculares) e biomarcadores, os critérios diagnósticos são divididos em:

- AI comprovada: presença de histopatológico demonstrando a invasão fúngica em tecido e cultura do material estéril com a presença de *Aspergillus* spp.
- AI provável: presença de fatores do hospedeiro, sinais e sintomas clínicos, imagem tomográfica, microbiológico (com cultura positiva para *Aspergillus* spp. de amostras respiratórias como escarro, aspirado traqueal (AT) e LBA) e presença de biomarcadores (critério mais utilizado na prática)
- AI suspeita ou possível: quando há presença de fatores do hospedeiro, sinais e sintomas clínicos e imagem tomográfica, sem a presença de critérios microbiológicos ou biomarcadores.

Atualmente, consideramos os critérios para AI provável recomendados pelo grupo ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, e ISHAM, conforme as definições de consenso de 2024 publicadas na revista *Intensive Care Medicine*:





Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão:	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	



<p>Pelo menos 1 critério: presença de infiltrado pulmonar em TC ou cavitação não atribuível a outra causa</p>
--

*Embora o TFL (teste de fluxo lateral) não faça parte dos critérios estabelecidos, na ausência de GM, o TFL será um biomarcador para AI na dispensação de medicamentos antifúngicos pelo Ministério da Saúde.

Obs.: Apesar do critério de AI possível não ser utilizado para dispensação de medicamento antifúngico pelo Ministério da Saúde, este critério não exclui a necessidade de tratamento pela instituição, conforme discussão clínica especializada.

12. PREVENÇÃO DA AI

A discussão sobre a prevenção farmacológica de AI não é o foco de discussão deste protocolo, porém como o *Aspergillus* spp. é um fungo universal, medidas de controle durante a internação hospitalar devem ser instituídas, principalmente no controle de fontes de esporos, como unidades de ar-condicionado, compostagem (decomposição de matéria orgânica), ambientes úmidos ou danificados e principalmente reformas em instituições.

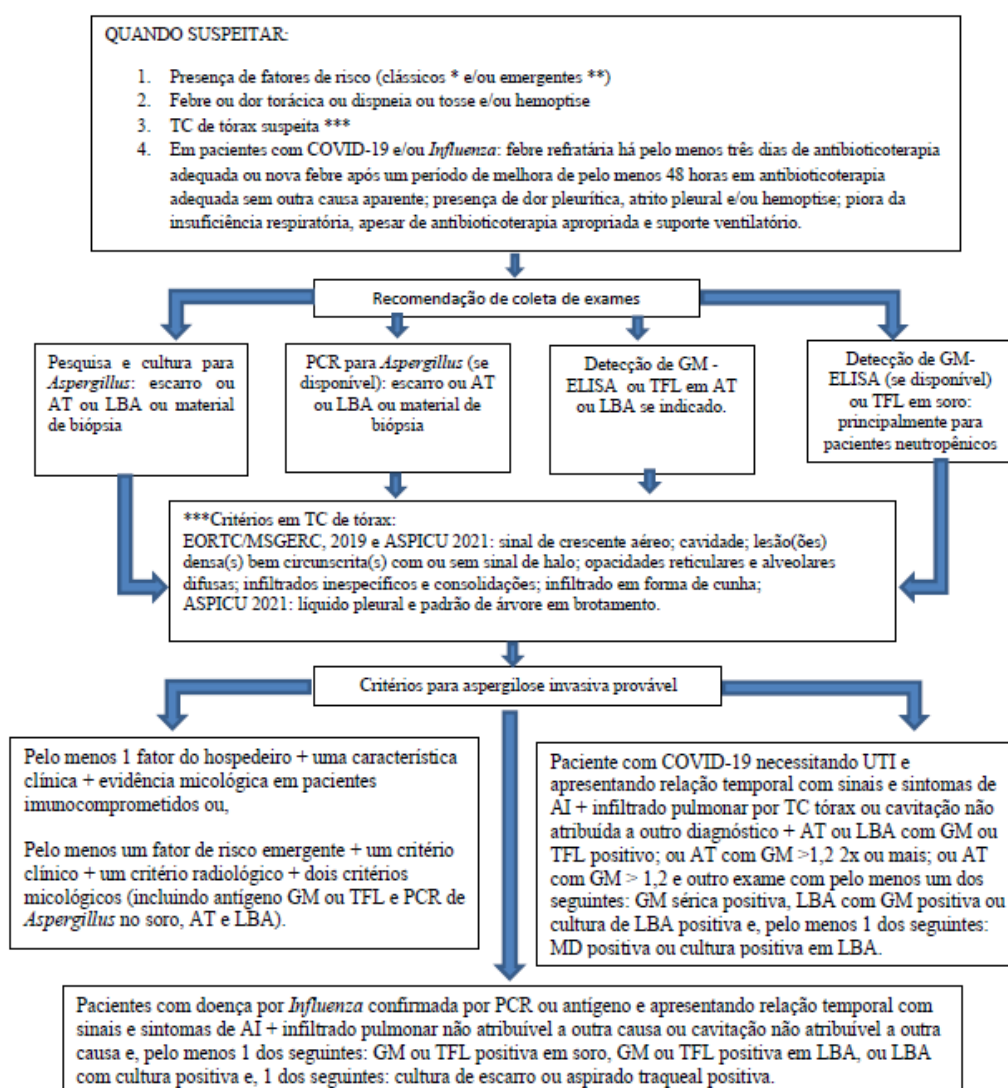
A monitorização da ocorrência de casos de AI hospitalar deve ser realizada pelos serviços de controle de infecção relacionada à assistência à saúde e a rotina para controle das fontes de esporos principalmente baseadas na contenção nas áreas de reforma, com fluxos bem definidos, além da manutenção preventiva adequada da climatização hospitalar, devem ser priorizados.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

13. ALGORITMO PARA O DIAGNÓSTICO DE AI

ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO DE ASPERGILOSE INVASIVA



AT, aspirado traqueal; LBA, lavado broncoalveolar; AI, aspergilose invasiva; PCR, reação em cadeia de polymerase; GM, galactomanana; MD, micológico direto; UTI, unidade de terapia intensiva; TC, tomografia; TFL, teste de fluxo lateral. * Fatores de risco clássicos: - Neutropenia grave e prolongada; recebimento de altas doses de glicocorticoides; regimes imunossupressores administrados para tratar doenças autoimunes e para prevenir a rejeição de órgãos, AIDS; uso de certos agentes biológicos; uso de Venetoclax; infecção por citomegalovírus em transplantados. ** Fatores de risco emergentes: Doença pulmonar obstrutiva crônica, com recebimento de terapia com glicocorticoides; admissão em UTI; Infecções por *Influenzae* e COVID-19, vírus sincicial respiratório.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

14. TRATAMENTO

As principais recomendações para tratamento de AI conforme qualidade da evidência e a força das recomendações são:

Grade	Antifúngicos recomendados
AI	Voriconazol – Dose inicial de 6 mg/kg IV a cada 12 horas por um dia, seguida por 4 mg/kg IV a cada 12 horas, com a possibilidade de transição para terapia oral.
AI - AII (IDSA)	Isavuconazol - Dose de ataque de 372 mg (equivalente a 200 mg de isavuconazol) administrada três vezes ao dia nos dois primeiros dias. Após isso, a dosagem é ajustada para 372 mg uma vez ao dia, podendo ser administrada por via intravenosa ou oral.
BI (BII – ESCMID)	Anfotericina lipossomal – IV (AII – IDSA) A dose recomendada é de 3 a 5 mg/kg por dia
BII	Anfotericina B complexo lipídico – IV A dose recomendada é de 5mg/kg/dia
Não recomendado	Anfotericina B desoxicolato

- Para o tratamento de CAPA: voriconazol ou isavuconazol estão recomendados (para azólicos sensíveis).
- Para AI em sistema nervoso central: recomenda-se o uso de voriconazol



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

15. AVALIAÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA

1. Resposta radiológica:

- Progressão radiológica – não é necessariamente indicativa de falha se paciente apresentar melhora clínica e controle de imagem dentro de 14 dias;
- Com a recuperação de neutrófilos, se as lesões apresentaram somente aumento de tamanho; observar se há a ocorrência de novas lesões;

2. Avaliação de GM elevada e imagem radiológica em progressão: grande chance de falha ao tratamento e desfecho desfavorável;

3. AI refratária: levantar a possibilidade de progressão da doença;

4. Falha terapêutica: devemos levantar as seguintes possibilidades:

- Imunossupressão não revertida;
- Necessidade de abordagem de foco (para redução de carga fúngica);
- Diagnósticos diferenciais;
- Avaliar se houve redução de GM;
- Avaliar se há risco de resistência;
- Se o tratamento instituído e a dose estão corretos;
- Se há controle de nível sérico;
- Há interação medicamentosa;

Obs.: Se necessário: trocar a classe da droga

16. DURAÇÃO DE TRATAMENTO DE AI

- Depende da resposta clínica e recuperação imunológica;
- Resposta parcial ou completa: pode ocorrer com persistência de imagem radiológica (cicatriz, nódulo sem atividade);
- Duração de tratamento: 3 a 6 semanas – variável (dependente da evolução clínica individualizada).



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

17. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
01	01/12/205	Critérios de suspeita

Elaboração/Função Cláudia Elizabeth Volpe Chaves Alexandre Albuquerque Bertucci James Venturini	Data: 01/12/2025
Aprovação (Nome, Função, Assinatura)	Data: ___/___/_____

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

Referências

BASSETTI, M. et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 72, n. Suppl 2, p. S121–S127, 12 mar. 2021.

BASSETTI, M. et al. Invasive Fungal Diseases in Adult Patients in Intensive Care Unit (FUNDICU): 2024 consensus definitions from ESGCIP, EFISG, ESICM, ECMM, MSGERC, ISAC, and ISHAM. **Intensive Care Medicine**, v. 50, n. 4, p. 502–515, abr. 2024.

BLOT, S. I. et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 186, n. 1, p. 56–64, 1 jul. 2012.

DENNING, D. W. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. **The European Respiratory Journal**, v. 47, n. 1, p. 45–68, jan. 2016.

DONNELLY, J. P. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 71, n. 6, p. 1367–1376, 12 set. 2020.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGILOSE INVASIVA	Emissão: Versão: 01	Próxima revisão: 2026

DOUGLAS, A. P. et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. **Internal Medicine Journal**, v. 51 Suppl 7, p. 143–176, nov. 2021.

GARG, A. et al. Decoding the Guidelines of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critical Care Setting: Imaging Perspective. **The Indian Journal of Radiology & Imaging**, v. 33, n. 3, p. 382–391, jul. 2023.

HAMAM, J. et al. New clinical algorithm including fungal biomarkers to better diagnose probable invasive pulmonary aspergillosis in ICU. **Annals of Intensive Care**, v. 11, n. 1, p. 41, 8 mar. 2021.

JENKS, J. D.; HOENIGL, M. Treatment of Aspergillosis. **Journal of Fungi** (Basel, Switzerland), v. 4, n. 3, p. 98, 19 ago. 2018.

KANJ, A.; ABDALLAH, N.; SOUBANI, A. O. The spectrum of pulmonary aspergillosis. **Respiratory Medicine**, v. 141, p. 121–131, ago. 2018.

KOEHLER, P. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. e149–e162, jun. 2021.

KOSMIDIS, C.; DENNING, D. W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. **Thorax**, v. 70, n. 3, p. 270–277, mar. 2015.

LATGÉ, J.-P.; CHAMILOS, G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, n. 1, p. e00140–18, 18 dez. 2019.



Tipo do Documento	PROTOCOLO	- Páginas 22	
Título do Documento	PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DA ASPERGIOSE INVASIVA	Emissão:	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

PATTERSON, T. F. et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, v. 63, n. 4, p. e1–e60, 15 ago. 2016.

TISSOT, F. et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. **Haematologica**, v. 102, n. 3, p. 433–444, mar. 2017.

ULLMANN, A. J. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. **Clinical Microbiology and Infection**: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, v. 24 Suppl 1, p. e1–e38, maio 2018.

VERWEIJ, P. E. et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 8, p. 1524–1535, ago. 2020.

VISAGIE, C. M. et al. A review of recently introduced *Aspergillus*, *Penicillium*, *Talaromyces* and other Eurotiales species. **Studies in Mycology**, v. 107, p. 1-66, mar. 2024.



REMARA
Rede EBSEH de Monitoramento
de *Aspergillus* spp.
Resistentes a Antifúngicos



EBSEH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM ASPERGILOSE PULMONAR CRÔNICA



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

Sumário

1. SIGLAS E CONCEITOS 03
2. OBJETIVOS 04
3. JUSTIFICATIVAS 04
4. ATRIBUIÇÃO, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES 04
5. ASPERGILOSE 04
6. ASPERGILOSE PULMONAR CRÔNICA 05
 - 6.1. Definição de aspergilose pulmonar crônica 05
 - 6.2. Fatores de risco 06
 - 6.3. Manifestações clínicas 07
 - 6.4. Manifestações radiológicas 07
 - 6.5 Critérios de suspeita para inclusão de pacientes 07
 - 6.6 Exames laboratoriais e histopatológicos 08
7. DIAGNÓSTICO 09
8. FENÓTIPO CLÍNICO DA APC 09
9. TRATAMENTO DA APC 10
 - 9.1. Objetivo do tratamento da APC 10
 - 9.2. Tratamento medicamentoso 11
 - 9.3. Indicações cirúrgicas 13
 - 9.4. Monitorização do tratamento 13
 - 9.5 Monitorização laboratorial 15
10. Falha no tratamento 15
11. Recidiva 15
12. Referências 16



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

1. SIGLAS E CONCEITOS

ABPA – Aspergilose broncopulmonar alérgica

APC - Aspergilose pulmonar crônica

APCC - Aspergilose pulmonar crônica cavitária

APCF - Aspergilose pulmonar crônica fibrosante

API - Aspergilose pulmonar invasiva

APISA - aspergilose pulmonar invasiva subaguda

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

GM - galactomanana

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IgG – imunoglobulina G

IMC – Índice de massa corpórea

HUMAP-UFMS - Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul

MNT's – Micobactérias não tuberculosas

OMS – Organização Mundial de Saúde

TB – Tuberculose pulmonar



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

2. OBJETIVO

Sistematizar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com diagnóstico de aspergilose pulmonar crônica (APC) no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (HUMAP-UFMS).

3. JUSTIFICATIVA

O *Aspergillus fumigatus* é o principal agente da APC que é uma doença fúngica emergente com importância na saúde pública global. Em 2022 a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma lista de fungos patogênicos prioritários com o objetivo de concentrar e impulsionar mais pesquisas e intervenções políticas, nesta lista o *Aspergillus fumigatus* aparece no grupo de prioridade crítica.

A APC tem uma prevalência global estimada de 3 milhões com incidência estimada no Brasil em 6,1 casos por 100.000 habitantes e a demora no diagnóstico e início de tratamento estão associados a redução da sobrevida, que é em torno de 40-80% em 5 anos. (1-3)

Deste modo a realização deste protocolo faz-se necessário a fim de padronizar o diagnóstico, tratamento e acompanhamento da APC no HUMAP-UFMS.

4. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES

Este protocolo é destinado a todos os profissionais de saúde envolvidos no cuidado aos pacientes com APC.

5. ASPERGILOSE

Aspergillus spp. são fungos filamentosos saprófitas encontrados na água, nos alimentos, no ar e no solo, particularmente, nas vegetações caídas. O gênero *Aspergillus* contém 250 espécies reconhecidas e, aproximadamente, 40 espécies patogênicas ao homem sendo o *A. fumigatus* a principal espécie de interesse médico. São responsáveis por causar síndromes clínicas que incluem doenças alérgicas, crônicas e invasivas de acordo com a interação do fungo com a imunidade do hospedeiro.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

A aspergilose pulmonar é uma síndrome que pode se apresentar de diversas formas de acordo com o estado imunológico do hospedeiro. Nos pacientes muito imunossuprimidos como aqueles com doenças hematológicas malignas e nas imunossupressões pós-transplante, predomina a aspergilose pulmonar invasiva (API). Nos indivíduos atópicos e com fibrose cística de resposta imune celular Th2 ocorre aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) e a aspergilose pulmonar crônica (APC), no indivíduo imunocompetente com comorbidades pulmonares preexistentes. Figura 1.

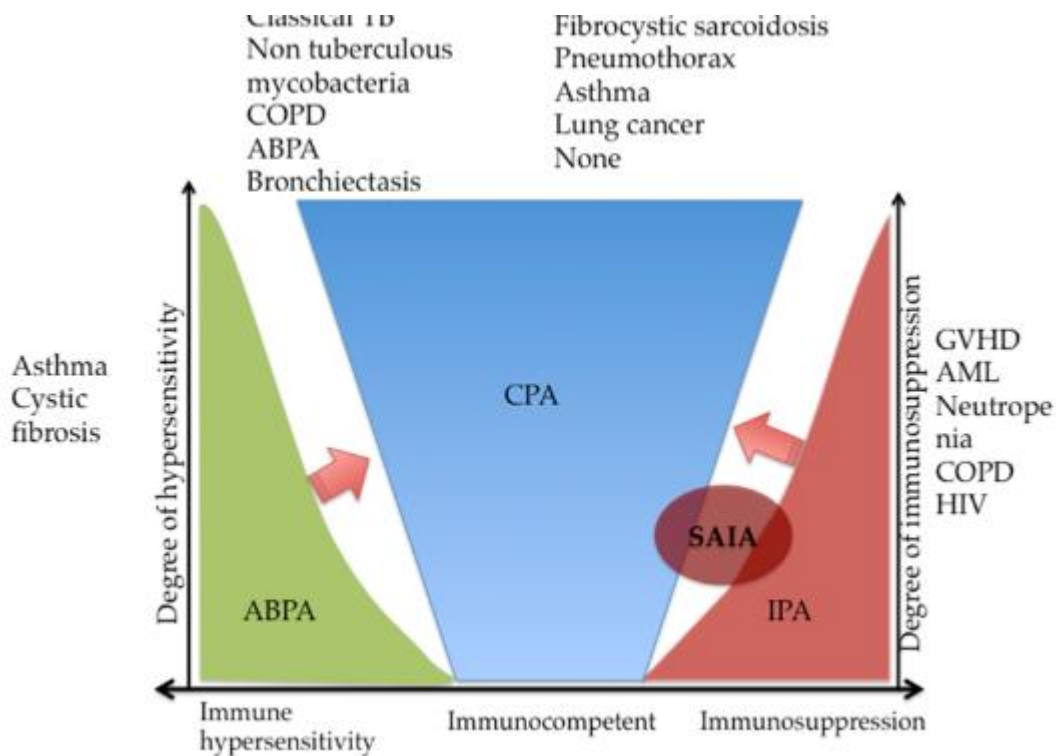


Fig.1 Espectro da aspergilose pulmonar com base na relação patógeno-hospedeiro. ABPA, aspergilose broncopulmonar alérgica; CPA, aspergilose pulmonar crônica; IPA, aspergilose pulmonar invasiva; SAIA, aspergilose pulmonar invasiva subaguda; GVHD, doença do enxerto contra o hospedeiro; AML, leucemia mieloide aguda; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV, vírus da imunodeficiência humana; TB, tuberculose. ABPA e IPA podem progredir para CPA (setas).



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

6. ASPERGILOSE PULMONAR CRÔNICA

6.1. DEFINIÇÃO

A APC é uma das formas clínicas da infecção por *Aspergillus* caracterizada por ser uma doença pulmonar crônica indolente, de evolução de meses a anos, destrutiva que ocorre em situações de alterações anatômicas e/ou funcionais do pulmão como: sequelas de tuberculose, micobactérias não tuberculosas (MNTs), sarcoidose e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) predispondo a colonização pulmonar.

6.2 FATORES DE RISCO

APC é mais comum em homens adultos ou idosos com baixo IMC e com alterações estruturais do parênquima pulmonar.

As condições pulmonares pré-existentes mais comuns e suas respectivas frequências estão listadas na figura 2.

Condição prévia	Frequência
TB	17-80%
DPOC	30-50%
Infecção MNTs	<20%
Pneumotórax e doenças pulmonares bolhosas	9-20%
ABPA	12-18%
Sarcoidose	9-17%



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

Artrite reumatoide	4%
Espondilite anquilosante	<5%
Nenhuma	2-10%

Figura 2. Frequência das condições pulmonares pré-existentes a APC.

6.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Não existe nenhum achado clínico patognomônico para APC, estágios iniciais tendem a ser assintomáticos ou oligossintomáticos evoluindo com a presença de sintomas em fases mais tardias de doença. Os sintomas mais característicos são tosse, usualmente, produtiva com hemoptise e perda ponderal com tempo de evolução superior a 3 meses. Podem ser referidos sintomas menos específicos como fadiga, dor torácica, dispneia, febre e sudorese noturna.

6.4 MANIFESTAÇÕES RADIOLÓGICAS

A tomografia computadorizada (TC) de tórax tem papel importante no diagnóstico, auxiliando a caracterização do espectro clínico da APC, extensão e acometimento pleural bem como no acompanhamento.

Os achados radiológicos encontrados são resultados da doença pulmonar prévia associada a infecção pelo *Aspergillus* spp.

As alterações mais sugestivas de APC são surgimento de cavidades novas, aumento da espessura de cavidades prévias com ou sem formação de bola fúngica intra-cavitária, espessamento pleural e destruição parenquimatosa podendo levar a fibrose

6.5 CRITÉRIOS DE SUSPEITA PARA INCLUSÃO DE PACIENTES

Para inclusão, o paciente deve atender simultaneamente ao Critério I e ao Critério II, ou atender isoladamente ao Critério III.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

Critério I - Pelo menos um dos fatores de risco:

- História atual ou prévia de tuberculose pulmonar
- Alterações estruturais no parênquima pulmonar (ex: bronquiectasias, cavitações ou cistos)

Critério II - Pelo menos um dos sintomas ou achados clínicos:

- Tosse crônica, dispneia, hemoptise, dor torácica, perda de peso ou fadiga
- Alterações radiológicas novas ou progressivas compatíveis com aspergilose (ex: espessamento de cavidade, nódulos pulmonares, presença de aspergiloma)

Critério III - Prevê inclusão direta caso o paciente apresente imagem sugestiva de aspergiloma ou nódulo, independentemente da presença de sintomas.

6.6 EXAMES LABORATORIAIS E HISTOPATOLÓGICOS:

Os exames sorológicos utilizados para evidenciar a presença do *Aspergillus* spp. são sorologia anti-*Aspergillus* IgG e imunodifusão radial dupla. Apesar da sorologia anti-*Aspergillus* IgG ter alto valor preditivo positivo para APC, falsos positivos podem ocorrer na ABPA e na API e casos de falso negativos podem ocorrer com sorologia anti-*Aspergillus* IgG devido infecção por outras espécies que não *Aspergillus. fumigatus*.

Nos materiais de vias respiratórias como escarro, secreção traqueal e lavado broncoalveolar podem ser solicitados pesquisa direta, cultura de fungos e galactomanana (GM). Especialmente a pesquisa direta e culturas de fungos no escarro devem ser interpretados com cautela e avaliadas junto com achados clínicos e radiológicos pois podem significar colonização ou contaminação.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

Tanto a pesquisa quanto a cultura de fungos nos materiais de vias aéreas têm importância no acompanhamento dos pacientes especialmente nos casos de falha terapêutica ou quando há suspeita de resistência antifúngica devendo ser solicitado sempre que possível.

O exame histopatológico é utilizado principalmente para as formas nodulares de APC. Pode ser realizado no tecido pulmonar que evidencia hifas uniformes septadas com septações regulares e com ramos dicotômicos que surgem em ângulos de 45°C que podem ser vistas nas colorações de Grocott-Gomori (GMS), ácido periódico de Schiff (PAS) e hematoxilina-eosina. Se for evidenciado invasão das hifas no parênquima pulmonar deve-se considerar se sinais de APC aspergilose pulmonar invasiva sub-aguda (APISA).

Material	Exames
Sangue	Sorologia IgG anti- <i>Aspergillus</i> Imunodifusão radial dupla
Materiais de vias aéreas: escarro, escarro induzido, secreção traqueal e lavado bronco-alveolar	Pesquisa de fungos: hifas uniformes septadas com septações regulares e com ramos dicotômicos que surgem em ângulos de 45°C Cultura de fungos GM
Histopatológico	Colorações de Grocott-Gomori (GMS), ácido periódico de Schiff (PAS) e hematoxilina-eosina

Tabela 3.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da APC é desafiador e requer uma combinação de critérios clínicos, radiológicos, imunológicos e micológicos.

- i. Critérios clínicos: presença de pelo menos 1 (um) dos seguintes sintomas por no mínimo 3 meses, ou 1 (um) mês para a forma pulmonar invasiva subaguda (APISA): perda ponderal, tosse e/ou hemoptise.
- ii. Critérios radiológicos (preferência tomografia): evidência de cavidades novas e/ou aumento da espessura da parede de cavidades prévias e/ou presença de aspergiloma e/ou espessamento pleural e/ou fibrose pericavitária.
- iii. Critérios micológicos/sorológicos: positividade de sorologia anti-*Aspergillus* IgG e/ou identificação de *Aspergillus* spp em cultura de material respiratório e/ou outra evidência de infecção por *Aspergillus* spp. (tabela 3)

Pacientes que preenchem critério (I) e (II) mas não (III), ou, preenchem critério (I) e (III) mas não o (II) são considerados como APC provável.(5)

Para o diagnóstico da forma nodular da aspergilose é necessário a presença de biópsia pulmonar evidenciando presença do fungo, nesta forma clínica os pacientes podem ser assintomáticos não requerendo o critério clínico obrigatório. (6)

Para os pacientes em que não seja possível caracterizar como caso de APC ou APC suspeita clínica deve ser mantida e diagnósticos diferenciais bem como exames complementares devem ser realizado.

8. FENÓTIPO CLÍNICO DA ASPERGILOSE PULMONAR CRÔNICA:

Fenótipo clínico da APC	
Aspergilom a simples	Cavidade pulmonar única contendo uma bola fúngica, com evidências sorológicas ou microbiológicas de infecção pelo <i>Aspergillus</i> spp. em um paciente não imunocomprometido assintomático ou com sintomas leves e sem progressão radiológica ao longo de pelo menos 3 meses de observação.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

APCC	Uma ou mais cavidades pulmonares (com parede fina ou espessa) possivelmente contendo um ou mais aspergilomas ou material intraluminal irregular, com evidências sorológicas ou microbiológicas de infecção pelo <i>Aspergillus</i> spp. com sintomas pulmonares e/ou sistêmicos significativos e progressão radiológica evidente (novas cavidades, aumento de infiltrados pericavitários ou aumento de fibrose) ao longo de pelo menos 3 meses de observação.
APCF	Destruição fibrótica grave de pelo menos dois lobos do pulmão complicando a APCC levando a uma grande perda da função pulmonar. Destruição fibrótica grave de um lobo com uma cavidade é simplesmente referida como APCC afetando aquele lobo. Normalmente a fibrose se manifesta como consolidação, mas grandes cavidades com fibrose ao redor podem ser vistas.
Nódulos de aspergilos	Um ou mais nódulos que podem ou não cavitare são uma forma incomum de APC. Eles podem imitar tuberculoma, carcinoma do pulmão, coccidioidomicose e outros diagnósticos e só podem ser definitivamente diagnosticados na histologia. A invasão do tecido não é demonstrada, embora a necrose seja frequente.
APISA	Aspergilose invasiva, geralmente ocorre em pacientes levemente imunocomprometidos, ocorrendo ao longo de 1-3 meses, com características radiológicas variáveis, incluindo cavitação, nódulos, consolidação progressiva com "formação de abscesso". A biópsia mostra hifas no tecido pulmonar invasor e as investigações microbiológicas refletem aquelas na aspergilose invasiva, como galactomanana sérica ou de materiais de vias aéreas positiva.
APCC: aspergilose pulmonar crônica cavitária; APCF: aspergilose pulmonar crônica fibrosante; SAIA: aspergilose invasiva subaguda/necrótica crônica/semi-invasiva.	

9 TRATAMENTO DA ASPERGILOSE PULMONAR CRÔNICA



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

9.1 Objetivos do tratamento

A decisão de tratamento depende do tipo de doença do paciente ou fenótipo clínico e critério de elegibilidade cirúrgico.

Dentre os objetivos do tratamento destacam-se:

- melhora dos sintomas e status funcional do paciente com melhora da qualidade de vida
- prevenção de destruições progressivas do pulmão e desenvolvimento de fibrose pulmonar
- melhorar e prevenir hemoptises
- prevenir emergência de resistência antifúngica
- evitar toxicidade antifúngica
- reduzir morbidade e mortalidade (6)

9.2. Tratamento medicamentoso da APC

O manejo dos pacientes com APC será caracterizado de acordo com a forma clínica da doença e se há ou não hemoptise. Neste protocolo não serão abordados tratamento ou acompanhamento das formas nodulares (ausência de evidência, sendo recomendado discussão e acompanhamento individualizados) e APISA (consultar o POP de invasiva).

A medicação de primeira escolha para o tratamento é o itraconazol devido maior número de estudos na literatura e por melhor perfil de interações medicamentosas e tolerabilidade quando comparado ao voriconazol.

Em situações de alta carga de doença (doença bilateral e com grandes aspergilomas) pode-se preferir o voriconazol. Para pacientes que requerem hospitalização formulações intravenosas podem ser iniciadas como terapia inicial podendo ser realizado troca para formulação orais assim que houver melhora clínica. (10)

Fenótipo clínico	Indicação de tratamento
Aspergiloma simples sem hemoptise e sem progressão radiológica	Acompanhamento e realização de tomografias com baixa dosagem de contraste semestral ou anual para monitorização



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

Aspergiloma simples com hemoptise e/ou progressão radiológica	
APCC	1ª escolha: Itraconazol 200mg a cada 12 horas
ACF	2ª escolha: Voriconazol 200mg a cada 12 horas

Efeitos adversos com uso de itraconazol são referidos em até 50% dos pacientes como distúrbios gastrointestinais, queda de cabelo, neuropatia periférica, hipertensão e edema de tornozelo, que podem ou não ser um sinal precoce de insuficiência cardíaca devido ao seu efeito inotrópico negativo.

Por ser metabolizado no citocromo CYP3A4 interações medicamentosas não são incomuns necessitando avaliar as interações com ferramentas como a Lexicomp®. Dentre as interações que devem ser reforçadas destaca-se associação com inibidores de bomba de próton que reduz absorção do itraconazol por aumentar o pH gástrico.

O voriconazol por inibir a enzima CYP2C também tem diversas interações medicamentosas devendo ser avaliadas antes do início da terapia. Reações adversas importantes com uso da medicação são especialmente distúrbios visuais transitórios e reversíveis, papiledema, neurite óptica,, hepatotoxicidade, geralmente, reversível e foto sensibilidade.

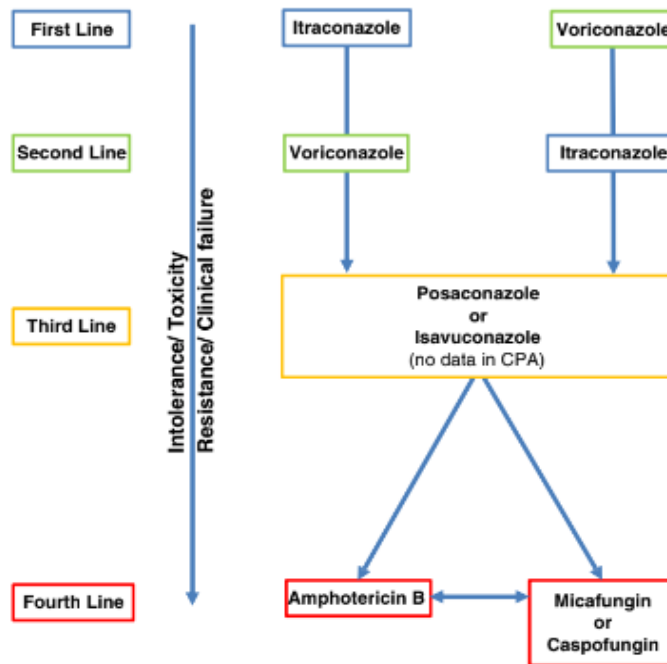
Não raramente os pacientes podem necessitar 3ª linha terapêutica por intolerância medicamentosas, toxicidade ou falha como o posaconazol e isavuconazol.

Outras medicações como equinocandinas ou anfotericina são reservadas como última alternativa nos casos de intolerância medicamentosa, falha ao tratamento ou resistência aos azólicos.

Após introdução do tratamento este pode ser mantido por 6 meses, 12 meses ou por tempo indefinido de acordo com evolução clínica e tomográfica. Tempo mínimo de 12 meses está associado com melhores desfechos.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	



9.3 Indicações de cirurgia

As indicações de cirurgia na APC podem ser curativas no caso de doença localizada, manejo de casos refratários como prevenção, tratamento de hemoptises ameaçadoras a vida, resistência antifúngica e quando houver suspeita de malignidades,

Embolização de artéria brônquica é uma estratégia utilizada como ponte antes da cirurgia eletiva definitiva em casos de hemoptises graves com instabilidade hemodinâmica e ventilatória. Para os pacientes com hemoptises leves pode-se considerar o uso de ácido tranexâmico.

Para pacientes com necessidade cirúrgica o uso de terapia antifúngica no pré-operatório está associado a melhores desfechos. Dentre as indicações ressalta-se o uso de voriconazol endovenoso por 2 semanas. Se a cirurgia for iminente pode ser considerado uso de equinocandina no dia da cirurgia. Caso paciente esteja em uso de azólico previamente a cirurgia ou há suspeita de resistência antifúngica indica-se micafungina 150mg no dia da cirurgia no pré-operatório e 150mg no peri-operatório. (7,8)

O uso de terapia antifúngica no pós-operatório é recomendado caso ocorra qualquer uma das seguintes condições:

- derramamento intraoperatório de conteúdo fúngico no espaço pleural



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

- ressecção incompleta
- dificuldade intraoperatória que pode causar extensão da infecção para tecidos pleurais e pulmonares adjacentes
- histopatológico evidenciando hifas invadindo tecido ressecado.

Se indicado tratamento antifúngico, independentemente da escolha este deve ser mantido por no mínimo 3 meses podendo ser postergado se sinais de progressão de doença, avaliados clinicamente e por exames de imagem, que deverão ser manejados como APCC.(6,9)

9.4. Monitorização do tratamento

Após introdução do tratamento a primeira reavaliação deve ser, em no mínimo, 4 semanas com objetivo de avaliar tolerabilidade e eventos adversos dos antifúngicos. Se estabilização clínica as consultas devem ser no mínimo trimestrais.

Para avaliar resposta clínica serão avaliados 6 itens: tosse, produção de escarro, dispneia, hemoptise, dor torácica e peso. Reavaliação tomográfica deve ser realizada no mínimo após 6 meses da introdução do tratamento.

Será considerado melhora radiológica:

No caso de pelo menos uma cavidade*:

- Diminuição de $\geq 20\%$ (com um mínimo de 2 mm) da espessura pleural máxima, OU
- Diminuição de $\geq 20\%$ (com um mínimo de 2 mm) da espessura da parede cavitária, OU
- Desaparecimento de uma bola fúngica e/ou fitas E ausência de novas características radiológicas de APC.

Na ausência de cavidades:

- diminuição de ≥ 1 ponto de uma pontuação visual semiquantitativa de opacidades em vidro fosco/consolidação/micronódulos avaliando o volume pulmonar ocupado por características de 0 a 100%, OU
- diminuição de $\geq 50\%$ do volume de um macronódulo (>1 cm de diâmetro) e ausência de novas características radiológicas de CPA.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

Piora radiológica será considerada:

No caso de pelo menos uma cavidade*:

- aumento de $\geq 20\%$ (com um mínimo de 2 mm) da espessura pleural máxima, OU
- aumento de $\geq 20\%$ (com um mínimo de 2 mm) da espessura da parede cavitária, OU
- aumento do volume de $> 30\%$ de uma bola fúngica com ou sem novas características radiológicas de APC.

Na ausência de cavidades:

- aumento de ≥ 1 ponto de uma pontuação visual semiquantitativa de opacidades em vidro fosco/consolidação/micronódulos avaliando o volume pulmonar ocupado por características de 0 a 100%,OU
- aumento de $\geq 50\%$ do volume de um macronódulo (>1 cm de diâmetro).

9.5. Monitorização laboratorial

Apesar de muito utilizadas no acompanhamento de pacientes com APC, evidências recentes mostram que provas inflamatórias como VHS e PCR tem pouca acurácia para predizer resposta clínica sendo úteis especialmente para avaliar complicações durante o curso clínico da doença como infecções bacterianas e micobacterianas.

Hemograma, eletrólitos e exames de lesão e função hepática devem ser rotineiramente avaliados especialmente para avaliar reações adversas com uso crônico das medicações.

A depender de interações medicamentosas específicas outros exames complementares como eletrocardiograma podem ser solicitados a exemplo do risco de aumento do intervalo qt com uso de voriconazol e metadona.

Para os pacientes que persistem com tosse produtiva a pesquisa e cultura de fungos com realização de teste de sensibilidade deve ser realizada para avaliar negatificação microbiológica e avaliar resistência antifúngica.

10. Falha no tratamento

Falha no tratamento deve ser considerada quando houver piora clínica e/ou radiológica durante o acompanhamento dos pacientes. Deve-se avaliar adesão medicamentosa, possibilidade de diagnósticos diferenciais, interações medicamentosas que possam interferir no nível sérico das medicações e possibilidade de resistência antifúngica.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

Confirmada a falha medicações de segunda, terceira ou quarta linha devem ser considerados bem como possibilidade de tratamento cirúrgicos nos casos de hemoptises importantes e resistência antifúngica

11. Recidiva

É considerado recidiva a presença de qualquer critérios clínico ou piora radiológica após 3 meses da suspensão do antifúngico em um paciente que era considerado como responsivo ao tratamento e estava estável. Recidiva deve ser confirmada e avaliada por meio da investigação de matérias das vias aéreas que possam justificar a piora clínica e/ou radiológica como superinfecções micobacterianas e resistência antifúngica. A sorologia não deve ser considerada como critério para definir recidiva.

Até 50 % dos pacientes com APC podem apresentar após a suspensão do tratamento recaídas, estas são mais comuns em indivíduos com doença bilateral e nessas condições curso clínico mais longo de antifúngico pode ser benéfico.



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

REFERÊNCIAS

1. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 1º de dezembro de 2011;89(12):864–72.
2. Giacomazzi J, Baethgen L, Carneiro LC, Millington MA, Denning DW, Colombo AL, et al. The burden of serious human fungal infections in Brazil. *Mycoses.* março de 2016;59(3):145–50.
3. Denning DW, Cole DC, Ray A. New estimation of the prevalence of chronic pulmonary aspergillosis (CPA) related to pulmonary TB – a revised burden for India. *IJID Regions.* março de 2023;6:7–14.
4. Bongomin F, Asio LG, Baluku JB, Kwizera R, Denning DW. Chronic Pulmonary Aspergillosis: Notes for a Clinician in a Resource-Limited Setting Where There Is No Mycologist. *J Fungi (Basel).* 2 de junho de 2020;6(2):75.
5. Ocansey BK, Otoo B, Adjei A, Gbadamosi H, Kotey FCN, Kosmidis C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis is common among patients with presumed tuberculosis relapse in Ghana. *Medical Mycology.* 9 de setembro de 2022;60(9):myac063.
6. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* janeiro de 2016;47(1):45–68.
7. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Shah R, Denning DW. Clinical outcomes of patients with chronic pulmonary aspergillosis managed surgically. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1º de novembro de 2020;58(5):997–1003.
8. Farid S, Mohamed S, Devbhandari M, Kneale M, Richardson M, Soon SY, et al. Results of surgery for chronic pulmonary Aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence - a National Centre's experience. *J Cardiothorac Surg.* dezembro de 2013;8(1):180.
9. Maghrabi F, Denning DW. The Management of Chronic Pulmonary Aspergillosis: The UK National Aspergillosis Centre Approach. *Curr Fungal Infect Rep.* dezembro de 2017;11(4):242–51.
10. Kosmidis C. Chronic pulmonary aspergillosis: Treatment.
11. Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Prasad KT, Aggarwal AN, Chakrabarti A, et al. Efficacy of 12-months oral itraconazole versus 6-months oral itraconazole to prevent relapses of chronic



Tipo do Documento:	PROTOCOLO	PRT.UDIP.001 – Páginas 19	
Título do Documento:	Aspergilose pulmonar crônica	Emissão	Próxima revisão: 2026
		Versão: 01	

pulmonary aspergillosis: an open-label, randomised controlled trial in India. *The Lancet Infectious Diseases*. julho de 2022;22(7):1052–61.

12. Van Braeckel E, Page I, Davidsen JR, Laursen CB, Agarwal R, Alastruey-Izquierdo A, et al. Treatment outcome definitions in chronic pulmonary aspergillosis: a CPAnet consensus statement. *Eur Respir J*. junho de 2022;59(6):2102950.