

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

UTILIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO TESTE GALACTOMANANA EM
PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE AMBIENTE PROTEGIDO DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, RS.

JULIANE FERNANDES MONKS

Orientadora: Prof^ª Dr^ª LEILA BELTRAMI MOREIRA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

UTILIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ECONÔMICA DO TESTE GALACTOMANANA EM
PACIENTES INTERNADOS NA UNIDADE DE AMBIENTE PROTEGIDO DO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE, RS.

JULIANE FERNANDES MONKS

Orientadora: Prof^ª Dr^ª LEILA BELTRAMI MOREIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção de grau de
Mestre em Medicina.

Porto Alegre, Julho de 2010

M745u Monks, Juliane Fernandes

Utilização e avaliação econômica do teste galactomanana em pacientes internados na unidade de ambiente protegido do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS / Juliane Fernandes Monks ; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2010.

99 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Aspergilose 2. Terapêutica 3. Diagnóstico 4. Resultado de tratamento 5. Gastos em Saúde I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WC 450

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Erci Luiz Monks e Eloir Fernandes Monks, pelo apoio, amor e dedicação incansáveis em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela porta aberta que oportunizou a realização de um sonho e por toda a força e benção para chegar até aqui.

Aos meus pais, Erci Monks e Eloir Monks, por terem acreditado e sonhado comigo essa conquista, contribuindo de forma essencial para minha formação profissional e pessoal. Sem vocês não seria quem sou.

Aos meus irmãos, Jander Luís Fernandes Monks, Leandro Fernandes Monks e Jociane Fernandes Monks; às minhas cunhadas, Sandra Monks e Renata Monks; aos afilhados, Andrês Luís Monks e Eduarda Monks, e sobrinhos, Nicolás Monks e Theo Monks, pelo incentivo, apoio e carinho em todos os momentos.

À minha orientadora Dra. Leila Beltrami Moreira, pela oportunidade e companheirismo em toda essa caminhada. Os conhecimentos adquiridos pela convivência foram e serão essenciais para a construção profissional e pessoal.

À Dra. Maria Angélica Pires Ferreira, pelo apoio e amizade desde a construção deste projeto.

À Comissão de Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo acolhimento e disponibilização de estrutura física para a realização deste estudo.

Às estagiárias Carolina Day, Paola Maciel e Amanda Magalhães, pela amizade sincera.

Ao bolsista de iniciação científica Felipe Lahuski, pela colaboração na reta final do trabalho.

Ao Serviço de Hematologia, à Secretária Marta da Unidade 5º sul e demais funcionários, pelo apoio.

Ao Eduardo Hammarstron e Anelise Pereira do Departamento Financeiro do HCPA, que foram imprescindíveis no auxílio da avaliação econômica.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela possibilidade de desenvolver esse estudo.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, pela oportunidade.

Ao Instituto de Avaliação de Tecnologias de Saúde, pelo incentivo e aprendizado.

Ao Valério Rodrigues Aquino e à Paula Stoll, pela paciência e contribuição imprescindíveis.

À Fernanda d'Athayde Rodrigues pela parceria e amizade construída ao longo de todo esse processo.

Ao Dr. Mauro Silveira de Castro, pelo acolhimento na chegada a Porto Alegre, confiança no meu potencial e incentivo mesmo que distante.

Aos meus mestres, pela formação, apoio e crédito durante toda a formação acadêmica.

Enfim... à todos meus amigos, colegas e familiares, pela torcida, incentivo, amor e força que permitiram vencer a distância e realizar esse projeto. Obrigada!

“Nem tudo é fácil na vida. Mas com certeza nada é impossível... precisamos acreditar, ter fé e lutar para que não apenas sonhemos, mas também tornemos todos esses desejos realidade.”

Cecília Meirelles

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPA	Aspergilose Broncopulmonar Alérgica
Ag	Antígeno Galactomanana
AI	Aspergilose Invasiva
ANFOB	Anfotericina B Deoxicolato
ANFOCL	Anfotericina B Complexo Lipídico
ANFODC	Anfotericina B de Dispersão Coloidal
ANFOL	Anfotericina B Lipossomal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCK	Coefficiente de Correlação Kappa
CHT	Células Tronco-Hematopoiéticas
CMV	Citomegalovírus
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EIE	Técnica de Enzimaimunoensaio
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EP	Enzima Peroxidase
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GM	Galactomanana
HCPA	Hospital de Clínicas De Porto Alegre
HEPA	High- Efficiency Particulate Air Filter
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
I	Índice do Teste Galactomanana
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Infecções Fúngicas Invasivas
IV	Via Intravenosa
LBA	Lavado Brônquico Alveolar

LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
NF	Neutropenia Febril
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NNT	Número Necessário para Tratar
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIPETAZO	Piperacilina-Tazobactam
QT	Quimioterapia
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
TCTH	Transplante de Células Tronco- Hematopoiéticas
UAP	Unidade de Ambiente Protegido
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações da IDSA para tratamento preventivo de Aspergilose Invasiva.....	30
Tabela 2. Recomendações da IDSA para Tratamento Padrão de Aspergilose Invasiva (AI) em seus principais sítios de acometimento.....	32
Tabela 3. Sensibilidade e especificidade do teste GM conforme metanálises.....	38
Tabela 4. Fatores associados a testes falso-positivos e negativos do Platelia® <i>Aspergillus</i> ...	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Incidência anual de Infecção Fúngica Invasiva – em particular de aspergilose invasiva em TCTH alogênico.....	19
Figura 2. Estratégia antifúngica para pacientes com alto risco de desenvolver infecção fúngica invasiva.....	26
Figura 3. Tempo de iniciação da terapia antifúngica.....	27
Figura 4. Complexo Antígeno-Anticorpo de Determinação do Galactomanana conforme Platelia® <i>Aspergillus</i>	36
Figura 5. Episódios de Positividade do Galactomanana (GM) em função da probabilidade da Aspergilose Invasiva (conforme EORTC) em diferentes <i>cut-offs</i>	37

RESUMO

Introdução: A aspergilose invasiva (AI) é uma infecção fúngica oportunista de considerável incidência (10-80%) em pacientes de alto risco, como imunossuprimidos, apresentando altas taxas de mortalidade (25%-90%). O diagnóstico é dificultoso e subjetivo na maioria dos casos, devido a AI possuir sinais clínicos semelhantes a outras infecções. Porém, com a introdução de novas tecnologias diagnósticas, a detecção precoce de AI tem se tornado possível. O teste de detecção do antígeno do *Aspergillus* sp., o galactomanana (GM), é um importante auxiliar no diagnóstico, atuando como teste de triagem e no monitoramento de resposta ao tratamento.

Objetivos: Avaliar a utilização do teste de detecção do antígeno GM em pacientes internados na unidade de ambiente protegido (UAP) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em relação a: (a) sensibilidade, especificidade e valores preditivos do teste; (b) conduta terapêutica do uso de antifúngicos diante do resultado positivo e negativo do teste; (c) custos diretos do tratamento antifúngico conforme resultado positivo e negativo do teste.

Delineamento: Estudo de coorte prospectiva.

Métodos: Pacientes neutropênicos internados na UAP do HCPA entre julho/2008 a novembro/2009 que realizaram o teste GM foram acompanhados por meio de seus prontuários até óbito ou alta. A AI foi definida segundo critérios da *European Organization for Research and Treatment of Cancer*. Casos provados e prováveis da doença constituíram-se padrão ouro para avaliação da sensibilidade, especificidade e valores preditivos do teste, e a positividade do GM foi considerada por meio de dois testes consecutivos (em sete dias) com índice $\geq 0,5$. A mudança terapêutica em função de um único resultado do GM (positivo ou negativo, índice $\geq 0,5$) foi avaliada em três níveis: introdução, manutenção e exclusão de antifúngicos para tratamento de AI. Os custos diretos envolvidos nessa decisão terapêutica foram determinados por meio de análise de custos pela perspectiva hospitalar.

Resultados: Foram acompanhadas 175 internações (n=115 pacientes) na UAP do HCPA ao longo desse período. A incidência de AI provada e provável foi de 8,7%, com 20% de mortalidade. Pacientes com leucemia mielóide aguda e submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico foram os mais acometidos. A sensibilidade, especificidade,

valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do GM foram respectivamente 60%, 96%, 46% e 98% (GM \geq 2 em sete dias, índice \geq 0,5). Houve 16 mudanças na terapia antifúngica em função de um teste positivo (índice \geq 0,5) e 8 em função do teste negativo. Em 11 (68,8%) casos o voriconazol foi introduzido pela positividade do GM e em 4 (50,0%) foi suspenso ou não inserido pela negatividade do teste. O custo de detecção do GM é U\$23 e do tratamento de AI com voriconazol 400mg/dia via oral (VO), por 6 semanas, é de U\$9.966; e voriconazol 400mg/dia via intravenosa (IV), por 2 semanas, é de U\$10.786. Na prevenção do uso de voriconazol em 4 casos houve uma economia de U\$39.865 (VO) e U\$43.144 (IV) ao se gastar U\$184 com o GM. Em contrapartida, houve o investimento de U\$79.728 (VO) e U\$86.288 (IV) em 8 casos com GM positivo, já que em 3 (27%) casos o voriconazol foi suspenso já que o resultado positivo não foi confirmado com um segundo GM.

Conclusão: O teste diagnóstico GM apresentou ótima especificidade e valor preditivo negativo. Seus resultados têm sido utilizados como ferramenta auxiliar na decisão terapêutica de antifúngicos e pode gerar um bom impacto terapêutico e econômico se utilizados corretamente. Há necessidade de desenvolvimento de protocolos clínicos para aperfeiçoar esse processo, garantindo o uso adequado dessa ferramenta no diagnóstico de AI.

Palavras-chave: galactomanana, aspergilose invasiva, diagnóstico, tratamento, custo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS.....	14
2.1.1 Aspergilose.....	15
2.2 ASPERGILOSE INVASIVA.....	16
2.2.1 Fisiopatogenia.....	17
2.2.2 Fatores de Risco.....	17
2.2.3 Diagnóstico.....	21
2.2.4 Tratamento.....	25
2.3 GALACTOMANANA.....	34
2.3.2 Fatores que Interferem no Resultado do Teste.....	39
2.3.3 Detecção do Galactomanana em Outros Materiais Biológicos.....	42
2.3.4 Aplicabilidade do GM na Rotina Clínica.....	44
2.3.6- Novas Tecnologias Diagnósticas versus Galactomanana.....	45
2.4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	47
3. JUSTIFICATIVA.....	51
4 OBJETIVOS.....	52
4.1 OBJETIVO GERAL.....	52
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	52
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
6.1 ASPERGILLUS GALACTOMANNAN ANTIGEN IMPACT ON THERAPEUTIC CHOICES AND DIRECT COSTS: A PROSPECTIVE STUDY IN SOUTH OF BRAZIL.....	70
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
8 ANEXO.....	85
ANEXO 1- FICHA DE COLETA DE DADOS.....	86

1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas invasivas (IFI) são responsáveis por altos índices de morbimortalidade em pacientes de alto risco, como imunossuprimidos e submetidos a transplantes de células tronco-hematopoiéticas. Dentre as IFI, a aspergilose invasiva (AI), causada pelo *Aspergillus* sp., destaca-se pela sua incidência, que pode variar de 10 a 80%, e por sua alta taxa de mortalidade (25%-90%).

O diagnóstico da AI é dificultoso e subjetivo, pela doença apresentar sinais clínicos semelhantes a outras infecções. Com a introdução de novas tecnologias, o diagnóstico precoce tem se tornado possível. O teste de detecção sorológico do antígeno do *Aspergillus* sp., o galactomanana (GM), é um importante auxiliar no diagnóstico, atuando como teste de triagem e no monitoramento da resposta ao tratamento. Apresenta uma boa sensibilidade e especificidade, que variam de acordo com o cut-off da análise, com a população de risco na qual está sendo aplicado e com o tipo de critério diagnóstico utilizado.

O teste GM foi introduzido na Europa na década de 90, anos mais tarde nos Estados Unidos, e no final de 2007 no Brasil. Em seguida já foi implementado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), sendo utilizado rotineiramente no diagnóstico de AI, em conjunto com outras ferramentas (exames clínicos, patológicos, de imagem e laboratoriais). Seu resultado tem sido importante na tomada de decisão terapêutica relacionada ao uso de antifúngicos, porém não sabe-se o quanto isso tem impactado na escolha tratamento e nos custos diretos gerados pelo mesmo.

Assim, essa dissertação apresenta primeiramente uma revisão da literatura sobre a AI (fisiopatogenia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento) e sobre o teste GM, desde sua análise laboratorial a aplicação diagnóstica na prática clínica. Finalmente, descreve a *performance* do teste e o impacto terapêutico e econômico dessa tecnologia na unidade de ambiente protegido do HCPA.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 INFECÇÕES FÚNGICAS INVASIVAS

Nas últimas décadas os fungos têm emergido como principais causas de doenças nos seres humanos, principalmente em imunodeprimidos e em hospitalizados por condições graves de saúde^{1,2}. As infecções fúngicas invasivas (IFI) são responsáveis por altos índices de morbimortalidade em pacientes de risco, como em transplantados de células-tronco hematopoiéticas (CTH), neutropênicos com leucemias tratadas por ciclos intensos de quimioterapia (QT), receptores de transplantes sólidos, pacientes críticos, pacientes que se submetem a cirurgias maiores (principalmente gastrointestinais), neonatos pré-termo internados em unidades de neonatologia, pacientes em uso crônico de corticosteróides e/ou outra terapia imunossupressora, e pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)¹⁻³.

As IFIs ocorrem em tecidos profundos, órgãos, sangue, e em fluidos corporais normalmente estéreis¹. Geralmente são oportunistas, estabelecidas conforme o estado de saúde do indivíduo, surgindo frequentemente em condições de baixa capacidade do sistema imunológico. As IFIs nosocomiais ou hospitalares são aquelas que ocorrem em aproximadamente 72h após a internação hospitalar, e as comunitárias, quando representam infecções comuns ao ambiente social do indivíduo, não relacionadas ao ambiente hospitalar^{1,4}.

Os fungos mais comuns causadores de IFIs são *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* e *Cryptococcus neoformans*, gerando infecções localizadas (envolvendo pulmões, pele, seios paranasais) ou disseminadas, muitas vezes devido à fungemias relacionadas à catéter ou peritonite¹. Porém, infecções mais raras, como a fusariose e a zigomicose, têm aumentado a incidência, assim como infecções por outras espécies de *Aspergillus* e *Candida*^{1,2}. Dados americanos de 1998 demonstraram incidência acumulada de número de casos/1.000.000/ano de 72,8 para *Candida* spp., 65,5 para *Cryptococcus neoformans*, 12,4 para *Aspergillus* spp. e 1,7 para Zigomicetos. A proporção de letalidade no primeiro episódio foi de 33,9%, 12,7%, 23,3%, 30,0% respectivamente⁵.

O uso de antifúngicos para profilaxia e tratamento empírico, como no caso do fluconazol, tem reduzido taxas de infecções por *Candida*. Entretanto, tem gerado aumento nas infecções por fungos filamentosos e por outras leveduras com maior resistência ou menor suscetibilidade^{2,3}.

2.1.1 Aspergilose

Aspergillus spp. compreendem um grupo de fungos filamentosos, também conhecidos como bolores⁶. Suas hifas hialinas são septadas e sua forma de multiplicação ocorre pela liberação de conídeos (pequenos esporos) produzidos por hifas especializadas (conidióforos)⁷. Possuem distribuição geográfica universal, desenvolvendo-se em material vegetal, material orgânico em decomposição, objetos e superfícies, desempenhando um papel importante no meio ambiente de transformação e reciclagem de materiais orgânicos necessários à vida⁶. Seus esporos microscopicamente pequenos são leves e flutuantes no ar, difundindo-se e propagando-se facilmente no meio ambiente. Quando inalados pelos seres vivos, são reconhecidos pelo sistema imunológico como corpos estranhos, sendo imediatamente contidos para não causarem infecções^{6,7}. Em indivíduos com sistema imune debilitado ou com uma condição médica pré-existente, os esporos podem crescer e gerar a aspergilose, infecção por *Aspergillus* sp.^{6,8}.

Existem aproximadamente 250 espécies em todo mundo, porém somente algumas podem causar doenças em humanos e em animais⁹. As espécies mais comuns que infectam os seres humanos são *A. fumigatus*, *A. niger* e *A. flavus*^{3,10}. Essas espécies podem causar uma variedade de manifestações clínicas, desde alérgicas até infecções generalizadas com risco de morte^{6,10}. Dependendo da imunidade do hospedeiro e da virulência do microorganismo, a aspergilose respiratória é classificada como: alérgica (sinusite alérgica, aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonias por hipersensibilidade), saprófita (aspergiloma) e invasiva (aspergilose invasiva das vias aéreas, aspergilose pulmonar necrotizante crônica, aspergilose invasiva)⁹.

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma reação de hipersensibilidade ao micélio do *Aspergillus* que coloniza os brônquios⁹⁻¹², com manifestação clínica semelhante à asma⁹. Tinha-se que a prevalência dessa doença era de 1-2% nos pacientes com asma e de 1-15% nos pacientes com fibrose cística⁸⁻¹⁰. Porém, nas últimas duas décadas parece ter havido aumento dessa prevalência, atribuível a uma maior conscientização médica para o diagnóstico e a uma disponibilidade generalizada de ensaios sorológicos⁹. Dados recentes de uma metanálise¹¹ de pacientes com asma brônquica mostraram, por exemplo, taxas de aproximadamente 13% para ABPA e 40% para hipersensibilidade, ambas devido ao *A. fumigatus*.

O Aspergiloma é uma massa fúngica, também conhecida como bola fúngica, que se desenvolve em uma cavidade pulmonar pré-existente^{6,8,12}. É composto de hifas, células

inflamatórias, fibrina, muco e restos de tecido. A espécie causadora mais comum é o *A. fumigatus*, agente que pode complicar várias doenças pulmonares cavitárias com a formação do aspergiloma, como: tuberculose, sarcoidose, bronquiectasias, cistos brônquicos, pneumatocele, neoplasias e infecções pulmonares. O processo ocorre pela penetração e germinação das hifas na cavidade pulmonar, formando a bola fúngica, que se estabiliza e raramente aumenta de tamanho¹². É uma condição assintomática, principalmente quando inicial; mas como o fungo secreta produtos tóxicos e alérgicos, pode gerar sintomas de enfermidade pulmonar, sendo a hemoptise o mais prevalente^{6,8,12}.

Já a aspergilose invasiva surge em condições mais graves, nas quais o paciente imunossuprimido expõe condições favoráveis para que o fungo, que antes era apenas um colonizador, torne-se um patógeno oportunista, disseminando-se pelos tecidos sem a intensa atuação do sistema imune que está inativo ou debilitado.

2.2 ASPERGILOSE INVASIVA

A aspergilose invasiva (AI) é uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes com malignidades hematológicas, principalmente leucemia mieloide aguda (LMA), submetidos à intensa terapia citotóxica e/ou à transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH)¹³⁻¹⁵. Uma revisão sistemática, que avaliou 55 estudos (a maioria observacionais) publicados na década de 90, demonstrou uma taxa de mortalidade global de 58% por AI (provável ou provada) em 1941 pacientes. A taxa foi maior em transplantados de CTH (86,7%) e em pacientes com AI disseminada ou localizada no sistema nervoso central (SNC) (88,1%)¹⁶. Estudos mais recentes^{14,17-19} têm mostrado taxas menores (75-25%), que se justificam principalmente pelas melhorias no manejo da neutropenia e no uso inicial da terapia antifúngica, além das novas possibilidades de diagnóstico mais precoce. Essa variação de valores nos estudos aparentemente se deve às diferenças no tempo de seguimento e no controle de certas variáveis, como tempo de neutropenia, doença de base, tipo de TCTH, uso de imunossupressores, etc.

2.2.1 Fisiopatogenia

A AI envolve principalmente o trato sinopulmonar, já que a inalação é a porta de entrada mais comum para os esporos do *Aspergillus*, além da ingestão e inoculação, que acometem o trato gastrointestinal e pele, respectivamente⁸. O fungo, ao encontrar um ambiente propício para o seu desenvolvimento, se instala nos tecidos, invadindo células e usufruindo de nutrientes.

Quando as hifas invadem os seios da face, podem gerar edema facial assimétrico, epistaxe, proptose do globo ocular e anormalidade de nervos cranianos (que refletem em doença orbital ou envolvimento do seio cavernoso), isquemia do palato, erosão óssea⁸. Já quando se instalam nos pulmões, podem causar lesões teciduais, invasão vascular e oclusão parcial da artéria pulmonar, acarretando em manifestações como dor pleurítica de infarto pulmonar ou hemoptise. As áreas de infarto hemorrágico são perceptíveis na forma de halos pelo diagnóstico radiológico. Entretanto, este halo também é descrito em pacientes com candidíase, criptococose, pneumonia por CMV, herpes simplex e sarcoma de kaposi²⁰. Outros sintomas mais comuns como febre, tosse e dispnéia são frequentes, embora sejam achados inespecíficos^{8,20}.

O pulmão é o sítio mais comum, porém, quando a infecção é mal controlada, pode se estender às estruturas do mediastino e da parede torácica, culminando em disseminação hematogênica, atingindo qualquer órgão. O envolvimento do SNC é a pior consequência da aspergilose disseminada e pode ser manifestado por convulsões, além de outros sinais neurológicos⁸.

2.2.2 Fatores de Risco

A imunossupressão é um dos principais fatores de risco para infecções oportunistas como a AI. É caracterizada pela deficiência do sistema imuno-hematopoiético em produzir células ou por atuar de forma ineficiente contra elementos estranhos ao organismo. A imunossupressão pode surgir devido à doença de base do indivíduo bem como em consequência do tratamento.

O TCTH é uma das terapias indicadas para o tratamento de doenças que acometem o sistema imuno-hematopoiético. Caracteriza-se pela infusão de CTH de um indivíduo doador para um receptor, após tratamento mieloimunossupressor²¹⁻²³. Pode ser indicado para

tratamento de doenças onco-hematológicas (ex. leucemias, síndromes mielodisplásicas, linfomas, mielomas), doenças hematológicas (ex. anemia aplásica grave, anemia de Fanconi, hemoglobinopatias), doenças não neoplásicas (ex. imunodeficiências), entre outras. É classificado em três tipos^{22,23}.

- (a) Alogênico: quando se utiliza CTH de um doador que apresente compatibilidade do sistema HLA – antígenos leucocitários humanos – com o receptor. Sendo o doador um membro da família (ex. irmão, mãe), caracteriza-se o tipo aparentado; sendo proveniente de um banco de CTH, caracteriza-se o não aparentado. Neste tipo de TCTH há risco de desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH), na qual linfócitos transplantados geram uma resposta imune contra os tecidos do receptor, podendo gerar complicações graves pós-transplante.
- (b) Autólogo: quando se utiliza as próprias CTH do receptor para fazer a infusão.
- (c) Singênico: quando as CTH recebidas são de um irmão gêmeo univitelino ou idêntico, sendo geneticamente idênticas às do receptor.

O risco de IFI após o TCTH depende da origem dessas células (sangue periférico, medula óssea, cordão umbilical), da presença aguda (grau I, II, III, IV) ou crônica de DECH, da administração de esteróides, da presença de infecção por citomegalovírus (CMV), de eventual profilaxia antifúngica^{14,17,24}, além de outros fatores. Assim, estudos mostram que o risco é maior em pacientes que se submetem ao TCTH do tipo alogênico, devido a todas as complicações decorrentes da infusão de células que não são próprias do indivíduo^{14,15}.

Em uma coorte retrospectiva de 3228 pacientes submetidos ao TCTH a incidência de IFI provada ou provável foi de 3,7% (IC95% 3,1-4,4%), com um aumento significativo no último ano (RR= 2,24; IC95% 1,29-3,87; P= 0,003), conforme Figura 1 . Dos 121 casos de IFI, 86 (71%) foram por *Aspergillus* sp., com uma incidência de AI provada ou provável de 79 (92%) casos do TCTH alogênico comparado com 7 (8%) do autólogo, com taxas de mortalidade de 77,2% (IC95% 67,0-85,5) e 14,3% (IC95% 0,7-53,0) respectivamente¹⁴.

Na coorte prospectiva de Neofyos e colaboradores, também se encontrou uma maior incidência de AI, 148 (59,2%) de 250 casos, seguida de infecções por *Candida* (62- 24,8%) e demais fungos (40 – 16%), com incidência maior de AI no TCTH alogênico versus autólogo (67% vs. 33%)¹⁷.

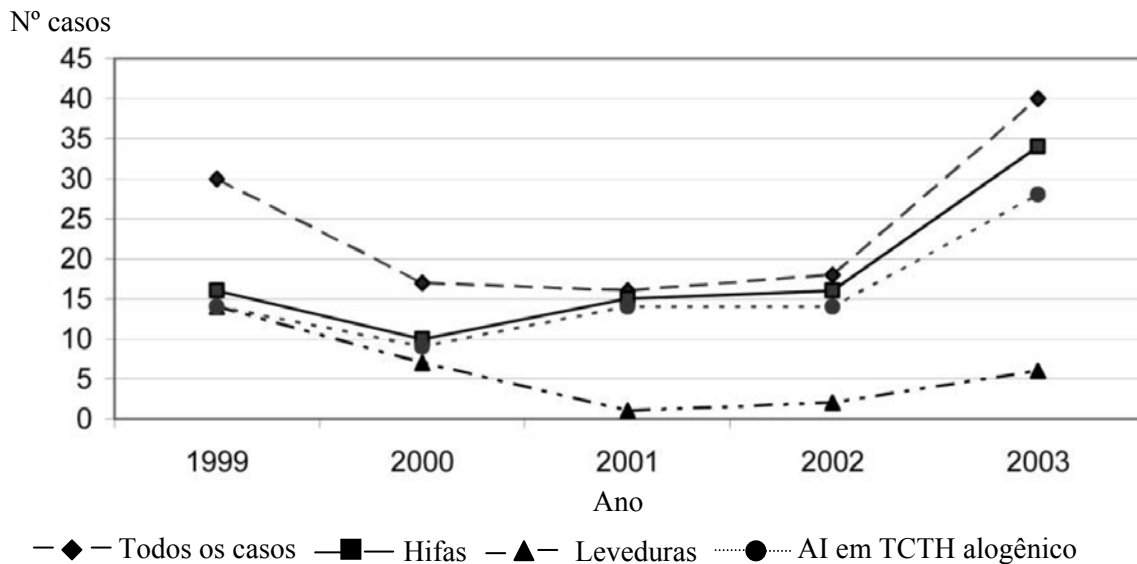


Figura 1. Incidência anual de Infecção Fúngica Invasiva – em particular de aspergilose invasiva em TCTH alogênico¹⁴.

O uso de terapia imunossupressora profilática pós-TCTH alogênico, com a finalidade de evitar DECH, é outro fator de risco². Os pacientes ficam mais suscetíveis às infecções oportunistas pela supressão das reações do novo sistema imuno-hematopoiético. Nesse momento, o *Aspergillus* sp. pode passar de agente colonizador à infectante desde que encontre um meio propício para se desenvolver. Caso desenvolva DECH, o paciente receberá um tratamento mais intenso de imunossupressores, além de expor novas portas de entrada ao fungo (pele, pulmões, trato gastrointestinal, etc.) pela própria fisiopatogenia da doença de rejeição do enxerto. O uso de anticorpos monoclonais também tem se revelado um agente complicador, por predispor ao aumento das taxas de IFI ao longo do tratamento^{1,2}.

Garcia e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo com pacientes submetidos ao TCTH alogênico, por um período de quatro anos, a fim de avaliar os fatores de risco associados ao surgimento de IFI ao longo do tempo. A IFI mais incidente foi AI, com incidência de 87%. Durante os primeiros 40 dias após o TCTH, a taxa de AI foi em torno de 24%, sendo mais incidente entre 41-100 dias (42%) e após 100 dias (34%) da realização do transplante. Fatores associados com o surgimento de infecção fúngica em 40 dias incluíram o uso de globulina antitimócito e infusão de CTH de doadores não aparentados ou HLA não-compatível. Certos riscos biológicos também demonstraram significância estatística: hiperglicemia, sobrecarga de ferro (elevado nível de ferritina, recebida de transfusões) e linfopenia. Já riscos associados com AI tardia (40-100 dias) incluíram idade avançada e sexo feminino. DECH (grau \geq 3), infecção por CMV, uso de corticosteróides e alta frequência de transfusões sanguíneas também se portaram como riscos significativos no modelo²⁵.

Outra complicação agravante associada ao aumento do risco de morte é o período de neutropenia pós-TCTH²⁰. Sua duração e intensidade são determinantes cruciais no surgimento de AI, uma vez que neutrófilos <500 células/mm³ por 10 dias constituem um fator de risco para infecção iminente²⁶.

A neutropenia é definida pela contagem de neutrófilos $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou $<1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$, com previsão de declínio para contagens $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ em até 48 horas²⁷, o que deixa o paciente suscetível a infecções bacterianas, virais e fúngicas graves. A presença de febre neste período, sem causa conhecida, pode ser indicativa de processo infeccioso ativo.

Cada unidade de tratamento estabelece seus protocolos e critérios de neutropenia febril (NF), os quais são importantes para evitar a extensão e o agravamento dessas infecções oportunistas. Conforme o Protocolo Institucional de Manejo de NF do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a NF é caracterizada por leucócitos totais $<1,0 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou neutrófilos $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ com episódio único de temperatura axilar $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ou duas determinações $\geq 38,0^\circ\text{C}$ em um período de 4 horas, com um intervalo mínimo de 1 hora entre as medidas²⁸.

A importância desses episódios foi demonstrada num estudo que avaliou o surgimento de NF pós-TCTH, no qual se observou alta incidência de NF (incidência média=83,4%), com taxas de 76,8% em pacientes submetidos ao TCTH autólogo e 87,8%, ao TCTH alogênico.. A AI foi responsável por 13,1% das infecções microbiologicamente documentadas (n=84 em 341 pacientes)²⁹.

Outro fator que contribui para o surgimento da NF é a ocorrência de germes oportunistas no ambiente hospitalar. A presença do *Aspergillus* sp. é considerada fator de risco extrínseco para o desenvolvimento de AI nosocomial e esse risco é agravado por alterações no ambiente decorrentes de construções e reformas, que aumentam a quantidade de esporos no ar e consequentemente, o risco de infecção³⁰⁻³².

A criação de “ambientes protetores”, com filtros de alta eficiência para retenção de partículas (high-efficiency particulate air filter – HEPA) somado a um elevado número de trocas de ar, com ou sem fluxo laminar horizontal, tem sido a estratégia preferida de prevenção^{31,33}. O sistema de remoção física de partículas geralmente é composto por três filtros que podem estar integrados ao sistema de ar da unidade: (a) pré-filtro, que retém de 25-30% de partículas $>5\mu\text{m}$; (b) filtros finos, que retém 90-95% de partículas de 1-5 μm ; (c) filtros HEPA, que retém 99,97% das partículas de tamanho $\geq 0,3\mu\text{m}$. O recomendado é que haja elevada pressão de ar no interior das unidades em relação às áreas adjacentes, visando prevenir a entrada de potenciais contaminantes presentes no ambiente externo³⁴.

Alguns estudos demonstraram a relevância da instalação de filtros HEPA, associados ou não a fluxo laminar horizontal, na redução de AI³⁵⁻³⁸. No HCPA, em 2007, foi criada uma Unidade de Ambiente Protegido (UAP) na ala 5º sul, com filtros HEPA e medidas de controle de infecção (monitoramento de higienização de mãos e restrição ao acesso de visitantes), com a finalidade de reduzir infecções oportunistas nosocomiais em pacientes neutropênicos. Em estudo realizado meses depois, foram avaliadas 190 admissões hospitalares no grupo intervenção (pacientes internados na UAP) e 181 no grupo controle (pacientes internados na antiga unidade). Observou-se redução da incidência de NF (74,7% vs. 86,7%; P=0,003); redução significativa da mortalidade em 30 dias (6,3% vs. 16,6%; P=0,002); além de redução na incidência de IFIs (7,4% vs. 18,2%; P=0,002)³⁵.

Um estudo português de avaliação do impacto da reforma de uma unidade de hematologia, para introdução de filtros HEPA, pressão positiva e medidas preventivas (higienização de mãos, controle de visitantes, uso de roupas esterilizadas etc.) demonstrou uma diminuição na incidência de IFI de 6,6% vs. 4,9% (P= 0,001), com redução nas taxas de infecção por fungos filamentosos (provadas e prováveis) e leveduras (provadas) de 1,5% vs. 0% (P<0,001), nos períodos antes e após a reforma, respectivamente³⁶.

Entretanto, uma metanálise que avaliou o impacto de implantação de filtros HEPA, associados ou não a fluxo laminar horizontal, nas taxas de mortalidade e de IFI em pacientes com neoplasias hematológicas ou submetidos ao TCTH, não encontrou diferenças estatisticamente significativas nos dados. Foram analisados 16 estudos, nos quais se encontrou uma variação de 8% a 86% na taxa mortalidade, devido principalmente à diferença de tempo de seguimento até o desfecho entre os estudos. Embora cinco tenham sugerido redução na incidência de mortalidade nos pacientes internados em quartos com filtro HEPA, não houve significância estatística nos estudos randomizados (RR=0,86; IC95% 0,65-1,14) nem naqueles não-randomizados (RR=0,87; IC95% 0,60-2,25). 75% dos ensaios randomizados sugeriram benefício da intervenção em termos de prevenção de infecções fúngicas. No entanto, observou-se diminuição da incidência apenas entre os ensaios não-randomizados (RR=0,29; IC95% 0,15-0,54)³³.

2.2.3 Diagnóstico

Com uma sintomatologia geralmente inespecífica e exames radiológicos que, na maioria das vezes, apenas sugerem a possibilidade do quadro infeccioso, a AI é uma doença de difícil

diagnóstico na prática clínica^{8,39}. O consenso internacional da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) e do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) propôs uma classificação para as IFIs a fim de facilitar o processo diagnóstico para propósitos científicos²⁴, mas também tem sido utilizado como auxiliar nas tomadas de decisões⁴⁰.

Assim, as IFIs foram classificadas em⁴⁰: provadas, prováveis ou possíveis, conforme a presença de fatores clínicos, do hospedeiro e microbiológico. Entre os fatores do hospedeiro encontram-se: (a) neutropenia (<500 neutrófilos/mm³) por mais de 10 dias; (b) febre persistente por mais de 96h refratária a antimicrobiano de amplo-espectro em tratamento de pacientes de alto-risco; (c) Temperatura corporal >38°C ou <36°C somado a qualquer destas predisposições: neutropenia prolongada por mais de 10 dias nos 60 dias anteriores, uso significativo recente ou corrente de agentes imunossupressores em 30 dias precedentes, IFI provada ou provável durante os episódios prévios de neutropenia ou coexistência de SIDA sintomática; (d) sinais e sintomas indicando DECH, particularmente de grau ≥2 ou crônica; (e) prolongado uso de corticóides (>3 semanas) em 60 dias precedentes.

Entre os fatores microbiológicos, com referência às espécies de *Aspergillus*, tem-se: (a) cultura positiva de hifas em escarro ou lavado brônquico alveolar (LBA); (b) cultura positiva ou presença de hifas em exame citológico/microscopia direta de amostras aspiradas do trato sinusal; (c) resultado positivo do antígeno do *Aspergillus* sp. em amostras de LBA, de líquido cefalorraquidiano (LCR), ou sangue (≥2 amostras)⁴⁰.

Já os critérios clínicos são subdivididos em “maiores” e “menores”, conforme três sítios de invasão⁴⁰:

(1) Infecção no trato respiratório inferior:

Maiores - presença em tomografia computadorizada (TC) de sinal do halo, sinal de ar crescente, ou cavidade dentro de uma área de consolidação;

Menores - sintomas do trato respiratório inferior como tosse, dor torácica, dispnéia, hemoptise; achados físicos de atrito pleural; efusão pleural ou qualquer outro tipo de infiltração que não preencha critério maior.

(2) Infecção sinonasal:

Maiores - evidência radiológica sugestiva de infecção invasiva, como erosão da parede do sinus ou extensão da infecção às estruturas vizinhas, ou destruição extensiva da base do crânio;

Menores - sintomas do trato superior, ulceração nasal ou escara da mucosa nasal ou epistaxe, edema periorbital, sensibilidade maxilar, lesão necrótica negra ou perfuração do palato duro.

(3) Infecção no SNC:

Maiores - evidência radiológica de infecção no SNC (ex. mastoidite ou outros focos parameningeos, empiema extradural, lesão cerebral intraparenquimatosa ou massa da medula espinhal);

Menores - sinais e sintomas neurológicos focais (convulsões focais, hemiparesia e paralisia de nervos cranianos), alterações mentais, irritação das meninges, alterações bioquímicas e celulares no LCR (desde que seja negativo em cultura ou microscopia para outros patógenos e para células malignas).

Esses critérios clínicos devem ser compatíveis com o sítio de infecção correspondente ao critério microbiológico e correlacionados com a suspeita vigente. Será positivo se forem encontrados um critério maior ou dois menores do mesmo sítio. Se for um caso de IFI disseminada, preencherá critério quando surgir lesões papulares ou nodulares na pele (sem outro diagnóstico) e/ou achados intra-oculares sugestivos de coriorretinite ou endoftalmite fúngica hematogênica⁴⁰.

Há dois anos foi publicada a revisão deste *guideline*. Nela houve a exclusão dos critérios clínicos menores e a adição de critérios do hospedeiro como o uso de imunossupressores (anticorpos monoclonais, ciclosporinas etc.), realização de TCTH do tipo alogênico e imunodeficiência hereditária grave, com a exclusão de fatores como febre refratária e DECH, além de outras modificações. O teste galactomanana (em plasma, soro, LBA, LCR) foi destacado como teste indireto para diagnóstico específico de *Aspergilose*⁴¹.

Dessa forma, com identificação desses fatores, pode-se determinar a probabilidade da AI como “possível” se o paciente apresentar dois dos três critérios (hospedeiro, clínico e microbiológico); “provável”, se apresentar os três; e “provada” se houver comprovação histopatológica ou citológica de invasão tecidual (por meio de biópsia ou aspirado) ou cultura positiva de amostra proveniente de local normalmente estéril e características clínicas ou radiológicas de infecção, exceto de amostras de urina ou de membranas mucosas⁴⁰⁻⁴¹.

As culturas de amostras do trato-respiratório (escarro, escovado e lavado brônquico) possuem um bom valor preditivo positivo (>70%)⁴² para diagnóstico de AI em pacientes neutropênicos, entretanto a sensibilidade é baixa^{8,42}, além de geralmente positivar no último estágio da doença⁴³. As culturas demoram dias para gerar um resultado, e normalmente os fungos já são contaminantes habituais do laboratório e constituem parte da flora saprófita do

ser humano, o que reduz a especificidade³. Culturas hematológicas apresentam utilidade pequena^{39,43}, mas podem, por exemplo, refletir uma infecção disseminada do *A. terreus*⁴³.

Procedimentos invasivos, como biópsia, são os preconizados para a realização de diagnóstico definitivo, porém são inviáveis antes do término do processo infeccioso e da recuperação da pancitopenia, quadro geralmente encontrado em pacientes com doenças hematológicas ou após o TCTH^{39,43}.

Com isso, o diagnóstico da AI torna-se dificultoso, ainda mais com a sensibilidade dos testes padrão-ouro (cultura e histopatologia) frequentemente inferior a 50%⁴⁴. Deste modo, conta-se com uma constelação de sinais clínicos e radiológicos, cultura, histopatologia e novos testes (galactomanana, PCR, (1→3)-β-D-Glucan) para estabelecer o diagnóstico^{39,44}.

A radiografia de tórax tem baixa sensibilidade, já que a presença de infiltrado pulmonar pode ser devido a qualquer outro tipo de microorganismo^{39,44}. Mas o uso de TC e ressonância magnética nuclear tem se tornado boa ferramenta para detecção precoce de AI⁴⁵ e deveria ser considerada em pacientes que apresentem 10-14 dias de neutropenia, com febre persistente ou recorrente sem causa conhecida e que não responde ao tratamento empírico de antimicrobianos⁸. Idealmente, a TC deve ser realizada nos primeiros cinco dias do surgimento da infecção, uma vez que mais de 75% dos sinais de halo desaparecem em uma semana⁴³.

As lesões tornam-se geralmente maiores depois da recuperação de neutrófilos ou durante os dez primeiros dias de tratamento, formando uma cavidade e produzindo o sinal de “ar crescente”^{39,43,44}. Entretanto, essa transformação pode levar três semanas para ser perceptível⁴³ e essa progressão dos sinais pode não ocorrer, surgindo apenas nódulos isolados e infiltração densa lobular na tomografia, os quais são inespecíficos^{39,44}.

Em crianças de 0-18 anos, observadas em estudo multicêntrico retrospectivo, o sinal mais frequente encontrado em radiografias de tórax (n=188 em 110 pacientes) foi a presença de nódulos (34,6%) e outros infiltrados (20,7%). Sinais característicos de AI foram vistos em poucos casos (cavitação- 14,4%; sinal de halo- 6,4%; ar crescente- 1,6%), o que também traz um alerta ao diagnóstico nessa faixa etária⁴⁶.

Ao exame patológico, se observa uma via aérea preenchida de exsudato, presente também nos alvéolos circundantes⁴⁴. Entretanto, esses sinais podem corresponder à fusariose pulmonar invasiva, zigomicose ou scedosporiose que também se apresentam por nódulos com ou sem halo, opacidades em vidro e processos angioinvasivos, sem mencionar as infecções bacterianas^{8,43,44}.

Assim também as imagens obtidas pelas TC de seios de face e crânio, na maioria das vezes são subjetivas, podem apontar qualquer agente infeccioso, a não ser que o tipo de

processo seja bem característico de AI. No mesmo estudo⁴⁶ realizado com amostra infantil, citado anteriormente, os achados radiográficos mais frequentes em pacientes com AI sinusal foi espessamento mucoso (14 de 21- 67%) e opacificação (10 de 21- 47,6%) dos seios da face, extremamente inespecíficos. Portanto, os achados tomográficos não são específicos se observados isoladamente.

Estudos que analisaram a prevalência de IFIs pós-morte, por meio de autópsias, detectaram que a maioria das infecções não foram determinadas ao longo do acompanhamento de pacientes com malignidades hematológicas^{47,48}. Chamilos e colaboradores encontraram uma taxa de 75% de infecções não detectadas antes da morte, com um aumento significativo para infecções por hifas ao longo dos 15 anos de observação (19% de 1989-1993, 24% de 1994-1998, 25% de 1999-2003; $P=0,05$). A prevalência de AI foi constante ao longo dos anos (cerca de 18%), com aumento significativo de infecções por Zigomicetos ($P=0,03$)⁴⁸. Isso demonstra a real dificuldade no diagnóstico dessas infecções, que passam despercebidas e ficam sem tratamento.

A busca por alternativas diagnósticas tem sido o foco de muitos estudos nas últimas décadas. A detecção de anticorpos específicos contra o *Aspergillus* sp. não é comumente utilizada já que pacientes imunossuprimidos não são capazes de gerar resposta imunológica adequada e oportuna contra o fungo. Mas isso não impossibilita o uso do teste em outros tipos de pacientes em risco. Novas tecnologias, como a detecção do antígeno Galactomanana e do (1→3)-β-D-Glucan, tem sido incorporadas em algumas rotinas diagnósticas. Há uma maior ênfase no desenvolvimento de métodos sorológicos e de detecção de DNA pela técnica da PCR devido à possibilidade de confirmação do diagnóstico em pacientes suspeitos ou de servirem precocemente como pista ao longo do rastreamento da doença⁴⁹.

2.2.4 Tratamento

Uma vez que o diagnóstico da AI é difícil quando não há resultados microbiológicos/histológicos positivos, estratégias no uso de antifúngicos foram estabelecidas para evitar maior risco de complicações nesses pacientes que são expostos a intensas terapias contra sua doença de base (Figura 2)⁵⁰.

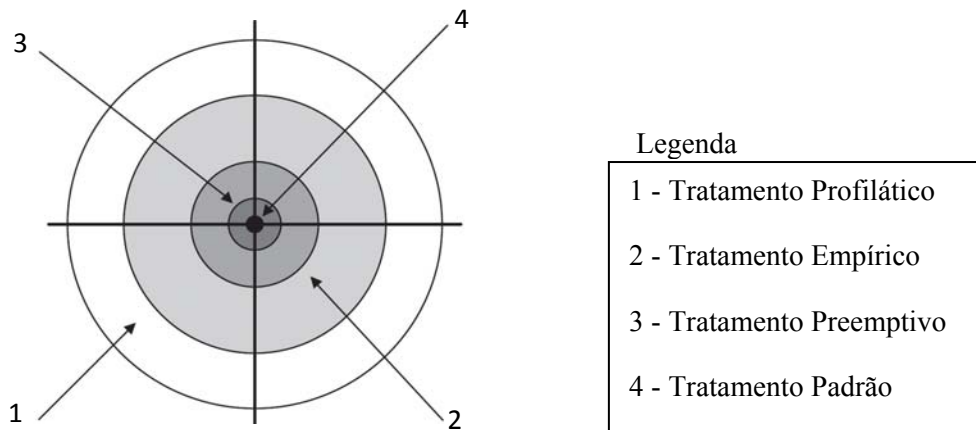


Figura 2. Estratégia antifúngica para pacientes com alto risco de desenvolver infecção fúngica invasiva⁵⁰.

A profilaxia é uma estratégia de prevenção utilizada em pacientes que apresentam fatores de riscos que justifiquem o uso de antifúngicos antes de qualquer sinal de infecção⁵⁰⁻⁵². Outra estratégia é o tratamento empírico, sendo definido como a iniciação ou modificação do regime antifúngico baseada na neutropenia febril persistente (geralmente por 4-7 dias), sem resposta a antimicrobianos de amplo espectro^{51,52}. Nos casos em que a terapia é modificada ou mesmo iniciada pela presença de sintomatologia ou por achados radiológicos e/ou sorológicos sugestivos de IFI, tem-se o tratamento preemptivo⁵⁰⁻⁵².

Ambas condutas, empírica e preemptiva, são realizadas com o objetivo de não tardar o início do tratamento quando há suspeita de IFI provável ou possível, mas o tratamento antifúngico padrão (propriamente dito) só é caracterizado quando há comprovação documentada da infecção^{50,51}. Enquanto isso não ocorre, os pacientes são expostos aos antifúngicos conforme os riscos e a gravidade do caso. A Figura 3 revela o tempo de exposição dos pacientes aos antifúngicos, sejam estes utilizados para prevenção ou tratamento⁵¹.

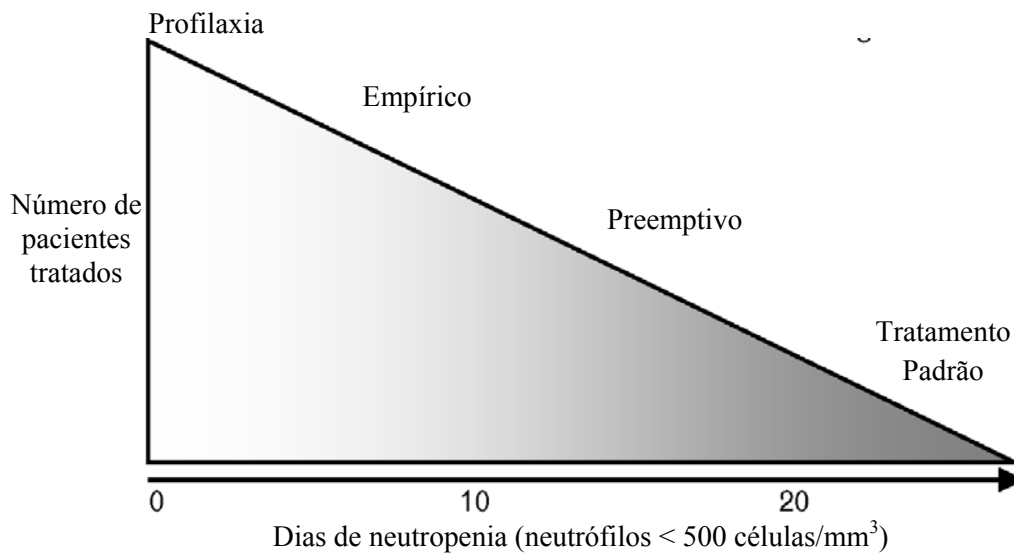


Figura 3. Tempo de iniciação da terapia antifúngica⁵¹.

O uso de fluconazol como profilaxia já foi avaliado por diversos estudos que descreveram sua eficácia, segurança e impacto na diminuição de mortalidade⁵⁴⁻⁵⁷. Mas, por apresentar um espectro limitado às leveduras, não é o indicado para prevenir aspergilose e outras infecções causadas por leveduras resistentes^{51,52}.

O itraconazol apresenta maior espectro de ação que o fluconazol, sendo eficaz contra espécies de *Aspergillus*. Metanálise que avaliou 3597 pacientes neutropênicos com doença hematológica maligna apresentou redução média de risco relativo de 40% ± 13% (P=0,002) e redução na mortalidade por IFI (35% ± 17%; P=0,04). Entretanto, a redução da incidência de AI foi observada somente nos ECR que utilizaram itraconazol em solução (48% ± 21%; P=0,02) e em doses mais elevadas (pelo menos 400mg/dia, via oral (VO); ou 200mg/dia, via intravenosa (IV))⁵⁸.

Além disso, sabe-se que o itraconazol está associado a altas taxas de toxicidade e intolerância gastrointestinal, que podem comprometer a continuidade do tratamento profilático, ainda mais se houver uso concomitante do regime bussulfano/ciclofosfamida. Por isso, existe a recomendação de que seja feito o acompanhamento dos níveis plasmáticos desse fármaco para evitar complicações⁵⁹. Diante disso, esse fármaco geralmente não é utilizado para profilaxia de AI nesses pacientes, os quais já apresentam gravidade clínica importante⁶⁰.

O Posaconazol é outro triazólico que pode ser utilizado como agente profilático⁸, sendo o primeiro agente recomendado para profilaxia de IFI em neutropênicos (>7dias), conforme *guideline* alemão⁵⁹ e americano⁶⁰ (Tabela 1). Um estudo mostrou uma maior eficácia do posoconazol versus fluconazol ou itraconazol na profilaxia de IFI em pacientes neutropênicos

que apresentaram LMA ou Síndrome Mielodisplásica, inclusive na redução de AI ($P < 0,001$); todavia foi o responsável por maior taxa de efeitos adversos ($P = 0,01$)⁶¹. Ullmann e colaboradores demonstraram eficácia em pacientes com DECH grave quando comparado com fluconazol para redução de AI provada e provável ($P = 0,006$), sem diferenças significativas na redução total de IFI e na geração de efeitos adversos⁶².

Outros triazóis (cetoconazol, miconazol, clotrimazol) não apresentam evidência que suporte seu uso como agentes profiláticos em relação aos demais já citados⁵⁹. O voriconazol é utilizado como primeira linha de tratamento para AI, logo seu uso na profilaxia não é viável por expor os indivíduos a um medicamento de escolha sem indícios de infecção, o que contribuiria para aumento da resistência fúngica e a seleção de outras infecções oportunistas como as zigomicoses, por exemplo, além de outras eventualidades. Apesar disso, um estudo retrospectivo americano avaliou o uso de voriconazol ($n = 97$) versus fluconazol ($n = 36$) ou itraconazol ($n = 36$), num período de 10 anos, para profilaxia em pacientes que recebiam glicocorticóides como terapia contra o DECH. O desfecho primário estabelecido foi a proporção de IFI provada ou provável ocorrida em 100 dias após o início dos glicocorticóides. Os pacientes que receberam voriconazol eram mais velhos e apesar de terem recebido doses mais baixas de corticóides, não apresentaram diferença inicial no grau de DECH quando comparados aos outros grupos. A incidência acumulativa de IFI em 100 dias foi de 10% (fluco/itraconazol) vs. 2% (voriconazol), $P = 0,029$; não houve incidência de AI entre os que receberam voriconazol versus os que receberam fluco/itraconazol ($P = 0,008$). Nenhum paciente desenvolveu zigomicose dentro do período do estudo⁶³.

O uso de polienos, como a Anfotericina B deoxicolato (ANFOB) e seus derivados lipídicos não são recomendados como profilaxia⁵⁹ e sim para tratamento de AI, uma vez que existem alternativas menos tóxicas para tal. Desse modo, não se precisa dispor de um medicamento tão tóxico, embora eficaz, para o combate de vários tipos de IFIs sem ter indícios de infecção. Quanto ao uso de equinocandinas (caspofungina e micafungina), há evidências limitadas sobre a utilização em profilaxia para pacientes em neutropenia⁵⁹.

2.2.4.2 Tratamento Empírico e Preemptivo

O tratamento empírico é um padrão de cuidado usado para diminuir o número de mortes por IFI^{64,65}. É realizado pela gravidade e alta suscetibilidade do indivíduo à infecção oportunista, como AI.

Em 1982, Pizzo e colaboradores já descreviam uma diminuição no número de infecções fúngicas em pacientes neutropênicos com febre persistente que tiveram ANFOB adicionada à terapia antimicrobiana de amplo espectro⁶⁶. Anos mais tarde, esses resultados foram confirmados no ECR realizado pela EORTC, no qual foram verificados benefícios do uso de ANFOB em pacientes que não tinham recebido qualquer profilaxia antifúngica anterior (78% vs. 45%, P=0,04) e em pacientes febris com infecção clinicamente documentada (75% vs. 41%, P=0,03)⁶⁷.

Dessa forma, o uso empírico da ANFOB para esses pacientes tornou-se o preconizado em muitos países, por sua atividade contra vários agentes de infecções (hifas e leveduras). O inconveniente é sua administração ser intravenosa e o potencial para efeitos adversos, como reações infusionais, distúrbios eletrolíticos e nefrotoxicidade^{68,69}. Uma variedade de estratégias clínicas são realizadas com o objetivo de combater esses problemas, incluindo a administração de pré-medicações (anti-histamínicos, analgésicos, opióides) contra febre, calafrios e tremores, reposição eletrolítica e infusão salina⁶⁹. A infusão contínua do fármaco também tem demonstrado redução na incidência das reações adversas, sem aumento da mortalidade^{70,71}. Alternativas, como a inserção de formulações à base de lipídeos, introduzidas na década de 90, que deu origem à Anfotericina B Lipossomal (ANFOL), à Anfotericina B de dispersão coloidal (ANFODC) e à Anfotericina B Complexo Lipídico (ANFOCL), gerou uma diminuição significativa da nefrotoxicidade, porém com elevação de custos^{68,69}.

Metanálise realizada por Goldberg e colaboradores avaliou o uso de tratamento empírico versus ausência de tratamento (seis ensaios) ou tratamento preemptivo (um ensaio), em pacientes neutropênicos com câncer. Os dados mostraram que o tratamento empírico não diminuiu significativamente a mortalidade (RR 0,82 – IC95% 0,50-1,34), mas reduziu taxas de IFI (RR 0,25 – IC95% 0,12-0,54), apresentando um NNT (número necessário para tratar) igual a 17⁶⁵.

Conforme recomendações da *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁶⁰, o tratamento empírico pode ser feito com a ANFOB ou seus derivados lipídicos, voriconazol, itraconazol ou caspofungina naqueles pacientes de alto risco que apresentem febre persistente em período de neutropenia superior a 10 dias em uso de antimicrobiano de amplo-espectro, já que estudos^{66-67,72-75} comprovaram a eficácia desses agentes na terapia empírica. Salientam também que mesmo que a *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) não aprove o uso de voriconazol para tratamento empírico, este não deixa de ser recomendado devido às

evidências de sua eficácia contra espécies de *Aspergillus* e *Candida*, enquanto o diagnóstico esteja sendo investigado (Tabela 1).

Tabela 1. Recomendações da IDSA para tratamento preventivo de Aspergilose Invasiva⁶⁰.

Condição	Tratamento	
	Primário	Alternativo ^a
Profilaxia	Posaconazol 200mg 8/8h	Itraconazol 200mg 12/12h IV em 2 dias, seguido de 200mg 24/24h IV ou Itraconazol 200mg 12/12h VO; Micafungina 50mg/dia.
Empírica ou Preemptiva	ANFOL 3mg/kg/dia IV; Caspofungina 70mg/1dia IV seguida de 50mg/dia IV; Itraconazol 200mg/dia IV ou 200mg 12/12h; Voriconazol 6mg/kg IV 12/12h por 1dia seguido de 3mg/kg IV 12/12h; VO 200mg 12/12h.	-

Nota: IDSA= *Infectious Diseases Society of America*; IV= via intravenosa; VO= via oral; ANFOL= anfotericina B lipossomal.

^aTerapia alternativa (salvamento) para pacientes refratários ou intolerantes à terapia primária.

Sabe-se que somente 5% dos pacientes que recebem tratamento empírico demonstram evidência de IFI provada ou provável nas primeiras 48h da terapia e que menos de 5% irá desenvolver IFI mais tarde⁷². Entretanto, como a maioria dos pacientes acometidos por AI estão em estado grave da doença de base ou em processo de recuperação de seu sistema imuno-hematopoiético, essa espera pode não ser adequada. A terapia preemptiva surgiu depois que novas tecnologias diagnósticas (TC, galactomanana) foram introduzidas na rotina clínica, o que permitiu identificar mais precocemente o início de AI com indícios significativos que embasassem o início dessa terapia antifúngica⁵¹. Dessa forma, não se faz necessário despende empiricamente de antifúngicos somente pela presença de um desfecho de baixo valor preditivo positivo, como a febre persistente^{76,77}. Isso reduz tempo de exposição do indivíduo ao medicamento, diminui a possibilidade de desenvolvimento de resistência e do surgimento de outras infecções oportunistas pelo processo de pressão seletiva, acarretando em menores custos⁷².

Estudos têm demonstrado o impacto da instituição da terapia preemptiva versus empírica em pacientes com malignidades hematológicas, apresentando redução do tempo de tratamento, com taxa de sobrevida aproximada de 63%, em 12 semanas^{78,79}. Cordonnier e colaboradores realizaram um ECR e observaram que o uso de antifúngicos foi menor no braço

preemptivo (1,8%) versus empírico (59,8%) ($P < 0,01$), com redução de 35% nos custos. A primeira linha de tratamento foi a mesma nos dois braços: ANFOB (1m/kg/dia) ou ANFOL (3mg/kg/dia) para pacientes com comprometimento renal⁶⁴.

Conforme a IDSA, os antifúngicos indicados para o tratamento preemptivo são os mesmos da terapia empírica (Tabela 1)⁶⁰, distinguindo apenas o momento em que serão iniciadas, conforme existência de indícios clínicos. Já a Sociedade de Hematologia e Oncologia da Alemanha traz somente duas opções para o tratamento preemptivo: Voriconazol e ANFOL (preferencialmente em pacientes com possível zigomicose ou em tratamento prévio com azólicos), somado à terapia com beta-lactâmico de espectro para *Pseudomonas* sp.. Isso até que haja recuperação imuno-hematopoiética e regressão dos sinais clínicos e radiológicos de infecção⁸⁰.

2.2.4.3 Tratamento Padrão

Após confirmação de diagnóstico de AI, por meio de biópsia ou cultura, o tratamento padrão (propriamente dito) é instituído. Os compostos aprovados pelo FDA que possuem atividade *in vitro*, *in vivo* e clínica contra espécies de *Aspergillus* e que são licenciados para o tratamento de AI são: ANFOB e suas derivações lipídicas, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol e Caspofungina (Tabela 2)⁶⁰.

O Voriconazol e a ANFOB são os únicos fármacos licenciados como terapia primária nos Estados Unidos da América (EUA). As formulações lipídicas da ANFOB, o Itraconazol e a Caspofungina são os indicados para terapias de salvamento, em casos de refratariedade ou intolerância ao tratamento primário. Já o Posaconazol é indicado para profilaxia em pacientes neutropênicos com leucemia e mielodisplasia, e em receptores alogênicos de CTH com DECH. Também foi aprovado pela União Européia para tratamento de AI em casos refratários à ANFOB/formulações lipídicas e Itraconazol. Em relação às demais equinocandinas, Micafungina e Anidulafungina, apesar de possuírem atividade *in vitro*, *in vivo* e clínica contra *Aspergillus* sp. não são aprovadas para tratamento de AI nos EUA⁶⁰.

No Brasil, Voriconazol e ANFO B (e suas formulações lipídicas) são também os antifúngicos preconizados para tratamento primário de AI, com bases nos estudos clínicos publicados e nas diretrizes internacionais⁸¹⁻⁸³. Cada centro clínico/hospitalar possui seus protocolos de tratamento, conforme as características e gravidade de seus pacientes.

Tabela 2. Recomendações da IDSA para Tratamento Padrão de Aspergilose Invasiva (AI) em seus principais sítios de acometimento⁶⁰.

Condição	Tratamento ^a	
	Primário	Alternativo ^b
AI pulmonar	Voriconazol 6mg/kg IV a cada 12h por 1 dia, seguido de 4mg/kg IV a cada 12h; dosagem oral 200mg 12/12h.	ANFOL 3-5 mg/kg/dia IV; ANFOCL 5mg/kg/dia IV; Caspofungina 70mg/1dia IV, 50mg/dia IV dias após; Micafungina 100-150mg/dia IV (dose ainda não estabelecida); Posaconazol 200mg/dia VO inicialmente, 400mg/dia 12/12h VO após estabilização da doença; Itraconazol 600mg/3dias VO seguido de 400mg/dia.
AI Sinusal	Idem a AI Pulmonar	Idem a AI Pulmonar
AI SNC	Idem a AI Pulmonar	Idem a AI Pulmonar

Nota: IDSA= Infectious Diseases Society of America; IV= via intravenosa; VO= via oral; ANFOL= anfotericina B lipossomal, ANFOCL= anfotericina B complexo lipídico; SNC= Sistema Nervoso Central.

^a Duração do tratamento ainda não foi idealmente pré-estabelecida, geralmente é realizada até resolução ou estabilização de todas manifestações clínicas e radiológicas.

^b Terapia alternativa (salvamento) para pacientes refratários ou intolerantes à terapia primária.

A duração do tratamento não possui um limite definido, mas geralmente é mantida até que haja resolução ou estabilização dos sinais clínicos e radiológicos da infecção, principalmente em imunossuprimidos^{60,78}. É recomendado um tratamento de no mínimo 14 dias antes da primeira avaliação de resposta clínica⁷⁸, devendo ser continuado por 6-12 semanas⁶⁰.

O Voriconazol, por apresentar atividade fungistática *in vitro* contra espécies de *Candida*, incluindo as resistentes ao fluconazol, e fungicida contra espécies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Cryptococcus* e outros fungos raros⁸⁴, foi ocupando espaço nas principais linhas de pesquisas. Ensaios^{85,86} foram sendo realizados para determinar sua efetividade em casos de AI, já que o novo fármaco possibilitava o tratamento por via oral e apresentava menos toxicidade que a anfotericina.

Em 2002, foi realizado um ECR, multicêntrico, aberto para comparar a eficácia de voriconazol versus ANFOB para tratamento primário de AI. Seus resultados impactaram o meio científico e clínico, trazendo mudanças para a prática clínica. Um total de 144 pacientes recebeu voriconazol IV 6mg/kg no primeiro dia, seguido de 4mg/kg (duas vezes ao dia) por sete dias, passando a 200mg VO duas vezes ao dia; e 133 pacientes receberam ANFOB 1,0-1,5 mg/kg/dia IV. Os pacientes apresentaram AI provável ou provada após TCTH ou QT.

Após 12 semanas de seguimento, o tratamento com voriconazol apresentou taxa de sucesso de 52,8% (com resposta de tratamento completo em 20,8% e parcial, em 31,9%) e com ANFOB, de 31,6% (resposta completa em 16,5% e parcial, em 15%); apresentando uma diferença de 21,2% (IC95% 10,4%-32,9%). A taxa de sobrevivência em 12 semanas foi de 70,8% para o grupo do voriconazol versus 57,9% para ANFOB (hazard ratio 0,59; IC95% 0,40-0,88). Houve menores efeitos adversos no grupo do voriconazol, apesar de 44,8% apresentarem distúrbios visuais transitórios⁸⁶.

A partir daí, o FDA aprovou o fármaco para tratamento de AI, sendo recomendado como tratamento primário⁵¹, apesar de aumentar custos. Conforme o IDSA, o controle da concentração plasmática do voriconazol, especialmente quando o tratamento for por via oral, pode ser útil para avaliar a posologia e evitar níveis tóxicos⁶⁰.

Em pacientes pediátricos (2 a 11 anos), conforme estudo, a depuração de voriconazol é mais acelerada, por isso são recomendadas doses mais altas para garantir a concentração plasmática ideal⁸⁷. A IDSA e o FDA apontam que não há estudos suficientes que comprovem eficácia e segurança em pacientes menores de 12 anos^{60,88}; porém no último *guideline* da IDSA, são recomendadas doses de 5-7mg/kg IV, duas vezes ao dia, para pacientes pediátricos⁶⁰. Na Europa, conforme anúncio em março de 2010, o Comitê Pediátrico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou a exclusão do uso de voriconazol em pediatria, com planos de estudos para avaliar a forma farmacêutica adequada e suas respectivas dosagens para o tratamento de IFIs⁸⁹. Estudo publicado também em 2010 indica que crianças < 3 anos necessitaram de doses maiores, por dia, de voriconazol, com maiores variações, do que crianças mais velhas, resultando em complicados ajustes para chegar a uma dose ideal⁹⁰. Outro estudo demonstrou que cada nível sérico de concentração <1000ng/mL de voriconazol estava associado a um aumento de 2,6 vezes no risco de morte (IC95% OR 1,6-4,8; P=0,02) entre pacientes com média de idade de 0,8-20,5 anos (n=46). Simulações previram que uma dose intravenosa de 7mg/kg ou uma dose oral de 200mg, duas vezes ao dia, iria gerar uma concentração >1000ng/mL na maioria dos pacientes, sendo, portanto, doses iniciais recomendáveis⁹¹.

Com apenas um estudo demonstrando a superioridade do voriconazol sobre a ANFOB em desfechos clínicos, o uso de anfotericina não se torna descartável como primeira linha de tratamento, sendo uma opção muito eficaz. Em casos de refratariedade e intolerância ao uso desses medicamentos, há alternativas expressas pela IDSA (Tabela 2)⁶⁰. Estudos já demonstraram a boa eficácia das formulações lipídicas da ANFOB^{72,92-96}, com melhor *performance* da ANFOL em relação a menores efeitos adversos^{65,94}. O uso de Caspofungina

também tem se revelado uma boa opção, sendo bem tolerada pelos pacientes⁹⁷⁻⁹⁹. Outras equinocandinas ainda geram dúvidas. A Micafungina foi aprovada como agente antifúngico para tratamento de candidíase e, apesar de ter eficácia contra AI¹⁰⁰⁻¹⁰², sua dose ainda não foi bem definida para esta indicação⁶⁰. Nos EUA seu uso é permitido somente em adultos, porém na Europa e Japão já possui indicação pediátrica, inclusive para tratamento de AI¹⁰⁰. Já a Anidulafungina não possui dados consistentes sobre seu uso em pacientes com AI¹⁰³.

Dos triazólicos selecionados para terapia de salvamento, o Posaconazol e o Itraconazol têm sido possíveis opções. O Posaconazol tem mostrado eficácia e segurança contra IFIs^{61,62,104,105}, sendo usado como um bom agente profilático na Europa e EUA. Em 2005, foi licenciado na Alemanha como segunda linha de tratamento¹⁰³. Já o itraconazol, por apresentar disponibilidade limitada de formulação parenteral, questões relativas à biodisponibilidade das cápsulas e o surgimento de azóis mais potentes, tem perdido espaço neste contexto¹⁰⁶.

Outras combinações estão sendo testadas, mas com resultados limitados^{60,103}. O uso de caspofungina em conjunto com polienos e triazóis vem se revelando como possível opção¹⁰³, mas ainda são necessários mais estudos que respondam questões sobre dosagens, interações farmacocinéticas, interações potencialmente tóxicas e taxas de custo-benefício⁶⁰.

2.3 GALACTOMANANA

O antígeno do *Aspergillus* sp. foi detectado e caracterizado no fim da década de 70 por investigadores do Centro de Controle de Doenças de Atlanta (Geórgia), os quais o detectaram no soro e na urina de pacientes, confirmando achados anteriores de experimentos com coelhos⁴⁹. Análises físico-químicas indicaram que este componente imuno-reativo era o galactomanana, um heteropolissacarídeo termo-estável gerado na parede celular durante o crescimento da hifa no tecido. Estudos *in vitro* mostraram que a quantidade do galactomanana varia de acordo com a espécie de *Aspergillus* envolvida (*A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. flavus*)¹⁰⁷.

Com a descoberta do antígeno galactomanana (Ag), encontrou-se um marcador precoce de detecção do *Aspergillus* sp., já que sua circulação pode ser detectada no período de 5-8 dias antes da manifestação clínica da aspergilose. Sua detecção precede em aproximadamente 7,2 dias os resultados anormais captados pela TC de alta resolução e em 12,5 dias ao início do

uso de antifúngicos¹⁰⁷. Para obtenção de melhores resultados, a recomendação é que seja determinado por duas vezes em uma semana, devido sua presença ser transitória no soro¹⁰⁸.

O teste tem sido usado para monitoramento da produção do Ag em pacientes imunossuprimidos pós-TCTH ou após ciclos intensos de QT. Também é utilizado para diagnóstico de casos suspeitos da doença e como marcador de resposta ao tratamento (pelo retorno aos índices normais). É um teste que se baseia na técnica de enzimaímunensaio (ELISA- Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) sanduíche, usando anticorpos monoclonais EB-A2 de ratos que reconhecem a (1→5)- β-D-galactofuranose da cadeia lateral do Ag^{107,109}. A técnica de ELISA é um método quantitativo em que a reação de antígeno-anticorpo é monitorizada por medida da atividade enzimática. O ensaio é detectado por leitura visual ou fotométrica, apresentando como vantagens: baixo custo, rapidez, automação, especificidade e elevada sensibilidade¹¹⁰.

O Kit para essa detecção é o Platelia® *Aspergillus*¹¹¹, utilizado em todo mundo. Foi disponibilizado comercialmente na Europa na década de 90 e aprovado pelo FDA em 2003¹¹². O ensaio foi validado para amostras sorológicas e não foi avaliado com amostras provenientes de recém-nascidos ou pacientes pediátricos. Possui limite de detecção de 1ng/mL, que é 10 a 15 vezes menor que o limite do teste de aglutinação de látex, anteriormente utilizado para determinação do galactomanana (Pastorex *Aspergillus*, Sanofi Diagnostics Pasteur)^{113,114}.

A análise de determinação do Ag é feita por etapas sequenciais, finalizada em aproximadamente 3h^{107,111}. As amostras de soro coletadas dos pacientes são sujeitas a um tratamento térmico em presença de EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), a fim de dissociar complexos imunes e precipitar proteínas séricas que possam interferir na análise. Após isso, essas amostras tratadas são colocadas em poços revestidos com o anticorpo monoclonal anti-galactomanana, os quais já devem conter o reagente constituído de anticorpos monoclonais anti-galactomanana ligado à enzima peroxidase (EP). Esse processo é feito em placas específicas da técnica de enzimaímunensaio (EIE). Na existência do galactomanana na amostra, é formado o complexo “anticorpo monoclonal – galactomanana – anticorpo monoclonal/peroxidase” (Figura 4). Logo em seguida, a placa é lavada para retirar todo conteúdo não-ligado e a solução substrato é adicionada para reagir com o complexo, ligando-se à enzima, gerando uma coloração azul. A reação enzimática é paralisada pelo meio ácido, tornando a cor amarela, que pode ser detectável pelo espectrofotômetro, indicando reação positiva¹¹¹.

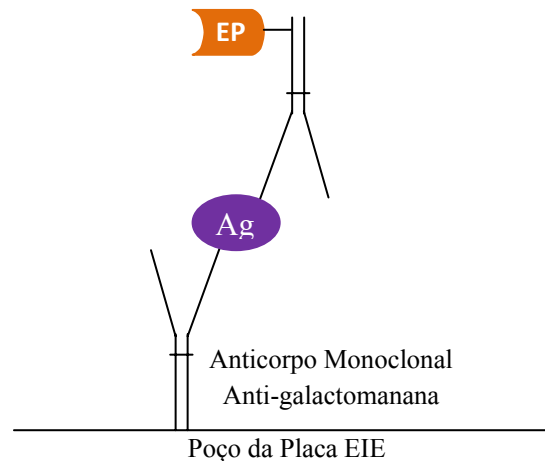


Figura 4. Complexo Antígeno-Anticorpo de Determinação do Galactomanana conforme Platelia® Aspergillus (EP= enzima peroxidase; Ag= Antígeno galactomanana; EIE= enzima imunoensaio).

No Brasil, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no final de 2007. Em seguida passou a ser utilizado no HCPA para testes, sendo inserido na rotina diagnóstica de AI em pacientes de risco em 2008.

2.3.1 Sensibilidade e Especificidade

Os resultados do teste são expressos pelo valor do índice (I) referente à densidade óptica determinada. O ponto de corte é 0,5. Os soros com $I < 0,5$ são considerados negativos para o Ag e $I \geq 0,5$, positivos. O uso de controles para a avaliação da *performance* da análise é necessário para garantir a reprodutibilidade do teste¹¹¹.

Resultados negativos podem indicar que os níveis presentes estão abaixo do detectável pelo ensaio e não excluem o diagnóstico de AI¹¹¹. Em caso de positividade dos testes, deve-se considerar o conjunto de resultados das demais ferramentas diagnósticas (cultura, TC, exame histológico etc.) para a tomada de decisão. Pode-se reavaliar a amostra, repetindo o teste numa nova alíquota (teste em duplicata), ou realizar colheita de uma nova amostra para monitorização; lembrando sempre que os doentes em risco de contraírem a AI devem ser submetidos a testes duas vezes por semana^{109,111}. Conforme *guidelines*^{40,41}, o critério de positividade para o teste só é preenchido com duas amostras de soro consecutivas com $I \geq 0,5$.

Quando o teste foi introduzido no mercado europeu, o resultado era considerado positivo diante de $I \geq 1,5$, negativo se $I < 1,0$ ou indeterminado com valores entre 1,0-1,4. Atualmente, o ponto de corte (*cut-off*) utilizado em todo o mundo é 0,5, por recomendação do próprio fabricante¹¹².

O valor do *cut-off* determina os valores de sensibilidade e especificidade do teste. Quanto menor o *cut-off*, maior é a sensibilidade e menor é a especificidade^{107,112}. Em 1998, Verweij e colaboradores sugeriram que o *cut-off* para resultados positivos poderia ser diminuído de 1,5 para 1,0, e de 1,0 para 0,8 em resultados negativos¹¹⁵. Com o valor diminuído, após entrada no mercado americano, Maertens e colaboradores realizaram um estudo prospectivo em pacientes hemato-oncológicos com alto risco de desenvolver AI, com objetivo de avaliar o impacto da diminuição do *cut-off* em 124 episódios de neutropenia. Foi proposto um único teste com $I \geq 0,8$ e dois testes consecutivos com $I \geq 0,5$. Valores $\geq 0,8$ já indicariam o início da terapia antifúngica. A conclusão foi que, para apenas um teste positivo, a redução do *cut-off* não se demonstrou clinicamente viável por diminuir acentuadamente o valor preditivo positivo (VPP): $I=0,8$, VPP=93,3%; $I=0,7$, VPP=84,8%; $I=0,5$, VPP=71,8%). No entanto, a dosagem de dois testes consecutivos com $I \geq 0,5$ aumentou a especificidade (85,1%) e o VPP (71,8%) para 98,6%, e a eficiência do teste de 88,3% para 98%¹¹⁶. A Figura 5 mostra a distribuição dos episódios de AI conforme classificação da EORTC⁴⁰ e os resultados do galactomanana (GM) nos diferentes grupos, usando diferentes pontos de corte para positividade¹¹⁶. É perceptível que o uso de dois testes consecutivos com $I \geq 0,5$ diminui a probabilidade de se considerar que um paciente apresente AI, quando não tem.

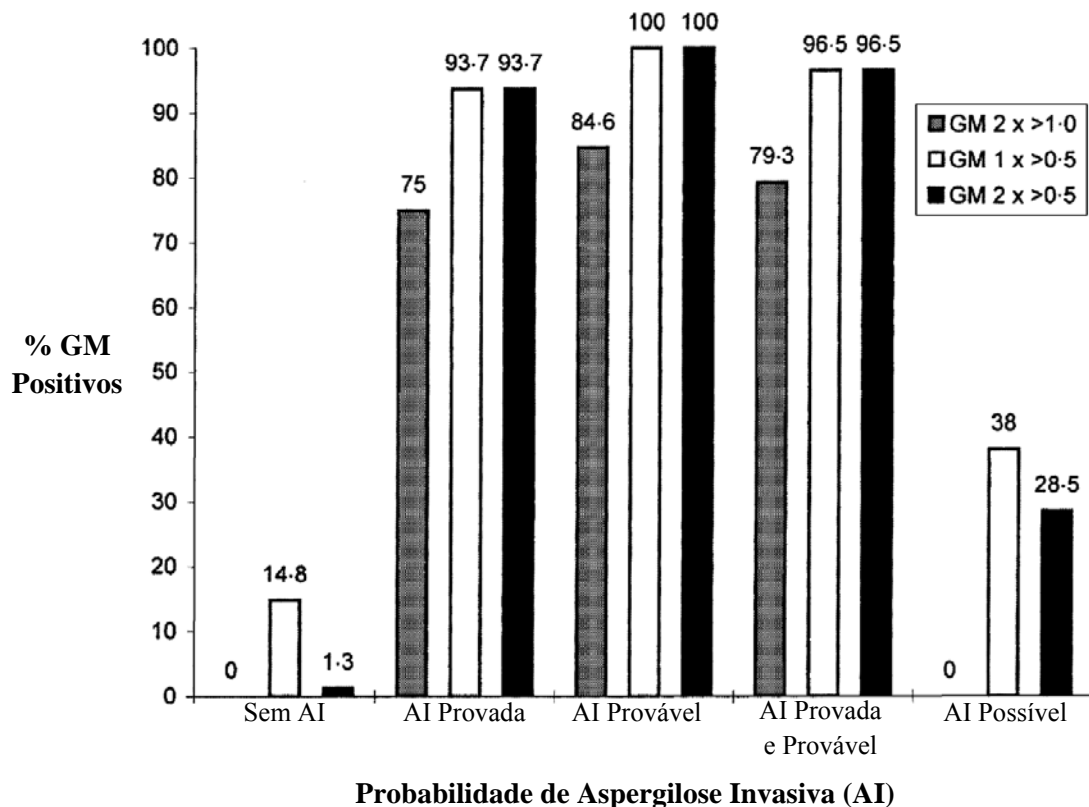


Figura 5. Episódios de Positividade do Galactomanana (GM) em função da probabilidade da Aspergilose Invasiva (conforme EORTC) em diferentes *cut-offs*¹¹⁶.

Revisão e metanálise da Cochrane¹¹⁷ avaliaram a sensibilidade e especificidade do teste GM em diferentes valores de *cut-off* (Tabela 3). A variação dos valores de sensibilidade foi devido à inclusão de estudos pequenos na análise e pela baixa prevalência da doença. Estudos que utilizaram os critérios da EORTC (2002) tiveram uma queda significativa da sensibilidade. Em crianças, a sensibilidade do teste apresentou-se maior que em adultos. Estudos que somente incluíram pacientes com febre refratária apresentaram mais baixa sensibilidade que os demais.

Outra metanálise¹¹⁸, que reuniu 27 estudos publicados entre 1995 a 2005, determinou a sensibilidade e especificidade do teste galactomanana conforme os critérios diagnósticos estabelecidos pela EORTC⁴⁰ (Tabela 3). Análises de subgrupos mostraram que a *performance* do teste varia de acordo com a população em risco e com os padrões utilizados para a análise. A *performance* do teste foi pior em pacientes submetidos a transplantes sólidos (Tabela 3).

Tabela 3. Sensibilidade e especificidade do teste GM conforme metanálises.

Categorias	Sensibilidade - % (IC95%)	Especificidade - % (IC95%)
<i>Cut-off</i> ^a		
≥ 0,5	79% (61%-93%)	82% (71%-92%)
≥ 1,0	71% (61%-81%)	90% (87%-94%)
≥ 1,5	62% (45%-79%)	95% (92%-98%)
<i>Critérios diagnósticos (EORTC)</i> ^b		
AI provada	71% (68%-74%)	89% (88%-90%)
AI provada e provável	61% (59%-63%)	93% (92%-94%)
<i>Fatores de risco</i> ^b		
Malignidade Hematológica	70% (62%-77%)	92% (90%-93%)
TCTH	82% (70%-90%)	86% (83%-88%)
Transplante Sólido	22% (3%-60%)	84% (78%-88%)

Legenda: GM= galactomanana; IC95%= intervalo de confiança em 95%; EORTC= *European Organization and Research of Treatment of Cancer*; AI= Aspergilose Invasiva; TCTH= transplante de células-tronco hematopoiéticas.

^a LeeFlang MM, et al. (Referência 117).

^b Pfeiffer CD, et al. (Referência 118).

A prevalência da doença influencia diretamente no VPP. Dessa forma, a monitorização do GM deveria ser restrita a pacientes com alto risco de apresentar AI, como àqueles que possuem malignidades hematológicas, neutropenia e submetidos a TCTH alogênico, não sendo recomendado para pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos^{107,109}, pela baixa sensibilidade encontrada¹¹⁸⁻¹¹⁹.

2.3.2 Fatores que Interferem no Resultado do Teste

2.3.2.1 Falso-positivos

Antimicrobianos de origem fúngica, como os Beta-lactâmicos, podem gerar resultados falso-positivos, por terem sua origem no gênero *Penicillium*, o qual apresenta moléculas de galactofurano que reagem com os anticorpos utilizados para realização do teste GM^{109,120}.

Walsh e colaboradores, em 2004, realizaram um estudo para verificar a interação *in vitro*, *in vivo* e clínica da piperacilina-tazobactam (PIPETAZO) com o GM. De acordo com testes *in vitro* para determinação do Ag em soluções de antimicrobianos de quatro classes distintas - **Beta-lactâmicos** (penicilina G, ampicilina, ampicilina-sulbactam, PIPETAZO, nafcilina, oxacilina, ceftazidima), **Fluorquinolonas** (ciprofloxacino, levofloxacino), **Aminoglicosídeos** (gentamicina) e **Glicopeptídeos** (vancomicina) - somente PIPETAZO demonstrou altos níveis de galactomanana ($I > 0,5$; $P=0,001$). Testes *in vivo* em coelhos revelaram que após infusão de PIPETAZO, o nível sérico do Ag mudou acentuadamente ($P=0,0007$), de uma média=0,27 para 0,83 em 30 minutos, declinando para 0,44 em 24 horas. Infusões repetidas ao longo de sete dias provocaram acúmulo do Ag na circulação dos animais, com pico médio=1,31, e valor mais baixo de 0,53. Em ensaio clínico com pacientes sem AI ou história prévia da doença, a coorte (n=13) que recebeu PIPETAZO apresentou média de Ag maior ($0,74 \pm 0,14$) em comparação com pacientes (n=13) que receberam imipenem, ampicilina, nafcilina, ciprofloxacino ou ceftriaxone ($0,14 \pm 0,08$) ou ainda com indivíduos saudáveis (n=10) doadores de um banco de sangue ($0,14 \pm 0,06$) ($P < 0,001$). Dos 13 pacientes, 5 (38,5%) apresentaram níveis de $GM > 0,5$ na coorte da PIPETAZO¹²⁰.

Outros estudos clínicos¹²¹⁻¹²⁴ confirmaram esses achados, inclusive alguns mostraram relação significativa no aumento dos níveis séricos de GM em pacientes que receberam ampicilina, amoxicilina e amoxicilina-clavulanato^{122,123,125}. Aubry e colaboradores verificaram que essa interação ocorre até cinco dias após cessado o tratamento¹²³. Porém Panck e colaboradores¹²⁶ demonstraram que as taxas de galactomanana em pacientes neutropênicos que receberam PIPETAZO foram variáveis mas não chegaram a gerar resultados distintos daqueles pacientes que não receberam o antimicrobiano ($P > 0,05$). Doses mais elevadas do fármaco resultaram em maiores índices, que foram amenizados por coletas anteriores à infusão. Os pesquisadores concluíram que as quantidades de GM presentes nos lotes de PIPETAZO são variáveis e que os riscos de resultados falso-positivos podem ser minimizados ao se coletar as amostras de soro antes da infusão, usando acessos diferentes

daqueles utilizados para administração de PIPETAZO. Um estudo alemão também sugeriu que o *cut-off* poderia ser aumentado de 0,5 para 0,7 a fim de evitar resultados falso-positivos¹²⁷. No Brasil, cinco lotes de PIPETAZO disponíveis no mercado foram analisados quanto à concentração de GM e apenas um mostrou $\geq 0,5$ ¹²⁸, porém estudos *in vivo* não foram realizados para confirmar os dados.

Gluconato de Sódio (Plasma-lyte®, Baxter, Lessen, Bélgica) é outro agente causador de falsa positividade. O Gluconato é produzido pela fermentação de glicose em culturas de fungos, incluindo *Aspergillus* e *Penicillium* spp. Pressupõe-se que moléculas de galatomanana devam permanecer nessas soluções mesmo após o acondicionamento, o que gera reação com o teste^{129,130}.

Determinados alimentos também parecem interagir positivamente, seja pela presença de *Aspergillus* sp. como contaminante em alimentos não esterilizados¹³¹, ou pela própria composição, como aqueles à base de cereais, que contêm galactofuranose¹³². Um relato de caso publicado no Lancet em 2002 apontou que um paciente pediátrico apresentou resultados falso-positivos do GM, possivelmente pela ingestão de leite de vaca que continha altas concentrações do Ag¹³².

Um estudo na década de 90 tinha avaliado essa possibilidade ao determinar a presença do *Aspergillus* spp. em alimentos pelo teste de aglutinação do látex. Reações positivas foram encontradas em 15 (79%) das 19 amostras de refeições preparadas na cozinha do hospital, em parte das amostras de vegetais enlatados, de massas e de arroz. Amostras de fezes de pacientes submetidos a TCTH e de indivíduos saudáveis também foram avaliadas, encontrando-se a presença do GM. A conclusão foi que o Ag fecal poderia chegar à circulação sanguínea naqueles pacientes que apresentassem disfunção da barreira intestinal, como receptores de CTH, causando positividade sem infecção¹³³.

Resultados falso-positivos também foram encontrados em pacientes pediátricos. Siemann e colaboradores observaram taxas de 83%¹³⁴, possivelmente devido à reatividade cruzada do *Bifidobacterium bifidum*, um colonizador intestinal muito encontrado em crianças^{109,135}, que pode ultrapassar a barreira intestinal imatura.

Outros fungos, além do *Penicillium* e *Bifidobacterium* spp., podem reagir com os anticorpos específicos do teste. Entre eles, estão *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium digitatum* e *Paecilomyces variotii*¹³⁶. Recentemente um estudo feito com amostras de diferentes concentrações de 53 fungos isolados, verificou reatividade em apenas 5: *Blastomyces dermatitidis*, *Nigrospora oryzae*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium chrysogenum* e *Trichothecium roseum*¹³⁷. Há observações de resultados positivos do teste em

pacientes que apresentaram histoplasmose¹³⁸⁻¹⁴⁰ e em pacientes com criptococose¹⁴¹, porém essa reação do *Cryptococcus* sp. não foi confirmada por outros estudos^{137,142}. Interações com *Geotrichum*¹⁴³ e *Neosartoria* spp.¹⁴⁴ também já foram descritas.

Amostras coletadas em presença de bacteremia têm apresentado resultados falso-positivos¹⁰⁷, talvez pelo uso de antimicrobianos durante este processo, já que testes com bactérias não mostraram interações positivas¹³⁶. A insuficiência renal crônica, outra situação confundidora, parece alterar os níveis de GM, elevando-os pela incapacidade de filtração glomerular¹⁴⁵. Pacientes idosos com pneumonia aspirativa apresentaram um alto índice de GM falso-positivo (93,1%; $P < 0,001$), com índices mais altos do que aqueles com pneumonia ou bronquite aguda sem aspiração ($P < 0,001$). A explicação poderia estar na presença do Ag em alimentos e bebidas relacionada à aspiração silenciosa¹⁴⁶.

A existência de DECH também pode estar relacionada com valores positivos do GM^{147,148}. Izutsu e colaboradores, avaliaram a *performance* do teste em 157 pacientes adultos submetidos a TCTH alogênico. Houve 58 testes positivos em 50 pacientes e, destes, 29 foram considerados falsos. A DECH crônica gastrointestinal foi considerada como único fator independente que aumentou a incidência de falso-positivos significativamente (VPP 0% vs. 66,7%; $P = 0,02$)¹⁴⁷. Isso pode estar correlacionado com achados de estudos que salientaram a existência de translocação intestinal do GM quando há alteração da mucosa^{133,149}. (Tabela 3)

2.3.2.2 Falso-negativos

As causas de negatividade do Platelia® *Aspergillus* estão mais ligadas às diferenças do *cut-off* e ao uso prévio de antifúngicos. O uso de terapia antifúngica contra o *Aspergillus* sp. provoca queda nas quantidades de GM circulante, diminuindo a sensibilidade do teste^{150,151}. Marr e colaboradores constataram sensibilidade maior em pacientes que não receberam profilaxia ou terapia empírica com Itraconazol ou Anfotericina versus os que receberam (AI provada: 87,5% vs. 20%; AI provável: 80% vs. 16,7%)¹⁵⁰. Por isso a importância de não iniciar o tratamento antes da realização da coleta da amostra, a fim de não mascarar o diagnóstico.

A detecção do GM não foi padronizada para ser auxiliar no diagnóstico da aspergilose alérgica⁹ ou outro tipo de aspergilose que não a invasiva, apresentando baixa sensibilidade¹⁰⁷, que pode acarretar em resultados falso-negativos. Outro ponto que deve ser respeitado é o volume de amostra e a quantidade de reagentes que são utilizados na análise. Falhas dessas

etapas podem gerar resultados falso-negativos¹¹¹, bem como a não realização de dois testes em uma semana¹⁵². A armazenagem das amostras também deve ser cuidada. Pereira e colaboradores observaram que o longo tempo de armazenagem de amostras positivas de GM pode gerar resultados negativos, ao verem que 20% das amostras de soro apresentaram baixa reatividade ao kit após quatro anos de armazenamento¹⁵³.

A Tabela 4 mostra resumidamente os fatores que influenciam a reatividade do teste Platelia® *Aspergillus*¹⁰⁷.

Tabela 4. Fatores associados a testes falso-positivos e negativos do Platelia® *Aspergillus*¹⁰⁷.

Falso-Positivos	Falso-Negativos
Uso de antibióticos	Exposição prévia a antifúngicos
Gluconato de Sódio (Plasma-lyte®)	Alto <i>Cut-off</i>
Pacientes pediátricos	Baixa frequência do teste
Alimentos contaminados	Aspergilose de baixa intensidade
Diálise	Pouco volume de amostra e reagentes
Auto-anticorpo (DECH)	Longo tempo de armazenamento
Bacteremia	
Colonização aérea com <i>Aspergillus</i> spp.	
Infecções por espécies de <i>Penicillium</i> , <i>Paecilomyces</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Nigrospora</i> , <i>Trichothecium</i> , <i>Geotricum</i> , <i>Neosartoria</i> , <i>Histoplasma</i> .	

2.3.3 Detecção do Galactomanana em Outros Materiais Biológicos

Além de ser detectado no soro, o GM também pode ser determinado em urina, LBA e LCR¹¹¹, por ser um carboidrato solúvel em água. Entretanto, há poucos ensaios clínicos que demonstrem a eficiência do teste nesses outros materiais¹⁵⁴.

2.3.3.1 Urina

Como a urina é um fluido fácil de obter por meios não-invasivos, a detecção do GM neste material poderia constituir-se num bom auxiliar diagnóstico de AI, já que grandes volumes poderiam ser analisados, numa frequência maior, o que aumentaria a sensibilidade do teste. Porém pouco se conhece sobre a farmacocinética do GM e sua eliminação renal¹⁵⁴.

Um estudo realizado na década de 90 mostrou baixa sensibilidade, especificidade, VPP e valor preditivo negativo (VPN) em amostras de urina de pacientes com AI provada (57%, 53%, 31% e 77%, respectivamente). Um dado ruim, já que os resultados foram obtidos pela técnica de aglutinação com látex, que apresentou sensibilidade aumentada por concentrar a urina e prolongar o tempo reacional¹⁵⁵.

Estudo em coelhos, pelo teste ELISA, mostrou sensibilidade/especificidade global de 73/85% versus 55/92% em amostras de soro comparadas com urina¹⁵⁶. Essa superioridade na sensibilidade foi reproduzida numa coorte retrospectiva de pacientes com leucemia, que observou melhor grau de especificidade e detecção mais precoce do Ag no soro, com sensibilidade de 100% versus 71% em amostras urinárias¹⁵⁷.

2.3.3.2 Líquido Cefalorraquidiano

O SNC é o segundo sítio de infecção mais acometido pela invasão de *Aspergillus* sp., ocorrendo em 10-20% de todos os casos de AI¹⁵⁴. O diagnóstico é complicado e o prognóstico em imunossuprimidos não é favorável. O GM poderia ser uma ferramenta útil no diagnóstico de infecções por *A. flavus*, *A. terreus* e *A. fumigatus*¹⁵⁴, porém há carência de estudos.

Uma série de casos revelou que o índice de GM no LCR em casos prováveis de AI no SNC foi estatisticamente maior do que em pacientes com outras doenças neurológicas (índice médio= 10,52 vs. 0,287)¹⁵⁸. Outro estudo demonstrou sensibilidade do teste de 80% e especificidade de 100% em cinco pacientes com AI provada no SNC¹⁵⁹. Relatos de casos^{160,161} descreveram que a detecção do GM no LCR poderia indicar a presença de AI precocemente (45 dias antes do resultado da cultura)¹⁶⁰ e permitir acompanhamento da resposta clínica após tratamento^{160,161}.

2.3.3.3 Lavado Bronco-alveolar

O uso de LBA para determinação do GM tem sido cada vez mais frequente, já que o trato respiratório inferior é o sítio mais comum de AI¹⁶²⁻¹⁶⁴. A coleta de amostra por fibrobroncoscopia é a priorizada, sempre que possível, para casos de infecções nos quais há dúvida sobre o microorganismo responsável pela infecção, frente à refratariedade aos antimicrobianos.

Penack e colaboradores avaliaram o uso do teste em 200 pacientes com malignidade hematológica e neutropenia. A incidência de AI provada e provável foi de 6% e 5,5% respectivamente. Em pacientes com infiltrados presentes em raio-x ou TC (n=48) o GM positivo no LBA ($I \geq 0,5$) apresentou melhor sensibilidade do que no soro (100% vs. 71%)¹³. Estudo de caso-controle prospectivo demonstrou que pacientes com AI (n=10) apresentam maiores índices de GM no LBA (média=4,1; variação 1,1-7,7) quando comparados aos controles (n=52) (média=0,3, variação 0,1-1,1). A curva ROC mostrou um ótimo *cut-off* em 1,1, com alta especificidade (98,1%) e sensibilidade (100%)¹⁶². Mas ainda faltam mais estudos clínicos que reproduzam esses achados.

2.3.4 Aplicabilidade do GM na Rotina Clínica

Com a inserção do teste galactomanana no mercado, aprovado pelos Órgãos de Saúde internacionais e nacionais, o uso desta ferramenta passou a ser avaliada em diversas situações, a fim de garantir bons resultados e um retorno custo-efetivo ao manejo da aspergilose. Comparações com outras técnicas diagnósticas, relações dos resultados do GM com a conduta terapêutica, determinações da probabilidade da presença da infecção em função do teste, entre outras, foram sendo avaliadas e demonstraram que a determinação do Ag permitiu avanço no diagnóstico de AI. Tanto que a positividade do teste foi incluída nos critérios microbiológicos para diagnóstico de AI nos *guidelines* da EORTC desde 2002^{40,41}.

Maertens e colaboradores avaliaram o impacto da implantação do teste como ferramenta diagnóstica em 100 pacientes >16 anos pós-TCTH alogênico. O teste foi realizado desde o período da internação na unidade hematológica com filtros HEPA até a morte ou alta, sendo coletadas duas amostras de soro semanalmente, utilizando um *cut-off* $\geq 1,0$. Encontrou-se uma sensibilidade de 94,4% e especificidade de 98,8%, com VPP=94,4% e VPN=98,8%, sendo melhor em relação a essas propriedades que outros sinais como febre refratária a antimicrobianos, infiltrados pulmonares, isolamento de espécies de *Aspergillus* e anormalidades presentes em TC. A antigenemia precedeu diagnóstico com base em exame radiológico ou isolamento de *Aspergillus* sp. em 8 e 9 dias em 80% e 88,8% dos pacientes, respectivamente. Também precedeu o início do tratamento em 83,3% dos pacientes, sendo salientado que o uso do GM foi muito útil em pacientes que recebiam esteróides ou em alguma outra situação de mascaramento do diagnóstico¹⁶⁵.

Um estudo espanhol com 154 pacientes com malignidade hematológica ou transplantados de CTH tinham o GM aferido na internação e depois monitorizado bi semanalmente no período de neutropenia (cut-off \geq 1,5). A sensibilidade global foi de 73% e especificidade de 96%, com VPP=73% e VPN=98%. Houve 2% de resultados falso-positivos. A antigenemia foi detectada numa média de 6 dias antes do surgimento de sinais clínicos em 30% dos pacientes e 9 dias antes dos sinais radiológicos em 60%.¹⁶⁶ Os autores concluíram que a inclusão do teste na rotina clínica apresentava benefícios.

O uso do teste em crianças também tem sido avaliado^{167,168}, já que não há padronização do kit para essa faixa etária. Hayden e colaboradores observaram a *performance* do teste em 990 amostras de soro de 56 crianças (idade de 3 meses a 18 anos) com neoplasia hematológica. Qualquer amostra de GM \geq 0,5 foi considerada positiva. A incidência de AI provada ou provável foi de 30,4% (17/56). Pelo menos uma amostra de GM foi positiva em 11 dos 17 pacientes com AI (65,7% de sensibilidade, IC95% 38,3-85,7), assim como pelo menos uma amostra foi positiva em 5 de 39 controles (12,8%; IC95% 4,3-27,4). Não houve associação significativa entre a acurácia do teste e a idade dos pacientes. Foram observados resultados positivos de GM antes de sinais clínicos e radiológicos em seis casos, mostrando que o GM é uma ferramenta diagnóstica que também pode ser aplicada em pediatria¹⁶⁷. Porém deve-se cuidar os falsos resultados. Castagnola e colaboradores encontraram valores de 32% para sensibilidade e 98% para especificidade, com 1% de falso-positivos e 8% de falso-negativos, para um I $>$ 0,7 em uma amostra ou I $>$ 0,5 e $<$ 0,7 para duas consecutivas¹⁶⁸.

A efetividade do GM correlacionada à sobrevida dos pacientes também se tornou uma questão importante de investigação. Um estudo avaliou a correlação do resultado do GM com a sobrevida de 56 pacientes com neoplasia hematológica (90% mieloma múltiplo). O Ag foi seriado desde a internação até a morte ou alta, com positividade \geq 0,5 em duas amostras consecutivas na semana. Os pacientes que apresentaram redução do índice GM ($<$ 0,5), tiveram maior sobrevida¹⁶⁹.

2.3.6- Novas Tecnologias Diagnósticas versus Galactomanana

Assim como o galactomanana foi desenvolvido para o diagnóstico de AI, outras tecnologias também têm surgido como auxiliares nesse processo¹⁷⁰. O (1,3) β -D-glucan foi uma tecnologia desenvolvida na parceria de japoneses e americanos (Fungitell; Associates of Cape Cod), sendo aprovado pelo FDA para diagnóstico de IFI¹⁷¹. Excluindo *Cryptococcus*

neoformans e *Mucorales*, os demais apresentam essa molécula na constituição da parede celular¹⁵. Recentemente o teste foi adicionado aos critérios do último *guideline* da EORTC para fins diagnósticos⁴¹. Um estudo baseado em autópsia revelou sensibilidade de 78-95%, dependendo do *cut-off*¹⁷², sugerindo ser um bom complemento à baixa sensibilidade do galactomanana¹⁵. Resultados falso-positivos já foram documentados na vigência de hemodiálise, após cirurgia de grande porte, durante uso de imunoglobulinas e outros. A presença no ambiente também pode alterar valores de especificidade¹⁷¹.

O uso da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção de ácidos nucleicos do fungo é outra técnica promissora, mas ainda não tem sido amplamente utilizada pela falta de padronização e validação. Uma revisão realizada pelo Grupo de trabalho *Aspergillus* PCR da International Society for Human and Animal Mycology concluiu que a extração do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) é o principal obstáculo¹⁵. As vantagens do método incluem a rapidez, baixo custo e capacidade para estabelecer diagnóstico por espécies e detectar genes que conferem resistência antifúngica. As limitações incluem a falta de métodos padronizados, dificuldade em distinguir de forma confiável a colonização fúngica da doença, e a potencial contaminação com DNA de fungos⁸.

Um estudo prospectivo comparou PCR e (1,3) β -D-glucan com o galactomanana em pacientes com desordens hematológicas, por meio de monitoramento semanal em pacientes de alto risco para desenvolver AI. Foram 149 episódios de tratamento de 96 pacientes, dos quais 9 tiveram AI provada, 2 AI provável e 13 possível. A acurácia do teste GM foi estatisticamente melhor quando comparado com PCR e (1,3) β -D-glucan, principalmente quando realizados testes bi semanais. As taxas de sensibilidade, VPP e VNP foram respectivamente: GM- 1,00/0,55/1,00; PCR- 0,55/0,40/0,96; (1,3) β -D-glucan- 0,55/0,40/0,96, quando a especificidade foi fixada em 0,93 para todos os testes. Porém essas taxas variaram de acordo com o *cut-off* pré-estabelecido¹⁷³.

Em investigação que avaliou a *performance* do galactomanana versus (1,3) β -D-glucan em pacientes com IFI acompanhados por 12 semanas, foram realizados dois testes na primeira semana e depois um semanalmente. O (1,3) β -D-glucan apresentou melhor sensibilidade que o GM (67% vs. 38%) por paciente com AI (n=22), porém com menor especificidade (90% vs. 100%). O interessante foi que o GM apresentou menor sensibilidade na detecção de *A. fumigatus* versus outras espécies (13% vs. 49%; P<0,0001), o que não ocorreu com o (1,3) β -D-glucan (61% vs. 64%)¹⁷⁴. Outros estudos têm demonstrado que a união dos resultados de ambos os testes aumenta a sensibilidade do diagnóstico de AI^{175,176}.

Avaliando a introdução de PCR no diagnóstico de pacientes com NF, foram estudadas 2244 amostras de soro de 83 pacientes. Destes, 12 (14,4%) apresentaram AI. Tendo duas amostras consecutivas como critério diagnóstico, a PCR detectou 11 casos com 4 falso-positivos, apresentando sensibilidade de 91,6%, especificidade de 94,4%, VPP=73,3% e VPN=98,5%. Quando utilizada em conjunto com GM houve detecção de 100% dos casos de AI, com VPP=75,1%. Em relação ao diagnóstico precoce, a PCR *Aspergillus* levou, em média, 21 dias a menos que os achados tomográficos e 68 dias antes do GM. Cabe ressaltar que para o critério doença foram utilizados casos provados, prováveis e possíveis de AI (EORTC)¹⁷⁷.

Em pacientes pós transplante de fígado, avaliou-se o uso da PCR em conjunto com o primeiro teste de GM positivo. De 484 transplantados em 4 anos de seguimento, 25 apresentaram uma amostra de GM sérica positiva. A partir destas, foram realizadas a técnica de PCR para *A. fumigatus* em duas extrações independentes de DNA. Entre os 13 pacientes com AI provável e possível, 8 tiveram PCR positiva; os outros 12 que não tiveram diagnóstico de AI (EORTC) apresentaram PCR negativa. Assim, os pesquisadores sugeriram que ao fazer a PCR concomitante com o primeiro resultado positivo de GM, aumenta-se a especificidade para detecção de AI¹⁷⁸.

Assim, muitos estudos têm sido realizados para avaliar não só uso independente dessas novas tecnologias, mas também a contribuição que elas trariam se agregadas ao GM e às outras ferramentas diagnósticas. Isso mostra avanços na tentativa de encontrar um caminho mais efetivo para detecção da aspergilose, uma doença com alto índice de mortalidade.

2.4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

A aspergilose invasiva é uma infecção grave que necessita do cuidado de uma equipe multidisciplinar para a evolução favorável do paciente. Há necessidade de acompanhamento clínico com diversos exames (hematológicos, bioquímicos, imunológicos, microbiológicos, histológicos, radiológicos, tomográficos, etc.), além de tratamento medicamentoso normalmente de alto custo. Com a administração de medicamentos por via intravenosa, o paciente permanece internado por todo o período do tratamento, embora em condições clínicas de ser liberado para acompanhamento ambulatorial. Mesmo com medicamento por via oral, como o voriconazol, alguns necessitam da internação para garantir a adesão ao

tratamento, já que o acesso torna-se restrito para aqueles sem condições financeiras de seguir a terapia.

Com isso, muitos custos são gerados sob perspectiva do paciente ou da instituição hospitalar ou do governo, conforme a via de acesso (pública ou privada) ao Sistema de Saúde. Os custos diretos são aqueles que envolvem os valores gastos com atendimento médico e hospitalar, com o tratamento, diagnóstico, despesas pessoais do paciente e de seus acompanhantes, entre outros. Os indiretos são aqueles associados à perda de produtividade devido à doença ou morte; e os custos intangíveis, aqueles relacionados às dores, sofrimentos, ansiedade ou fadiga em função da doença e do tratamento^{179,180}.

A farmacoeconomia é uma ciência que tenta medir se o benefício adicionado por uma intervenção compensa o custo adicionado por ela. Identifica, mede e compara os custos e as consequências de produtos e serviços farmacêuticos, relacionando custo e desfecho. Se não há medida de desfecho, havendo apenas um retrato dos valores gastos/investidos, tem-se uma análise econômica parcial ou análise de custos; e se apenas for medido o desfecho, tem-se um estudo clínico e não uma avaliação econômica. Estudos de custo-efetividade, custo-minimização, custo-utilidade, custo-benefício são todos estudos farmacoeconômicos, que cada vez mais se tornam úteis para avaliar as novas tecnologias em saúde¹⁸⁰.

Os estudos de custo-efetividade comparam mais de uma estratégia de intervenção, geralmente que competem entre si e que não podem ser aplicadas concomitantemente (exclusivas). Têm por objetivo comparar o valor relativo de cada uma delas, voltadas à promoção da saúde, gerando informações adequadas para a tomada de decisão mais apropriada frente aos recursos disponíveis¹⁷⁹⁻¹⁸³. Os estudos de custo-minimização trabalham com tecnologias que apresentam o mesmo desfecho, comparando apenas seus custos. Os de custo-utilidade são caracterizados pela presença de desfecho expresso em número de anos de vida com qualidade ganhos com a intervenção; e os de custo-benefício, quando não só os custos são valorados em termos monetários, mas também os benefícios da nova tecnologia sobre desfechos clínicos^{180,183}.

Slobbe e colaboradores realizaram um estudo observacional no qual avaliaram custos no acompanhamento de pacientes com AI sob perspectiva de um hospital universitário holandês. Observaram 269 pacientes com LMA e síndrome mielodisplásica ao longo de cinco anos. AI foi evidenciada por meio de TC e galactomanana em LBA. Foram avaliados custos relacionados ao diagnóstico e tratamento de pacientes com AI. Houve 80 casos de AI, 48 (18%) com AI provável ou provada e 32 (12%) com possível. 73 pacientes receberam voriconazol VO, sendo que 55 (75%) receberam por apenas um dia (casos possíveis da

doença). A taxa de mortalidade em 12 semanas, após início da terapia antifúngica, foi de 22%. Na regressão de COX viu-se que a AI estava associada com o aumento do risco de morte, com *hazard ratio*= 2,4 (IC95% 1,3-4,4). Os custos totais relacionados com a infecção, corrigindo pela neutropenia, aumentaram em €8360 para €15280 por paciente com AI possível e provável/provada, respectivamente, comparados com aqueles sem a doença ($P<0,001$). As diferenças nos custos foram significativas em todo o seguimento, desde diagnóstico ao tratamento¹⁸⁴.

Dados americanos de 1996 estimaram em 10.190 o número de de internações relacionadas com AI (IC95% 9000-11.380), resultando em 1970 mortes (IC95% 1659-2280), 176.272 dias de internação (IC95% 147.163-206.275) e U\$633,1 milhões em custos (IC95% U\$492,0-U\$780,2). A média de tempo de internação foi de 17,3 dias (IC95% 16,1-18,6) e a média de custos totais por internação, de U\$62.426 (IC95% U\$52.670-U\$72.181). Apesar representar um pequeno percentual das internações nos EUA, são prolongadas e apresentam alta taxa de mortalidade¹⁸⁵, com custos expressivos. Na Austrália, a incidência foi menor. Num período de quatro anos (1995-1999), foram 4583 hospitalizações por AI, com média de tempo de internação de 12 dias, custo de A\$9.334 e 8% de taxa de mortalidade. Os dados foram mais expressivos por infecção por *Cândida*¹⁸⁶.

Novos dados sobre o impacto econômico da aspergilose nos EUA expressam os gastos por subgrupos de pacientes. Foram identificados 10.400 casos de AI, resultando numa incidência de 36 infecções/milhão/ano. A média de idade foi de 56 anos, sendo que 53,4% eram homens e 67,9%, caucasianos. A média \pm DP para tempo de hospitalização foi de $17,7\pm 21,9$ dias para pacientes com AI versus $7,9\pm 11,4$ dias na ausência da doença, com gastos hospitalares de $U\$96.731 \pm U\134.073 versus $U\$44.318 \pm U\78.670 , respectivamente. Houve aumento significativo ($P<0,01$) no tempo de internação e nas despesas hospitalares ao comparar AI em subgrupos de pacientes com alto risco (HIV, TCTH, malignidade hematológica, QT) versus ausência de AI. O impacto econômico da infecção foi negativo, inclusive em certos reembolsos dos planos de saúde, trazendo muitos prejuízos aos hospitais¹⁸⁷.

Diante desses dados, a aposta em melhorias na prevenção, diagnóstico e estratégias de gestão dos pacientes pode ajudar a atenuar esses efeitos sobre o desempenho financeiro do pagador¹⁸⁷. A melhor escolha sobre o tratamento e sua duração também geram diferenças de custos.

Estudos têm sido realizados para identificar qual tratamento é o mais custo-efetivo¹⁸⁸⁻¹⁹³, já que a ANFOB tem custo de aquisição inferior aos demais medicamentos indicados para o tratamento padrão, porém causa mais efeitos adversos, gerando outros gastos. A relação de

custo-efetividade tem sido favorável ao Voriconazol comparado a ANFOB em modelagens que utilizam estimativas de eficácia e segurança de ensaios clínicos disponíveis na literatura¹⁹⁰⁻¹⁹³.

No Brasil, um modelo econômico foi realizado por meio de uma árvore de decisão que determinou duas opções de tratamento de aspergilose: Voriconazol e ANFOB. Na continuidade do processo, os pacientes poderiam manter-se no tratamento ou substituir por outro antifúngico. Os desfechos foram cura, óbito, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e outras consequências. Os dados clínicos utilizados foram retirados do estudo de Herbrecht e colaboradores⁸⁶. Os custos foram expressos pelo valor de mercado conforme Revista ABC Pharma, Pfizer e outras tabelas administrativas do sistema de saúde. Conforme os resultados obtidos, o Voriconazol mostrou-se dominante à ANFOB, seguida de ANFOL, por ser menos custoso e mais efetivo, mesmo após análise de sensibilidade. Para cada paciente tratado com Voriconazol houve uma chance de 21,2% maior de sucesso de tratamento e uma redução do custo médio total de R\$10.107. Percebeu-se que, apesar do baixo custo de aquisição, o tratamento com ANFOB é aumentado por custos de prevenção e tratamento de efeitos adversos e necessidade de troca por outro antifúngico. Por outro lado, a duração da internação é menor pela maior taxa de mortalidade associada à ANFOB, diminuindo gastos. As limitações do modelo foram pressupor a troca de ANFOB para ANFOL, um medicamento de alto custo, nem sempre utilizado por todas as instituições; além de outras diferenças nas probabilidades que poderiam subestimar o custo total do Voriconazol versus ANFOB¹⁹⁴.

Além da avaliação de custo-efetividade entre diferentes antifúngicos, também há necessidade de avaliação de diferentes estratégias considerando testes diagnósticos e momento mais favorável para início do tratamento, escalonamento de fármacos e o quanto isso impacta no custo total e sobrevida dos pacientes acometidos por, a fim de auxiliar os clínicos e o pagador na melhor tomada de decisão, sem prejuízos à saúde dos pacientes e aos cofres públicos e privados.

3. JUSTIFICATIVA

A aspergilose invasiva é uma doença que acomete principalmente doentes com malignidades hematológicas, alcançando altas taxas de mortalidade. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre as estratégias utilizadas para assegurar a adoção das melhores práticas clínicas e o uso racional dos recursos públicos, foi estabelecida em 2007 uma Unidade de Ambiente Protegido para pacientes neutropênicos e submetidos à TCTH, dotada de filtros HEPA. Essa iniciativa trouxe redução no número de infecções e impacto na melhoria da sobrevida dos pacientes internados.

Com a aprovação do uso do teste galactomanana no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, neste mesmo ano, mais uma ferramenta foi incorporada na instituição para controle e diagnóstico precoce de AI. Apesar de estudos expressarem que o teste auxilia na escolha do tratamento e permite melhor direcionamento quanto à necessidade da terapia antifúngica, possibilitando uma melhor otimização dos recursos, a variabilidade de sua sensibilidade e especificidade coloca em dúvida sua real eficiência.

Os custos envolvidos na prevenção, diagnóstico e tratamento dessa infecção são elevados, pois requerem alguns medicamentos caros, novas tecnologias diagnósticas, maior tempo de permanência hospitalar, atraso do tratamento da doença de base acarretando em maior sofrimento ao indivíduo acometido e a seus familiares, além de outros prejuízos e perdas.

Dessa forma, justifica-se a realização deste estudo, porque permitirá avaliar o impacto da introdução do teste galactomanana na rotina hospitalar de diagnóstico da AI, tanto sob o aspecto da conduta terapêutica após o resultado do teste, quanto sob o aspecto econômico, auxiliando na determinação de uma melhor tomada de decisão quanto a estratégia terapêutica a instituir.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a utilização do teste de detecção do antígeno galactomanana em pacientes internados na unidade de ambiente protegido do Hospital de Clínicas de Porto Alegre de julho de 2008 a novembro de 2009.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- (a) Descrever as características dos pacientes para os quais é solicitado o teste.
- (b) Avaliar sensibilidade, especificidade e valores preditivos do teste, considerando padrão ouro o diagnóstico de aspergilose invasiva provável e provada, conforme critérios da EORTC.
- (c) Descrever a conduta terapêutica (suspensão, manutenção ou introdução de antifúngicos) diante do resultado do teste (positivo e negativo).
- (d) Comparar o custo direto do tratamento antifúngico entre os pacientes com teste positivo ou negativo.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Mycoses in North America. *Critical Reviews in Microbiology* 2010; 36(1): 1–53.
- 2- Chandrasekar P. Invasive mold infections: recent advances in management approaches. *Leukemia & Lymphoma* 2009, 50(5): 703-715.
- 3- Cuenca-Estrella M, et al. Update on the epidemiology and diagnosis of invasive fungal infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008, 32:(2) S143–S147.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Portaria N°2 2616/GM, de 12 de maio de 1998. Brasília, 1998.
- 5- Rees JR, et al. The Epidemiological Features of Invasive Mycotic Infections in the San Francisco Bay Area, 1992–1993: Results of Population-Based Laboratory Active Surveillance. *Clinical Infectious Diseases* 1998, 27:1138-47.
- 6- Aspergillus. Update 2004. Disponível em: <<http://www.aspergillus.org.uk>>. Acesso em: 26/04/2010.
- 7- O’shaughnessy EM, Shea MY, Witebsky FG. Laboratory diagnosis of invasive mycoses. *Infectious Disease Clinics of North America* 2003, 135-158.
- 8- Segal BH. Aspergillosis. *The New England Journal of Medicine* 2009, 360:1870-84.
- 9- Argawal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009, 135: 805-826.
- 10- Lazarus AA, Thilagar B, McKay SA. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Disease-a-Month* 2008, 54(8): 547-564.
- 11- Argawal R. et al. *Aspergillus* hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analyses. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2009, 13(8):936-944.
- 12- Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *The Quarterly Journal of Medicine* 2007, 100:317-334.
- 13- Penack O. et al. *Aspergillus* galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management. *Annals of Oncology* 2008, 19:984-989.
- 14- Pagano L. et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 45:1161-70.
- 15- Ben-Ami R. et al. Invasive mould infections in the setting hematopoietic cell transplantation: current trends and new challenges. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009, 22:376-384.

- 16- Lin S, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2001, 32:358-366.
- 17- Neofytos D. et al. Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analyses of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clinical Infectious Diseases* 2009, 48:265-73.
- 18- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive Aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 44:531-40.
- 19- Gallien S. et al. Therapeutic outcome and prognostic factors of invasive aspergillosis in a infectious diseases department: a review of 34 cases. *Infection* 2008, 36:533-538.
- 20- Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *American Journal Roentgenology* 2005, 185:608-615.
- 21- Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2001, 33:139-44.
- 22- Junior FCS, Odongo FCA, Dulley FL. Células tronco-hematopoiéticas: utilidades e perspectivas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2009, 31(1):53-58.
- 23- Jenq RR, Van Den Brink MRM. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: individualized stem cell and immune therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer* 2010, 10(3):213-21.
- 24- Del Bono V, Mikulska M, Viscoli C. Invasive Aspergillosis: diagnosis, prophylaxis and treatment. *Current Opinion in Hematology* 2008, 15:1586-1593.
- 25- Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of Invasive Mold Infections in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Biological Risk Factors for Infection According to Time after Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 47:1041-50.
- 26- Hughes WT. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic agents with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002, 34(6): 730-751.
- 27- Dinaver MC, Coates TD. Disorders of phagocyte function and number. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shtil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, editors. *Hematology basic principles and practice*. 4th ed. USA: Elsevier Inc, 2005. p. 787-829.
- 28- Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Protocolo de Manejo de Neutropenia Febril. Disponível em: rede interna HCPA, [link](#) Protocolos Assistenciais Gerenciados. Acesso em: 30/abril/2010.

- 29- Krüger W. et al. Early infections in patients undergoing bone marrow blood stem cell transplantation – a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplantation* 1999, 23:589-597.
- 30- Chang CC. et al. Preventing invasive fungal infection during hospital building works. *Internal Medicine Journal* 2008, 38:538-541.
- 31- Salam ZHA. et al. The impact of portable-high efficiency particulate air filters on the incidence of invasive aspergillosis in a large acute tertiary-care hospital. *American Journal of Infection Control* 2010, 38(4):1-7.
- 32- CDC guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000, 49:1-128 (No. RR-10).
- 33- Eckmanns T, Rüdén H, Gastmeier P. The influence of high-efficiency particulate air filtration on mortality and fungal infection among highly immunosuppressed patients: a systematic review. *Journal of Infectious Diseases* 2006, 193:1408-1418.
- 34- Schulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infections control in health-care facilities. Recommendations of CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003, Jun 6; 52(RR-10):1-42.
- 35- Stoll P. Impacto da Implantação da Unidade de Ambiente Protegido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS. Porto Alegre: UFRGS, 2009. Dissertação (Mestrado em Medicina: Ciências Médicas), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.
- 36- Araújo R. et al. Fungal Infections after haematology unit renovation: evidence of clinical, environmental and economical impact. *European Journal of Haematology* 2008, 80(5):436-443.
- 37- Hahn T. et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2002, 23(9):488-490.
- 38- Cornet M. et al. Efficacy of Prevention by High-Efficiency Particulate Air Filtration or Laminar Airflow against *Aspergillus* Airborne Contamination during Hospital Renovation. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1999, 20:508-513.
- 39- Stevens DA. Clinical Aspergillosis for basic scientists. *Medical Mycology* 2009, 47:S1-S4.

- 40- Ascioğlu S. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An International Consensus. *Clinical Infections Diseases* 2002, 34:7-14.
- 41- De Pauw B. et al. Revised Definitions of the Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infections Diseases* 2008, 46:1813-21.
- 42- Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *The American Journal of Medicine* 1996, 100:171-178.
- 43- Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Medical Mycology*, September 2006, 44: S163-S172.
- 44- Barnes DP, Marr KA. Risks, diagnosis and outcomes of invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplant recipients. *British Journal of Haematology* 2007, 139:519-531.
- 45- Kojima R. et al. Chest Computed Tomography of Late Invasive Aspergillosis after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology Blood and Marrow Transplantation* 2005, 11:506-511.
- 46- Burgos A. Pediatric Invasive Aspergillosis: a Multicenter Restrospective Analysis of 139 Contemporary Cases. *Pediatrics* 2008, 121(5):e1286-e1294.
- 47- Groll AH, et al. Trends in the Postmortem Epidemiology of Invasive Fungal Infections at a University Hospital. *Journal of Infection* 1996, 33:23-32.
- 48- Chamilos G, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006, 91:986-989.
- 49- Maertens J, Theunissen K, Lodewick T, Lagrou K, Eldere JV. Advances in the serological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections in patients with haematological disorders. *Mycoses* 2007, 50, (Suppl 1): 2-17.
- 50- Rüpung MJGT, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at High-Risk of Invasive Fungal Infections, when and how t threat? *Drugs* 2008, 68(14):1941-1962.
- 51 -Almyroudīs NG, Segal BH. Prevention and Treatment of Invasive Fungal Diseases in Neutropenic Patients. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009, 22:385-393.

- 52- Murali S, Langston A. Advances in antifungal prophylaxis and empirical therapy in patients with hematologic malignancies. *Transplant Infectious Diseases* 2009, 11:480-490.
- 53- Robenshtok E, et al. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2007, 25(34):5471-89.
- 54- Slavin MA, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation - a prospective, randomized, double-blind study. *Journal Infectious Diseases* 1995, 171(6):1545-52.
- 55- Rotstein C, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Fluconazole Prophylaxis for Neutropenic Cancer Patients: Benefit Based on Purpose and Intensity of Cytotoxic Therapy. *Clinical Infectious Diseases* 1999, 28:331-40.
- 56- Marr KA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000, 96(6):2055-61.
- 57- Bodey GP, et al. Antifungal Prophylaxis during Remission Induction Therapy for Acute Leukemia Fluconazole versus Intravenous Amphotericin B. *Cancer* 1994, 73:2099-2106.
- 58- Glasmacher A, et al. Itraconazole Prevents Invasive Fungal Infections in Neutropenic Patients Treated for Hematologic Malignancies: Evidence From a Meta-Analysis of 3,597 Patients. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21(24):4615-1626.
- 59- Cornely OA, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies. Recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Oncology. *Haematologica* 2009, 94(1):113-122.
- 60- Walsh TJ, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 46:327-60
- 61- Cornely OA, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *The New England Journal of Medicine* 2007, 356:348-59.
- 62- Ullmann AJ, et al. Posaconazole or Fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *The New England Journal of Medicine* 2007, 356:335-47. [Erratum, *The New England Journal of Medicine* 2007, 357:428].
- 63- Gergis U, et al. Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2010, 45(4):662-7.

- 64- Cordonnier C. et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infections Diseases* 2009, 48:1042-51.
- 65- Goldberg E, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analyses. *European Journal of Cancer* 2008, 44:2192-2203.
- 66- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *The American Journal of Medicine* 1982, 72:101-7.
- 67- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric Antifungal Therapy in Febrile Neutropenic Patients. *The American Journal of Medicine* 1989, 86:668-72.
- 68- Tamura K, Drew R. Antifungal Prophylaxis in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Drugs of Today* 2008, 44(7):515-530.
- 69- Wilson DT, Drew RH, Perfect JR. Antifungal Therapy for Invasive Fungal Diseases in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: An Update. *Mycopathologia* 2009, 168:313-327.
- 70- Peleg AY, Woods ML. Continuous and 4h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2004, 54(4): 803-8.
- 71- Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused of 4 over 24 hours: randomized controlled trial. *British American Journal* 2001, 322:579-82.
- 72- Walsh TJ, et al. Liposomal Amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *The New England Journal of Medicine* 1999, 340:764-71.
- 73- Boogaerts M, et al. Intravenous and Oral Itraconazole versus Intravenous Amphotericin B Deoxycholate as Empirical Antifungal Therapy for Persistent Fever in Neutropenic Patients with Cancer Who Are Receiving Broad-Spectrum Antibacterial Therapy: a Randomized, Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine* 2001, 135:412-22.
- 74- Walsh TJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *The New England Journal of Medicine* 2002, 346:225-34.
- 75- Walsh TJ, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *The New England Journal of Medicine* 2004, 351:1391-402.

- 76- Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2006, 19:551-556.
- 77- Verweij PE, Maertens J. Moulds: Diagnosis and Treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009, 63(1): i31-i35.
- 78- Maschmeyer G, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology, Review. *European Journal of Cancer* 2009, 45:2462-72.
- 79- Maertens J, et al. Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. *Clinical Infections Diseases* 2005, 41:1242-50.
- 80- Girmenia C, et al. Clinically Driven Diagnostic Antifungal Approach in Neutropenic Patients: A Prospective Feasibility Study. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28:667-74.
- 81- Oliveira AL, Nucci M. Novas opções em terapia antifúngica empírica em pacientes neutropênicos. Sociedade Brasileira de Hemoterapia e Hematologia. Disponível em: <www.sbh.com.br/secao-cientifica/Terapia-antifungica.pdf>. Acesso em: 01/06/2010.
- 82- Martinez R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2006, 32(5):449-460.
- 83- Sales MPU. Capítulo 5- Aspergilose: do diagnóstico ao tratamento. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2009, 35(12):1238-44.
- 84- Vehreschild JJ, et al. Treatment of invasive fungal infections in clinical practice: a multi-centre survey on customary dosing, treatment indications, efficacy and safety of voriconazole. *International Journal of Hematology* 2008, 87(2):126-31.
- 85- Denning DW, et al. Efficacy and Safety of Voriconazole in the Treatment of Acute Invasive Aspergillosis. *Clinical Infections Diseases* 2002, 34:563-71.
- 86- Herbrecht R, et al. Voriconazole versus Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England Journal of Medicine* 2002, 347:408-15.
- 87- Walsh TJ, et al. Pharmacokinetics and Safety of Intravenous Voriconazole in Children after Single- or Multiple-Dose Administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004, 48(6): 2166-72.

- 88- Vfend®. Roerig, Pfizer. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021266s023,021267s024,021630s013lbl.pdf. Acesso em: 08/06/2010.
- 89- Lönngren T. Vfend®. European Medicines Agency Decision. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/000191-PIP01-08.pdf>. Acesso em: 08/06/2010.
- 90- Shima H, Miharu M, et al. Differences in Voriconazole Trough Plasma Concentrations per Oral Dosages Between Children Younger and Older Than 3 Years of Age. *Pediatric Blood & Cancer* 2010, 54(7):1050-2.
- 91- Neely M, Rushing T, et al. Voriconazole Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children. *Clinical Infections Diseases* 2010, 50:27-36.
- 92- Ostrosky-Zeichner L, et al. Amphotericin B: Time for a New “Gold Standard”. *Clinical Infections Diseases* 2003, 37(3):415-25.
- 93- Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Clinical Infections Diseases* 2005, 40 (Suppl 6):S392-S400.
- 94- Hachem RY, et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer* 2008, 112(6):1282-7.
- 95- Cornely OA, Maertens J, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clinical Infections Diseases* 2007, 44(10):1289-97.
- 96- Ellis M, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clinical Infections Diseases* 1998, 27(6):1406-12.
- 97- Keating GM, Figgitt DP. Caspofungin. A Review of its Use in Oesophageal Candidiasis, Invasive Candidiasis and Invasive Aspergillosis. *Drugs* 2003, 63(20):2235-2263.
- 98- Maertens J, et al. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. *Clinical Infections Diseases* 2004, 39:1563-71.
- 99- Morrissey CO, et al. Caspofungin as salvage monotherapy for invasive aspergillosis in patients with haematological malignancies or following allogeneic stem cell transplantation:

- efficacy and concomitant cyclosporin A. *Mycoses* 2007, 50 (Suppl 1): 24-37. [Erratum, *Mycoses* 2008, 51(2):179].
- 100- Bormann AM, Morrison VA. Review of the pharmacology and clinical studies of micafungin. *Drug Design, Development and Therapy* 2009, 29(3):295-302.
- 101- Denning DW, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *The Journal of Infection* 2006, 53(5):337-49.
- 102- Kontoyiannis DP, et al. Micafungin alone or in combination with other systemic antifungal therapies in hematopoietic stem cell transplant recipients with invasive aspergillosis. *Transplant Infectious Diseases* 2009, 11(1):89-93.
- 103- Böhme A, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients – Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2009, 88(20):97-110.
- 104- Walsh T, et al. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 44(1):2-12.
- 105- Raad II, et al. Safety of Long-Term Oral Posaconazole Use in the Treatment of Refractory Invasive Fungal Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2006, 42(12):1726-34.
- 106- Dockrell DH. Salvage Therapy for Invasive Aspergillosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008, 61(Suppl 1): i41-i44.
- 107- Aquino V, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia* 2007, 163: 191-202.
- 108- Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt B, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology – Guidelines of the Infections Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003, 82 (Suppl 2): S141-S148.
- 109- Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2008, 27:245-251.
- 110- Simersky R, et al. Elisa. In: Wikipédia. Disponível em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/ELISA>>. Acesso em: 14/06/2010.
- 111- Platelia® Aspergillus Bio-Rad Laboratories, Hercules, Califórnia, EUA.

- 112- Maertens JA, et al. Optimization of the Cutoff Value for the *Aspergillus* Double-Sandwich Enzyme Immunoassay. *Clinical Infections Diseases* 2007, 44:1329-36.
- 113- Verweij PE, et al. Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Compared with Pastorex Latex Agglutination Test for Diagnosing Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. *Journal of Clinical Microbiology* 1995, 33(7):1912-14.
- 114- Machetti M, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 1998, 21:917-21.
- 115- Verweij PE, et al. Detection of Antigen in Sera of Patients with Invasive Aspergillosis: Intra- and Interlaboratory Reproducibility. *Journal of Clinical Microbiology* 1998, 36(6):1612-16.
- 116- Maertens JA, Theunissen K, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *British Journal of Haematology* 2004, 126:852-60.
- 117- Leeflang MM, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, 8(4):CD007394.
- 118- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infections Diseases* 2006, 42:1417-27.
- 119- Fortun J, et al. *Aspergillus* antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation* 2001, 71:145-9.
- 120- Walsh TJ, Shoham S, et al. Detection of Galactomannan Antigenemia in Patients Receiving Piperacillin-Tazobactam and Correlations between In Vitro, In Vivo, and Clinical Properties of the Drug-Antigen Interaction. *Journal of Clinical Microbiology* 2004, 42(10):4744-48.
- 121- Viscoli C, et al. False-Positive Galactomannan Platelia *Aspergillus* Test Results for Patients Receiving Piperacillin-Tazobactam. *Clinical Infections Diseases* 2004, 38:913-6.
- 122- Bart-Delabesse E, Basile M, et al. Detection of *Aspergillus* Galactomannan Antigenemia To Determine Biological and Clinical Implications of Beta-Lactam Treatments. *Journal of Clinical Microbiology* 2005, 43(10):5214-20.

- 123- Aubry A, Porcher R, et al. Occurrence and Kinetics of False-Positive *Aspergillus* Galactomannan Test Results following Treatment with β -Lactam Antibiotics in Patients with Hematological Disorders. *Journal of Clinical Microbiology* 2006, 44(2):389-94.
- 124- Alhambra A, et al. False positive galactomannan results in adult hematological patients treated with piperacillin-tazobactam. *Revista Iberoamericana de Micología* 2007, 24(2):106-12.
- 125- Fortún J, et al. False-positive results of *Aspergillus* galactomannan antigenemia in liver transplant recipients. *Transplantation* 2009, 87(2):256-60.
- 126- Penack O, et al. False-positive *Aspergillus* antigen testing due to application of piperacillin/tazobactam – Is it still an issue? *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2008, 60:117-20.
- 127- Orlopp K, et al. False positivity of the *Aspergillus* galactomannan Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: does it represent a clinical problem? *Journal of Clinical Microbiology* 2008, 62:1109-12.
- 128- Xavier MO, et al. Galactomannan Detection from Piperacillin-Tazobactam Brands Available in the Brazilian Market. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009, 13(5):353-55.
- 129- Surmont I, Stockman W. Gluconate-Containing Intravenous Solutions: Another Cause of False-Positive Galactomannan Assay Reactivity. *Journal of Clinical Microbiology* 2007, 45(4):1373.
- 130- Racil Z, et al. Intravenous PLASMA-LYTE as a Major Cause of False-Positive Results of Platelia *Aspergillus* Test for Galactomannan Detection in Serum. *Journal of Clinical Microbiology* 2007, 45(9):31-41-42.
- 131- Bouakline A, et al. Fungal Contamination of Food in Hematology Units. *Journal of Clinical Microbiology* 2000, 38(11):4272-73.
- 132- Gangneux J, et al. Transient *Aspergillus* antigenaemia: think of milk. *Lancet* 2002, 359:1251.
- 133- Ansorg R, van den Boom R, Rath P-M. Detection of *Aspergillus* galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* 1997, 40:353-57.
- 134- Siemann M, Koch-Dörfler m, Gaude M. False-positive results in premature infants with the Platelia® *Aspergillus* sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses* 1998, 41:373-77.

- 135- Mennink-Kersten MA, et al. Bifidobacterium lipoteichoic acid and false ELISA reactivity in aspergillus antigen detection. *Lancet* 2004, 363:325-7.
- 136- Swanink CMA, et al. Specificity of a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Detecting *Aspergillus* Galactomannan. *Journal of Clinical Microbiology* 1997, 35(1):257-60.
- 137- Cummings JR, et al. Cross-reactivity of non-Aspergillus fungal species in the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* 2007, 59:113-15.
- 138- Wheat LJ, et al. Histoplasmosis-Associated Cross-Reactivity in the BioRad Platelia *Aspergillus* Enzyme Immunoassay. *Clinical and Vaccine Immunology* 2007, 14(5):638-40.
- 139- Narredy S, Chandrasekar PH. False-positive Aspergillus galactomannan (GM) assay in histoplasmosis. *Journal of Infection* 2008, 56:80-1.
- 140- Jones O, Cleveland KO, Gelfand MS. A case of disseminated histoplasmosis following autologous stemcell transplantation for Hodgkin's lymphoma: an initial misdiagnosis with a false-positive serum galactomannan assay. *Transplant Infectious Diseases* 2009, 11(3):281-3.
- 141- Dalle F, et al. *Cryptococcus neoformans* Galactoxylo-mannan Contains an Epitope(s) That Is Cross-Reactive with *Aspergillus* Galactomannan. *Journal of Clinical Microbiology* 2005, 43(6):2929-31.
- 142- Jesus M, et al. Galactoxylo-mannan Does Not Exhibit Cross-Reactivity in the Platelia *Aspergillus* Enzyme Immunoassay. *Clinical and Vaccine Immunology* 2007, 14(5):624-27.
- 143- Giacchino M, et al. *Aspergillus* Galactomannan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Cross-Reactivity Caused by Invasive *Geotrichum capitatum*. *Journal of Clinical Microbiology* 2006, 44(9):3432-34.
- 144- Järv H, et al. Isolation of *Neosartorya pseudofischeri* from Blood: First Hint of Pulmonary Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2004, 42(2):925-27.
- 145- Saleeby CME, et al. Discordant Rise in Galactomannan Antigenemia in a Patient with Resolving Aspergillosis, Renal Failure, and Ongoing Hemodialysis. *Journal of Clinical Microbiology* 2005, 43(7):3560-63.
- 146- Tomita Y, et al. High Incidence of False-Positive Aspergillus Galactomannan Test Results in Patients with Aspiration Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009, 57(5):935-6.

- 147- Asano-Mori Y, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan antigenaemia after haematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008, 61(10):411-16.
- 148- Hamaki T, et al. False-positive results of *Aspergillus* enzyme-linked immunosorbent assay in a patient with chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2001, 28:633-4.
- 149- Maertens J, et al. Autopsy-Controlled Prospective Evaluation of Serial Screening for Circulating Galactomannan by a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Hematological Patients at Risk for Invasive Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1999, 37:3223-28.
- 150- Marr KA, et al. Detection of Galactomannan Antigenemia by Enzyme Immunoassay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: Variables That Affect Performance. *The Journal of Infectious Diseases* 2004, 190:641-9.
- 151- Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the *Aspergillus* Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clinical Infectious Diseases* 2005, 40:1762-9.
- 152- Racil Z, et al. Variation of galactomannan level during 24-hour period in haematooncological patients with/without invasive aspergillosis. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). *Nice* 2006, p.729.
- 153- Pereira CN, Del Nero G, Lacaz CS, Machado CM. The contribution of galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Mycopathologia* 2005, 159(4):487-93.
- 154- Klont RR, et al. Utility of *Aspergillus* Antigen Detection in Specimens Other than Serum Specimens. *Clinical Infectious Diseases* 2004, 39:1467-74.
- 155- Ansorg R, Heintschel EH, Rath PM. *Aspergillus* antigenuria compared to antigenemia in bone marrow transplant recipients. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1994, 13(7):582-9.
- 156- Hurst S, et al. Comparison of Commercial Latex Agglutination and Sandwich Enzyme Immunoassays with a Competitive Binding Inhibition Enzyme Immunoassay for Detection of Antigenemia and Antigenuria in a Rabbit Model of Invasive Aspergillosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2000, 7(3):477-85.
- 157- Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latgé JP. A New Sensitive Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay To Detect Galactofuran in Patients with Invasive Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 1995, 33(2):497-500.

- 158- Viscoli C, et al. *Aspergillus* Galactomannan Antigen in the Cerebrospinal Fluid of Bone Marrow Transplant Recipients with Probable Cerebral Aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology* 2002, 40(4):1496-99.
- 159- Kami M. Early diagnosis of central nervous system aspergillosis using polymerase chain reaction, latex agglutination test, and enzyme-linked immunosorbent assay. *British Journal of Haematology* 1999, 106:536-37.
- 160- Verweij PE, et al. *Aspergillus* Meningitis: Diagnosis by Non-Culture-Based Microbiological Methods and Management. *Journal of Clinical Microbiology* 1999, 37(4):1186-89.
- 161- Machetti M, et al. Antigen detection in the diagnosis and management of a patient with probable cerebral aspergillosis treated with voriconazol. *Transplant Infectious Diseases* 2000, 2(3):140-4.
- 162- Hsu LY, et al. Galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid is useful for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients. *Biomedcentral Infectious Diseases* 2010, 10:44.
- 163- Clancy CJ, et al. Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis among Solid-Organ Transplant Recipients. *Journal of Clinical Microbiology* 2007, 45(6):1759-65.
- 164- Kwak EJ, Nguyen MH. Galactomannan Detection in Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Current Fungal Infection Reports* 2008, 2:206-13.
- 165- Maertens J, et al. Use of Circulating Galactomannan Screening for Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases* 2002, 186:1297-306.
- 166- Pazos C, Palacio A. Diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora en enfermos neutropénicos mediante la detección bisemanal de galactomanano en suero com Platelia® *Aspergillus*. *Revista Iberoamericana de Micología* 2003, 20:99-102.
- 167- Hayden R, et al. Galactomannan Antigenemia in Pediatric Oncology Patients With Invasive Aspergillosis. *The Pediatric Infectious Diseases Journal* 2008, 27:815-9.
- 168- Castagnola E, et al. Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *Clinical Microbiology and Infection* 2010, 11:1-7.

- 169- Woods G, et al. Serum Aspergillus Galactomannan Antigen Values Strongly Correlate With Outcome of Invasive Aspergillosis. A Study of 56 Patients With Hematologic Cancer. *Cancer* 2007, 110:830-4.
- 170- Barnes RA, et al. Clinical impact of enhanced diagnosis of invasive fungal disease in high-risk haematology and stem cell transplant patients. *Journal of Clinical Pathology* 2009, 62:64-9.
- 171- Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. Review. *Lancet Infectious Diseases* 2005, 5:609-22.
- 172- Obayashi T, et al. Reappraisal of the Serum (1r3)-b-D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections – A Study Based on Autopsy Cases from 6 Years. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 46:1864-70. [Erratum, *Clinical Infectious Diseases* 2008, 47:1611].
- 173- Kawazu M, et al. Prospective Comparison of the Diagnostic Potential of Real-Time PCR, Double-Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Galactomannan, and a (133)-_D-Glucan Test in Weekly Screening for Invasive Aspergillosis in Patients with Hematological Disorders. *Journal of Clinical Microbiology* 2004, 42(6):2733-41.
- 174- Hachem RY, et al. The Utility of Galactomannan Enzyme Immunoassay and (1-3) β -D-Glucan in the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: Low Sensitivity for *Aspergillus fumigatus* Infection in Hematologic Malignancy Patients. *Journal of Clinical Microbiology* 2009, 47(1):129-33.
- 175- Pazos C, Pontón J, Palacio A. Contribution of (1-3) β -D-Glucan Chromogenic Assay to Diagnosis and Therapeutic Monitoring of Invasive Aspergillosis in Neutropenic Adult Patients: a Comparison with Serial Screening for Circulating Galactomannan. *Journal of Clinical Microbiology* 2005, 43(1):299-305.
- 176- Khan Zu, Ahmad S, Theyyathel AM. Detection of *Aspergillus fumigatus*-specific DNA, (1–3)-b-D-glucan and galactomannan in serum and bronchoalveolar lavage specimens of experimentally infected rats. *Mycoses* 2007, 51:129-35.
- 177- Cuenca-Estrella M, 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. *Journal of Clinical Microbiology* 2009, 47(2):379-84.
- 178- Botterel F. et al. Real-time PCR on the first galactomannan-positive serum sample for diagnosing invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplant Infectious Diseases* 2008, 10:333-38.
- 179- Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília, 2009.

- 180- Rascati, Karen L. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed, 2009.
- 181- Ribeiro RA, Cruz LN, Polanczyk CA. Avaliação Crítica de Estudos de Custo-efetividade. In: Nita ME, et al. *Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 402-415.
- 182- Muenning P. Cost-effectiveness Analyses in Health: a practical approach. 2nd ed. New York: Columbia University, 2008.
- 183- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2005.
- 184- Slobbe L, et al. Outcome and Medical Costs of Patients with Invasive Aspergillosis and Acute Myelogenous Leukemia–Myelodysplastic Syndrome Treated with Intensive Chemotherapy: An Observational Study. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 47:1507-12.
- 185- Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of Aspergillosis-Related Hospitalizations in the United States. *Clinical Infectious Diseases* 2000, 31:1524-28.
- 186- Slavin M, et al. Burden of hospitalization of patients with *Candida* and *Aspergillus* infections in Australia. *International Journal of Infectious Diseases* 2004, 8:111-120.
- 187- Tong KB, et al. The economic impact of aspergillosis: analysis hospital expenditures across patient subgroups. *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:24-36.
- 188- Rotstein C, et al. An economic evaluation of voriconazole versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in Canada. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 2004, 15(5):277-84.
- 189- Cerrato SG, et al. Evaluación económica del uso de voriconazol versus anfotericina B en el tratamiento de la aspergilosis invasiva. *Farmacia Hospitalaria* 2005, 29(1):5-10.
- 190- Garbino J, Schnetzler G, Roberts C. Invasive aspergillosis: Is treatment with “inexpensive” amphotericin B cost-saving if “expensive” voriconazole is only used on demand? *Swiss Medical Weekly* 2005, 135:624-30.
- 191- Jansen JP, et al. Economic Evaluation of Voriconazole versus Conventional Amphotericin B in the Treatment of Invasive Aspergillosis in Germany. *Value in Health* 2006, 9(1):12-23.
- 192- Ament AJHA, et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007, 60:385-93.

- 193- Al-Badriyeh D, et al. Cost-effectiveness evaluation of voriconazole versus liposomal amphotericin B as empirical therapy for febrile neutropenia in Australia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009, 63:197-208.
- 194- Calabró AA, Follador W. Custo-efetividade de voriconazol versus anfotericina B no tratamento da aspergilose invasiva. *Revista Brasileira de Medicina* 2003, 60(7): 528-36.
- 195- de LALLA, F. Outpatient Therapy for Febrile Neutropenia: Clinical and Economic Implications. *Pharmacoeconomics* 2003, 21(6):397-413.

6 ARTIGO

6.1 ASPERGILLUS GALACTOMANNAN ANTIGEN IMPACT ON THERAPEUTIC CHOICES AND DIRECT COSTS: A PROSPECTIVE STUDY IN SOUTH OF BRAZIL.

Monks JF¹, Ferreira MAP², Moreira LB³

¹ Pharmacist; Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² MD; Medical Executive of Pharmacy and Therapeutics Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

³ MD; PhD; Professor, Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine and Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Pharmacy and Therapeutics Committee on Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

**National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS) – CNPq, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Address Correspondence:

Juliane Fernandes Monks

Rua Santana, 313/107 – Santana

CEP 90040-372

Porto Alegre – RS, Brazil

Tel: + 55 51 34078884

Fax: + 55 51 3359 7695

E-mail: julianemonks@hotmail.com

Financial support: Research Incentive Fund (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Abstract

Background: The invasive aspergillosis (IA) is an important infection in immunosuppressed patients, showing high mortality rates (25%-90%). The diagnosis is difficult because the clinical signs are similar to other infections. The antigen galactomannan (GM) is a new technology that allows early diagnosis, acting as a screening test and monitoring response to treatment.

Objectives: Evaluate the use of GM test in patients admitted at the protective environment unit to determine its performance, changes in antifungal therapy and target treatment costs in accordance to the GM results.

Methods: Prospective cohort of patients admitted at the protective environment unit of a university affiliated hospital in South of Brazil that were screened with GM test since July/2008 to November/2009. IA proved and probable (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/IFIG-MSG) were the standard gold to evaluate the test performance. GM positivity was considered by two consecutive tests with index ≥ 0.5 . The changes in antifungal therapy were evaluated by the result of one test (index ≥ 0.5) and the direct costs of this decision were determined by cost analysis by hospital perspective.

Results: There were 175 admissions (n=115 patients). Invasive aspergillosis proved and probable was diagnosed in 5.7% (IC95% 2.2% - 9.2%) of admissions, with 20% of mortality. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were respectively 60%, 96%, 46% and 98%. There were 16 changes in the antifungal treatment when GM was positive versus 8 when it was negative. As the negative GM result prevented the treatment of 4 cases with voriconazol 400mg/day, there were savings of US\$39,865 (6 weeks, oral route-VO) and US\$43,144 (2 weeks, intravenously route-IV) with specific therapy, and US\$184 was spent with GM assay. However there were spent of US\$79,728 (6 weeks, VO) and US\$86,288 (2 weeks, IV) for eight cases that received voriconazol with positive GM test.

Conclusion: The GM test showed great specificity and negative predictive value. Its results have been used as a tool to make therapeutics decisions in clinical practice and it can bring a

favorable therapeutic and economic impact if used correctly. It is important that clinical protocols are developed for the best management of IA considering the results of each diagnostic tool.

Keywords: invasive aspergillosis, galactomannan, diagnosis, treatment, cost

Introduction

The invasive aspergillosis (IA) is a severe infection that represents an important complication in immunocompromised patients, mainly patients with hematological malignancy. Its diagnosis is very difficult because the low sensitivity and specificity of the major techniques¹⁻³. The serum aspergillus galactomannan antigen surged as a great possibility to increase the chance to detect the invasive fungal infections prior to the abnormal results of high-resolution computed tomography (CT) scan, and can enable earlier initiation of antifungal therapy⁴⁻⁶.

Since the 90s, the galactomannan (GM) detection (Platelia® *Aspergillus* sandwich enzyme immunoassay, Bio-Rad) is available in Europe, but it was only introduced in United States (USA) years later⁴. In 2007, it was approved by the *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA) in Brazil⁷, being inserted in clinical routine in many Brazilian centers. But the test performance is very variable, according to the population that it is performed^{4,8}. A meta-analysis demonstrated a sensitivity of 71% and specificity of 89% for proven cases of IA, and sensitivity of 61% and specificity of 93% for proven and probable cases, with significant heterogeneity among the studies⁸.

Some studies have demonstrated that the preemptive antifungal therapy can reduce exposure time to treatment, toxicity and costs, with better survival rate. The use of GM in the clinical practice brought the possibility of initiating the antifungal therapy when there is more evidence of IA, especially when used in conjunction with CT^{9,10}.

Invasive aspergillosis is associated with high direct and indirect costs. Expensive diagnostic tests, long lengths of stay, patient management and treatment costs contribute the expenditure^{11,12}. Tong et al. demonstrated that in USA the mean hospital charges in 2003 was US\$96,731 versus US\$44,318 in patients with and without IA, respectively¹¹. Mean length of

stay was 17.7 days for aspergillosis patients compared with 7.9 days for patients without infection¹¹, which increases direct and indirect costs.

The economic impact generated by GM detection introduction in routine diagnostic and the consequences over antifungal therapy was not described in Brazil. A study described that the use of antifungal agents decreased when preemptive therapy was introduced based on GM and CT positivity, decreasing 35% of costs¹³.

Therefore, the aim of this study is to evaluate the sensitivity, specificity and the impact on therapeutic choices and direct costs, of the aspergillus galactomannan antigen in a tertiary hospital in south of Brazil to know how it is changing the clinic decision and the use of the resources.

Methods

This prospective cohort study was conducted in a general, University affiliated hospital – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) – in Brazil, between July 2008 and November 2009. It was approved by the Ethics Committee of the Institution and was financial supported by the Research Incentive Fund (FIPE) of the hospital.

All patients (adults and children) with hematological disorders or neutropenia who were screened with serum aspergillus galactomannan antigen and admitted at the protective environment unit with high-efficiency particulate air filters were included in the follow-up. Patients on suspicion of IA in the neutropenic period or had had IA previously or were underwent high-dose chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), were routinely screened with the assay. They were followed up until death or discharge and data were collected from the medical records.

The galactomannan enzyme immunoassay test (Platelia®Aspergillus) was performed according to manufacturer's instructions and determined with two consecutives analyses weekly, with optical density (OD) index cutoff of 0.5 ng/mL. The tests were performed in the hospital's microbiology laboratory. Each assay was checked with controls samples to validate

performance of the technique. Some patients did only one test, due to their favorable clinical evolution or absence of confirmatory signals at the CT (false-positives results).

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/IFIG-MSG)¹¹ criteria was used to define proved, probable and possible cases of IA. **Proved IA** was defined by the presence of histopathologic evidence and positive culture for *Aspergillus* sp. or the isolation of *Aspergillus* species from a sample obtained by a sterile procedure from a normally sterile site. **Probable IA** was defined if the patients presented the three criteria of the consensus (host factors, clinical criteria, mycological criteria); and **Possible IA** if they presented only two criteria.

Data regarding the demographic characteristics, underlying disease, HSCT, duration and severity of neutropenia, antifungal therapy, length of hospital stay and mortality were recorded for all included patients. Neutropenia was characterized when leukocyte counts up to $1000/\text{mm}^3$ or absolute neutrophil counts (ANC) up to $500/\text{mm}^3$. Severe neutropenia was defined by ANC up to $100/\text{mm}^3$. The target treatment was considered as 2 weeks with voriconazol 200 mg/day (intravenously route-IV), followed by 6 weeks with voriconazol 200 mg/day (oral route-VO).

The primary outcome of the study was the impact of GM antigen test on therapeutic decision. The therapeutic impact was defined as the clinical decision about the antifungal therapy after the GM results (positive or negative test) and it was categorized in three levels: antifungal introduction, antifungal therapy changes or stopping antifungal therapy. A secondary outcome, economic impact, was assessed by the cost analysis. It was performed by the hospital perspective and the costs were obtained from the financial department of the HCPA. The GM analysis considered only direct costs (professionals, materials, physical structure) and the target treatment only the voriconazol cost. No discount was applied given the short time-frame of the analysis. The analysis was performed with Microsoft Office Excel 2007 (US\$1.00 = R\$1.79 in July 2010).

Statistical analysis was performed with PASW Statistics 18. It was considered a level of significance of 0.05. Chi-square was used in comparison of categorical variables. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) of the GM assay

were calculated using proven plus probable cases of IA (EORTC/IFIG-MSG) as the gold standard and by the results of two consecutive GM analyses (index ≥ 0.5) in seven days.

Results

Among 445 admissions at the protective environment unit, 175 (n=115 patients) had performed the GM assay for diagnostic or monitoring IA and were included in the study. The characteristics of overall admissions and cases of proved plus probable IA are given in Table 1. The most incident underlying disease was acute myeloid leukemia (48%) and the main reasons for admission were TCTH (32.6%) and chemotherapy (31.4%). The hospital mortality was 16%. During this period, 55 allogenic HSCT (61.8%) and 34 autologous HSCT (38.2%) were done.

Ten (8.7%) patients had proven or probable IA with 20% mortality, 6 (60%) underwent allogenic HSCT and 4 (66.7%) had graft-versus-host disease (GVHD). Nine (90%) patients had febrile neutropenia (median length of neutropenia = 8 days) and 6 (66.7%), severe neutropenia. The incidence of IA increased with age and it was more frequent in women (Table 1). The sites of infection were lung (60%) and sinuses (40%).

Most patients with proved or probable IA were treated with voriconazol (9; 90%), but 7 (70%) used amphotericin B deoxycholate (ANFOB) and 1(10%) amphotericin B lipid complex (ANFOLC) as empiric therapy previous to the IA diagnosis. One probable case only received prophylactic treatment with fluconazol. In some admissions (n=34) occurred cases of possible IA and 9 (26.5%) of them received treatment with voriconazol, 17 (50%) ANFOB, 4 (11.8%) liposomal amphotericin B (ANFOL), 1 (2.9%) ANFOLC. The overall mean \pm standard deviation (SD) of length of treatment with voriconazol in patients with proved IA was 30.5 ± 23.8 days and with probable IA was 20.0 ± 11.9 days. In cases with possible IA, the overall mean \pm DP was 15.3 ± 10.5 days (Figure 1).

In 175 admissions, GM was carried out in 698 serum samples with median of 3.0 (Percentil25 = 1.0; Percentil75 = 6.0) per admission. There were 45 (6.4%) tests with cut-off ≥ 0.5 . Galactomannan antigen assay sensitivity was 0.60 and specificity 0.96, for two consecutive test, seven days apart (index ≥ 0.5). Positive and negative predictive values were 0.46 and 0.98 respectively (Table 4). In practice, there have been therapeutic changes as a function of

only one result. There were 16 changes in the antifungal treatment when GM was positive versus 8 when it was negative (Table 2 and 3). There were 4 cases without IA, 3 with probable IA and 1 proved IA that received voriconazol by one positive GM. These patients without the diagnosis of IA received the drug for 18 ± 12.5 days (mean \pm SD). Others 3 cases (1 without IA and 2 with possible IA) received the drug, but stopped because the diagnosis was not confirmed by a subsequent test.

The Kit Platelia® *Aspergillus* acquisition cost is about US\$1,400 for the hospital. It is possible to perform 48 assays, because half of the tests are reserved for control samples (US\$15 each assay). Then, the hospital spent US\$23 to perform each GM test, according the direct costs involved (professionals, materials, physical structure). The target treatment with voriconazol 400mg/day (VO) for 6 weeks costs US\$9,966 and with voriconazol 400mg/day (IV) for 2 weeks costs US\$10,786 (only the price of the drug). As the negative GM result prevented the treatment of 4 cases, there was a saving of US\$39,865 (VO) and US\$43,144 (IV), spending US\$184 with the GM. Eleven cases received voriconazol due the first positive GM test (US\$109,628 VO and US\$118,647 IV), but in 3 (27%) cases the use of voriconazol were stopped in few days because the result was not confirmed with the second GM test. Looking for the 4 cases with absent IA that received voriconazol 400mg/day for 18 days (mean), there was medium expense of US\$17,086. The prices of the drugs are showed in Table 5.

Discussion

This study followed patients with hematological disorders or neutropenia who were admitted at the protective environment unit in a school hospital in South of Brazil. The incidence of proved and probable cases of IA was 5.7% and the mortality was 20%, showing that this infection still represents an important problem. The GM test was been used in the hospital since late 2007 and this cohort demonstrated that it has been very specific to the diagnosis of IA. In practice, the therapeutic decision making was based in only one test that, despite good sensitivity (80%), has very low PPV (18%). So this practice increased the use of antifungal drugs, when the result is positive, causing impact on costs. However, as the GM assay showed great NPV, its utility is better to exclude disease and doesn't expose the patient to a prolonged and potentially toxic treatment.

Considering the low sensitivity and high specificity recorded in our study, the test is better to confirm the absence of IA when the result is negative, than to diagnose the infection. Maertens and collaborators¹⁹ reported that, for one GM, the use of cut-off ≥ 0.5 decreased the PPV, but two consecutive GM test increased the specificity and the PPV to 98.6% with the same cut-off, but the incidence of IA proved and probable was 23%. The PPV found in our study was not good, in both situations (one or two consecutive tests), but our IA incidence (proved and probable cases) was lower (8.7%) and this interfered directly in PPV value. With similar incidence and diagnostic criteria, Becker and collaborators²⁰ found a sensitivity of 47%, specificity 93%, PPV 73% and NPV 82% with two consecutive samples with index ≥ 1.0 . Analyses with lower index were worst²⁰. It must be reminded that Beta-lactam antibiotics are widely used in this population and it is a cause of false-positive test⁴ that could decreased the PPV value.

Few studies have reported the influence of GM in the treatment^{13,21,22}. The changes in the antifungal therapy should not be based only in the GM result. Despite knowing that the test result must be confirmed before the therapeutic decision-making, we observed that some times the choice was done in front of one GM test. Then, patients without or possible IA were over treated with voriconazol. The GM test plus other tools as CT and culture have been evaluated in order to start the preemptive therapy^{13,21,22}. Cordonier and collaborators¹³ described that the use of antifungal agents decreased when preemptive therapy is introduced based on GM and CT positivity, instead of the use of the empiric treatment for febrile neutropenia (1.8% vs. 59.8%; $P < 0.01$). Furthermore, the study recorded a decreased of 35% in cost¹³.

Studies have demonstrated that IA can show even higher rates of mortality (25-90%) according the risk factors involved in each population researched^{12,14,15}. The incidence of IA also varies (10-80%)^{15,16}, but some studies conducted at the unit with HEPA filters have showed reduction in these rates^{17,18}. This may explain our finds because even though the unit has HEPA filters, with the inclusion of CT and GM, possibly more cases of IA were detected and earlier treated, reducing death.

Short follow-up and sample size were insufficient to evaluate the consequence over mortality, being a limitation of the study. But the cohort design permits to evaluate the impact of a new technology in the real world in opposition of clinical trials results where the use of the test would be controlled, reaching optimistic results.

We do not evaluate the preemptive therapy in the cohort, but we observed that negative GM results can save costs avoiding the unnecessary antifungal use when there is not certainty about the infection. However the false-positives GM results may generate resources waste, as it was showed in four cases without IA.

In conclusion, this cohort confirmed that GM assay has been used as a tool to make therapeutics decisions in clinical practice and it can bring a good therapeutic and economic impact if used correctly. We suggest should be made clinical protocols for the management of IA considering the results of each diagnostic tool.

Acknowledgements

We thank the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES, Brazilian government) and the *Instituto de Avaliação de Tecnologias de Saúde* (IATS-CNPq) for the support received during this research.

Table 1. Demographic characteristics of the sample and of patients with confirmed invasive aspergillosis.

Characteristics	Overall (n=175)	Aspergillosis (n=10)
Male – n (%)	110 (62.9)	4 (40.0)
Age – n (%)		
≤ 18 anos	35 (20.0)	1 (10.0)
19-45 anos	89 (50.9)	4 (40.0)
≥ 46 anos	51 (29.1)	5 (50.0)
Underlying Disease – n (%)		
Acute Myeloid Leukemia	84 (48.0)	4 (40.0)
Chronic Myeloid Leukemia	5 (2.9)	-
Acute Lymphoid Leukemia	25 (14.3)	2 (20.0)
Multiple Myeloma	18 (10.3)	1 (10.0)
Non-Hodgkin's Lymphoma	16 (9.0)	1 (10.0)
Hodgkin Disease	5 (2.9)	-
Other hematologic malignancies	9 (5.1)	2 (20.0)
Anemias ^b	7 (4.0)	-
Others	6 (3.5)	-
Reason for hospitalization – n (%)		
HSCT	57 (32.6)	1 (10.0)
Chemotherapy	55 (31.4)	3 (30.0)
Neutropenia	15 (8.6)	2 (20.0)
Others	48 (27.4)	4 (40.0)
Risk Categories – n (%)		
Allogenic HSCT	55 (61.8)	6 (60.0)
Autologous HSCT	34 (38.2)	1 (10.0)
GVHD	33 (18.9)	4 (40.0)
Persistent fever for >96h ^c	76 (43.4)	4 (40.0)
Neutropenia – n (%)	153 (87.4)	9 (90.0)
Severe neutropenia	141 (92.2)	6 (66.7)
Febrile neutropenia	140 (91.5)	9 (100.0)
Length of neutropenia – median days (minimum-maximum)	16 (2-67)	8 (2-24)
Antifungal prophylaxis – n (%)	148 (84.6)	10 (100.0)
Length of hospital stay – median days (minimum-maximum)	33 (2-118)	43,5 (27-73)
Mortality – n (%)	28 (16.0)	2 (20.0)

Abbreviation: HSCT= Hematopoietic Stem Cell Transplantation; GVHD= Graft-Versus-Host Disease

^a Proven or Probable Invasive Aspergillosis by EORTC/IFIG-MSG (2008) criteria.

^b Fanconi Anemia, Aplastic Anemia, Autoimmune Hemolytic Anemia, Sickle Cell Anemia.

^c Persistent fever for >96 h refractory to appropriate broad-spectrum antibacterial treatment.

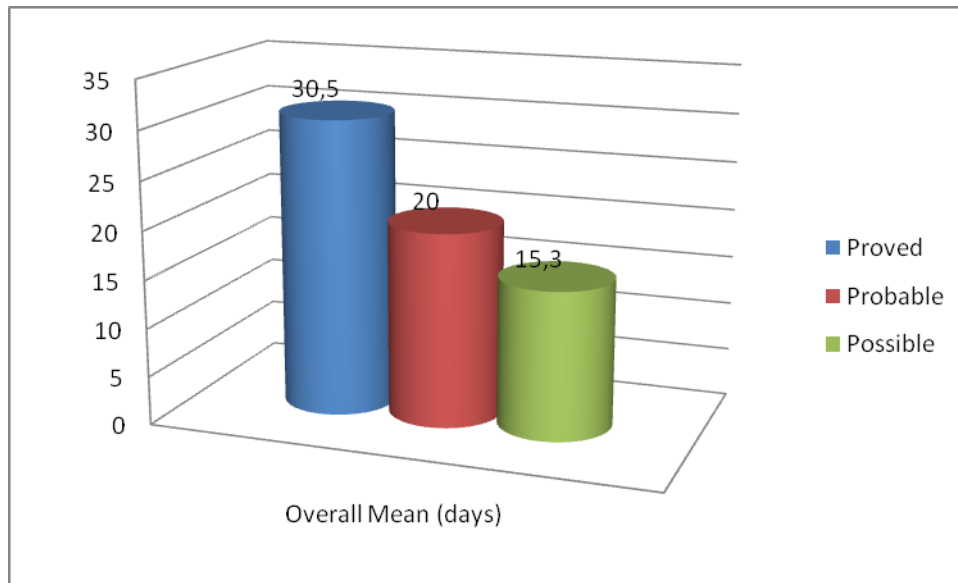


Figure 1. Length of treatment with Voriconazol in patients with Invasive Aspergillosis (EORTC/IFIG-MSG).

Table 2. Performance of the serum Galactomannan assay*.

<i>Cut-off</i> ≥ 0.5	Two samples in 7 days	One sample
Sensitivity (%; IC95%)	60% (53%-67%)	80% (74%-86%)
Specificity (%; IC95%)	96% (93%-99%)	78% (72%-84%)
PPV (%; IC95%)	46% (39%-53%)	18% (12%-24%)
NPV (%; IC95%)	98% (96%-100%)	98% (96%-100%)

Abbreviation: PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value

*GM performance was calculated using proven and probable cases of IA according the EORTC/IFIG-MSG criteria as the gold standard.

Table 3. Change the antifungal therapeutic by the positive GM result (n=16).

Introduction of Voriconazol – n (%)	5 (31.3)
Introduction of ANFOB – n (%)	3 (18.7)
Initiation of prophylaxis ^a – n (%)	1 (6.3)
Suspension of ANFOB and introduction of Voriconazol – n (%)	5 (31.1)
Suspension of prophylaxis ^a and initiation of treatment ^b – n (%)	2 (12.6)

Abbreviation: GM= serum galactomannan assay; ANFOB= amphotericin B deoxycholate.

^a Fluconazol; ^b ANFOB (empiric treatment) or Voriconazol (target treatment)

Table 4. Change the antifungal therapeutic by the negative GM result (n=8).

Suspension of Voriconazol and introduction another therapy ^a – n (%)	2 (25.0)
Keep the prophylatic treatment ^b – n (%)	1(12.5)
Keep the target treatment ^c – n (%)	1 (12.5)
Suspension of treatment ^d – n (%)	3 (37.5)
Reduction of treatment for one antifungal ^e – n (%)	1 (12.5)

Abbreviation: GM= serum galactomannan assay; ANFOB= amphotericin B deoxycholate; ANFOLC= amphotericin B lipid complex.

^a ANFOB or Fluconazol; ^b Fluconazol; ^c Voriconazol; ^d ANFOB or ANFOLC (empiric treatment) or Voriconazol (target treatment); ^e ANFOB plus Voriconazol, but only Voriconazol was maintained.

Table 5. Prices of the drugs used in the treatment of Invasive Aspergillosis.

Drugs	Daily cost (US\$)*	Unit Value (US\$)*
Voriconazol 200mg, VO	237.30 ^a	118.65
Voriconazol 200mg, IV	770.44 ^b	385.22
ANFOB 50mg, IV	8.96 ^c	4.48
ANFOLC 100mg, IV	1156.23 ^d	330.35
ANFOL 50mg, IV	813.92 ^e	180.87

Abbreviation: ANFOB= amphotericin B deoxycholate; ANFOLC= amphotericin B lipid complex; ANFOL= liposomal amphotericin B; VO= via oral; IV= intravenously

* July, 2010.

^a Dose diária= 400mg/dia; ^b Dose diária= 400mg/dia; ^c Dose diária= 1mg/kg/dia (70kg); ^d Dose diária= 5mg/kg/dia (70kg); ^e Dose diária= 3mg/kg/dia (70kg).

REFERENCES

- 1- Segal BH. Aspergillosis. *The New England Journal of Medicine* 2009, 360:1870-84.
- 2- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Mycoses in North America. *Critical Reviews in Microbiology* 2010; 36(1): 1–53.
- 3- Ben-Ami R. et al. Invasive mould infections in the setting hematopoietic cell transplantation: current trends and new challenges. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2009, 22:376-384.
- 4- Aquino V, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia* 2007, 163: 191-202.
- 5- Maertens J, et al. Use of Circulating Galactomannan Screening for Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases* 2002, 186:1297-306.
- 6- Pazos C, Palacio A. Diagnóstico precoz de la aspergilosis invasora en enfermos neutropénicos mediante la detección bisemanal de galactomanano en suero con Platelia® *Aspergillus*. *Revista Iberoamericana de Micología* 2003, 20:99-102.
- 7- Xavier MO, et al. Galactomannan Detection from Piperacillin-Tazobactam Brands Available in the Brazilian Market. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009, 13(5):353-55.
- 8- Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2006, 42:1417-27.
- 9- Maertens J, et al. Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. *Clinical Infectious Diseases* 2005, 41:1242-50.
- 10- Girmenia C, et al. Clinically Driven Diagnostic Antifungal Approach in Neutropenic Patients: A Prospective Feasibility Study. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28:667-74.
- 11- Tong KB, et al. The economic impact of aspergillosis: analysis hospital expenditures across patient subgroups. *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:24-36.
- 12- Slobbe L, et al. Outcome and Medical Costs of Patients with Invasive Aspergillosis and Acute Myelogenous Leukemia–Myelodysplastic Syndrome Treated with Intensive Chemotherapy: An Observational Study. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 47:1507-12.
- 11- De Pauw B. et al. Revised Definitions of the Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative

Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases* 2008, 46:1813-21.

12- Lin S, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 2001, 32:358-366.

13- Cordonnier C. et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2009, 48:1042-51.

14- Neofytos D. et al. Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analyses of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clinical Infectious Diseases* 2009, 48:265-73.

15- Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive Aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 44:531-40.

16- Pagano L. et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clinical Infectious Diseases* 2007, 45:1161-70.

17- Araújo R. et al. Fungal Infections after haematology unit renovation: evidence of clinical, environmental and economical impact. *European Journal of Haematology* 2008, 80(5):436-443.

18- Hahn T. et al. Efficacy of high-efficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2002, 23(9):488-490.

19- Maertens JA, Theunissen K, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *British Journal of Haematology* 2004, 126:852-60.

20- Becker MJ, et al. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *British Journal of Haematology* 2003, 121:448-57.

21- Maertens J, et al. Galactomannan and Computed Tomography-Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study. *Clinical Infectious Diseases* 2005, 41:1242-50.

22- Girmenia C, et al. Clinically Driven Diagnostic Antifungal Approach in Neutropenic Patients: A Prospective Feasibility Study. *Journal of Clinical Oncology* 2010, 28:667-74.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu avaliar como o teste galactomanana tem sido utilizado na unidade de ambiente protegido do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A implementação do teste na rotina diagnóstica da aspergilose invasiva (AI) ocorreu no fim de 2007 e, desde então, a detecção do antígeno no soro vem sendo utilizada para monitoramento de pacientes neutropênicos.

Foi visto que os resultados do teste são utilizados na tomada de decisão terapêutica dos antifúngicos para o tratamento de AI. O impacto maior foi no uso de voriconazol como primeira linha do tratamento, sendo indicado em caso positivos do teste mesmo que ainda não tenha sido confirmada sua positividade. Isso provavelmente ocorre porque o resultado do teste é correlacionado com o estado clínico do paciente que, na maioria das vezes, encontra-se neutropênico febril refratário a antimicrobiano de amplo espectro. Entretanto, como o valor preditivo positivo do teste mostrou-se baixo na presença de um ou de dois testes consecutivos, a probabilidade do indivíduo ter AI quando o resultado é positivo é pequena. Mas, em contrapartida, a detecção do antígeno demonstrou uma alta especificidade e alto valor preditivo negativo, sendo, portanto, um ótimo excludente da infecção quando o resultado for negativo.

O melhor conhecimento e interpretação dessas informações auxiliarão numa escolha racional do tratamento, sem gerar exposição do paciente a agentes potencialmente tóxicos por mais tempo, uma vez que já estão sob terapia antifúngica profilática. Assim, os recursos financeiros dedicados para este fim também serão melhor aplicados e otimizados.

Como perspectivas futuras, observa-se a importância do estabelecimento de um protocolo clínico que padronize a conduta terapêutica antifúngica frente ao resultado do galactomanana em conjunto a outras respostas diagnósticas. Estudos com maior tempo de seguimento ajudariam a compreender qual o impacto do teste em outros desfechos mais duros, como sobrevida, o que não foi possível realizar neste trabalho. Análises de custo-efetividade e de custo-utilidade também seriam de grande valia para avaliar mais adequadamente a introdução desta nova tecnologia de saúde.

8 ANEXO

23. Fez febre durante a neutropenia? 1. Sim 0. Não
 24. Febre persistente >96h refratária a ATB de amplo espectro?
 1.Sim 0.Não
 25. Óbito: 1. Sim 0. Não 27a.Causa direta: _____
 27b.Causa antecedente: _____

26. **Categoria de Risco:**

Características	Escore
Extensão da doença infecciosa:	
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Ausência de hipotensão (90/60 mmHg)	5
Ausência de doença pulmonar obstrutiva crônica	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica	4
Ausência de desidratação	3
Início da febre fora do hospital	3
Idade < 60 anos	2
TOTAL	

27. Doença hematológica não maligna? 1. Sim 0. Não
 28. Doença viral determinando neutropenia? 1. Sim 0. Não
 29. Paciente submetido à TCTH alogênico até 5 anos após suspensão de imunossupressão e escore < 21 pontos? 1. Sim 0. Não
 30. Paciente submetido à transplante de qualquer natureza na vigência de imunossupressão e escore < 21 pontos? 1. Sim 0. Não
 31. Complicações infecciosas graves em episódios anteriores de NF e escore < 21 pontos? 1. Sim 0. Não
 32. Paciente portador de leucemias recidivadas ou refratárias na vigência ou após QT de resgate e escore < 21 pontos? 1. Sim 0. Não
 33. Categoria de risco 1. Baixo 2. Alto 3. Altíssimo

34. Utilizou QT: 1. Sim 0. Não
 35. Realizou TCTH? 1. Sim 0. Não
 36. 1. TCTH autólogo
 2. TCTH alogênico aparentado
 3. TCTH alogênico não-aparentado

Data TCTH ____/____/____

Febre ____

Feb_pers ____

Obito ____

Causa1 ____ Causa2 ____

sSintoma ____

sHipot ____

sDPOC ____

sInfung ____

sDesidr ____

sInfebre ____

sIdade ____

Escore ____

Naomalig ____

Viral ____

TCTH5 ____

Transpl ____

Complic ____

Leureci ____

Risco ____

Utiliz_QT ____

TCTH ____

TipoTCTH ____

DatTCTH ____/____/____

37. Uso de cateter? 1. Sim 0. Não

Cateter __
Catetipo __ __

37a. Tipo de cateter: _____

38. Presença de DECH? 1. Sim 0. Não

DECH __
Tipo __

38a. 1. Aguda 2. Severa (grau ≥2) 3. Crônica

39. Paciente em uso de corticóides antes da internação? 1. Sim 0. Não

40a. Qual? _____

Cortic_antes_int __
Tempo_cortic __ __ __ dias
Qualcortico _____

40b. Por quanto tempo? |__|__|__| dias

41. **Prescrição de terapia imunossupressora?** 1. Sim 0. Não

42. Medicamentos prescritos para imunossupressão

Medicamento	Início	Término	Dose/ Via	Tempo
Metilprednisona (acet/succ)				
Prednisona				
Dexametasona				
Hidrocortisona				
Micofenolato				
Tacrolimus				
Sirolimus				
Ciclosporina				

Imunos __
Imuno1 __ __ Tempimu1 __ __ __
Datimun1 __ _ / __ _ / __ __ __
Doseimin1 __ __ __ __ Viaimun1 __
Imuno2 __ __ Tempimu2 __ __ __
Datimun2 __ _ / __ _ / __ __ __
Doseimin2 __ __ __ __ Viaimun2 __
Imuno3 __ __ Tempimu3 __ __ __
Datimun3 __ _ / __ _ / __ __ __
Doseimin3 __ __ __ __ Viaimun3 __
Imuno4 __ __ Tempimu4 __ __ __
Datimun4 __ _ / __ _ / __ __ __
Doseimin4 __ __ __ __ Viaimun4 __

43. Peso Inicial |__|__|__|__| kg

44. Peso média |__|__|__|__| kg

Peso inicial __ __ __ __
Peso média __ __ __ __

45. Anti-fúngicos prescritos durante internação

Medicamento	Início	Término	Dose/Via	Tempo
1. Anfotericina B				
2. Anfo B lipossomal/ compl. Lipídico				
3. Caspofugina				
4. Fluconazol				
5. Itraconazol				
6. Voriconazol				

ATF1 _____
 DatinATF1 |__|/|__|/|____|
 DoseATF1 |__|_|_|_|_|_| Via1 |__|
 Dias1 |__|_|
ATF2 _____
 DatinATF2 |__|/|__|/|____|
 DoseATF2 |__|_|_|_|_|_| Via2 |__|
 Dias2 |__|_|
ATF3 _____
 DatinATF3 |__|/|__|/|____|
 DoseATF3 |__|_|_|_|_|_| Via3 |__|
 Dias3 |__|_|
ATF4 _____
 DatinATF4 |__|/|__|/|____|
 DoseATF4 |__|_|_|_|_|_| Via4 |__|
 Dias4 |__|_|

46. Antimicrobianos prescritos durante internação

Medicamento	Início	Término	Dose/Via	Tempo
1. Aciclovir				
2. Amicacina				
3. Amoxicilina/ Clavulanato				
4. Ampicilina				
5. Azitromicina				
6. Aztreonam				
7. Cefepime				
8. Ceftazidima				

ATB1 _____
 DatinATB1 |__|/|__|/|____|
 DoseATB1 |__|_|_|_|_|_| Via1 |__|
 Dias1 |__|_|
ATB2 _____
 DatinATB2 |__|/|__|/|____|
 DoseATB2 |__|_|_|_|_|_| Via2 |__|
 Dias2 |__|_|
ATB3 _____
 DatinATB3 |__|/|__|/|____|
 DoseATB3 |__|_|_|_|_|_| Via3 |__|
 Dias3 |__|_|
ATB4 _____
 DatinATB4 |__|/|__|/|____|
 DoseATB4 |__|_|_|_|_|_| Via4 |__|
 Dias4 |__|_|
ATB5 _____
 DatinATB5 |__|/|__|/|____|
 DoseATB5 |__|_|_|_|_|_| Via5 |__|
 Dias5 |__|_|
ATB6 _____
 DatinATB6 |__|/|__|/|____|
 DoseATB6 |__|_|_|_|_|_| Via6 |__|
 Dias6 |__|_|

Antimicrobianos prescritos durante internação (continuação)

Medicamento	Início	Término	Dose/Via	Tempo	
9.Ciprofloxacino					ATB7 _____ DatinATB7 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB7 __ _ _ _ _ Via7 __ _ Dias7 __ _
10.Claritromicina					ATB8 _____ DatinATB8 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB8 __ _ _ _ _ Via8 __ _ Dias8 __ _
11. Clindamicina					ATB9 _____ DatinATB9 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB9 __ _ _ _ _ Via9 __ _ Dias9 __ _
12. Ertapenem					ATB10 _____ DatinATB10 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB10 __ _ _ _ _ Via10 __ _ Dias10 __ _
13.Ganciclovir					ATB11 _____ DatinATB11 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB11 __ _ _ _ _ Via11 __ _ Dias11 __ _
15.Imipenem					ATB12 _____ DatinATB12 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB12 __ _ _ _ _ Via12 __ _ Dias12 __ _
16.Levofloxacino					ATB13 _____ DatinATB13 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB13 __ _ _ _ _ Via13 __ _ Dias13 __ _
17.Meropenem					ATB14 _____ DatinATB4 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB14 __ _ _ _ _ Via14 __ _ Dias14 __ _
18.Metronidazol					ATB15 _____ DatinATB15 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB15 __ _ _ _ _ Via15 __ _ Dias15 __ _
19. Nistatina					ATB16 _____ DatinATB16 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB16 __ _ _ _ _ Via16 __ _ Dias16 __ _
20.Norfloxacino					ATB17 _____ DatinATB17 __ _ / __ _ / __ _ _ _ _ _ DoseATB17 __ _ _ _ _ Via17 __ _ Dias17 __ _
21.Piperacilina/ Tazobactam					
22.Sulfa/ Trimetropim					
23.Vancomicina					
24.					

49. Data de solicitação galactomanana 1: / /

50. Critérios Diagnósticos presentes

A. Fatores do Hospedeiro1 0. Ausente 1. Presente

Num_fatores_hosp1

Quais? Neutrop1 0. Ausente 1. Presente

Febre_refrat1 0. Ausente 1. Presente

Temp+Pred1 0. Ausente 1. Presente

DECH_grave1 0. Ausente 1. Presente

Cortico1 0. Ausente 1. Presente

Cortico_Dose1 0. Ausente 1. Presente

Imunossup1 0. Ausente 1. Presente

TMO_Alo1 0. Ausente 1. Presente

Iunodef_Herd1 0. Ausente 1. Presente

B. Critérios Clínicos1 0. Ausente 1. Presente

Num_crit_clinic1

Quais? Sinal_Halo1 0. Ausente 1. Presente

Ar_Cresc1 0. Ausente 1. Presente

Cavidade1 0. Ausente 1. Presente

Sintomas_resp1 0. Ausente 1. Presente

Atrito_pleural1 0. Ausente 1. Presente

Derrame pleural 0. Ausente 1. Presente

Qualq_Infiltrado1 0. Ausente 1. Presente

Sinusite_asperg1 0. Ausente 1. Presente

Sint_Sinus1 0. Ausente 1. Presente

Ulcer_Escar_Epist1 0. Ausente 1. Presente

Edema_per1 0. Ausente 1. Presente

Sensib_maxilar1 0. Ausente 1. Presente

Les_necr_sinus1 0. Ausente 1. Presente

Infec_SNC1 0. Ausente 1. Presente

Sint_neuro1 0. Ausente 1. Presente

Mud_mentais1 0. Ausente 1. Presente

Irrit_meninges1 0. Ausente 1. Presente

LCR_Anormal1 0. Ausente 1. Presente

C. Critérios Micológicos1 0. Ausente 1. Presente

Num_crit_mic1

Quais? Teste_dir_asperg1 0. Ausente 1. Presente

Tipo_teste1 Material1

Teste_ind_galact1 0. Ausente 1. Presente

51. Aspergilose Invasiva1 1. Provada 2. Provável 3. Possível

52. Data do resultado1: / /

53. Antígeno galactomanana 1. 1. Positivo 0. Negativo

53a. Valor 1: ,

54. Mudança Conduta Terapêutica1. 1.Sim 0.Não

54a. Data1 : / /

54b. Qual? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____
2. Início _____

55. Usou medicamento prescrito1? 1.Sim 0.Não

56. Foi liberado mais tarde1? 1.Sim 0.Não

Data_solic1 / /

Fat_hosp1 Num_hosp1

Neutrop1 Febre_ref1

Temp+Pred1 DECH_grave1

Cortico1 Cortico_dose1

Imunos1 TMO_Alo1

Imunodef_herd1

Crit_Clin1 Num_Clin1

Sinal_Halo1 Ar_Cresc1 Cavidade1

Sint_resp1 Atrito_pleural1

Der_Pleural Qualq_Infiltrado1

Sinus_asp1 Sint_Sinus1

Ulcer_Escar_Epist1

Edema_per1 Sensib_maxilar1

Les_necr_sinus1 Inf_SNC1

Sint_neuro1 Mud_mentais1

Irrit_meninges1 LCR_Anormal1

Crit_Mic1 Num_Mic1

Test_dir1 Tipo_test1

Material1 Test_ind1

Asperg_Invas1

Data_Result1 / /

Galacto1 Valor1 ,

Mud1 Data_mud1 / /

AnfoB1 AnfoLip1

Itraconazol1 Fluco1

Caspofugina1 Voriconazol 1

Usoumedpres1 Lib1 Subst1 Qual1

57. Substituído por outro1? 1.Sim 0.Não

58a. Qual1?

59. Critério Falso Positivo1? 0. Ausente 1. Presente

59a. Num_posit1?

59b. Quais? Uso_atb1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Ped_Neonat1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Histo_Penicilium1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Diálise1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Auto-ac1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Bacteremia1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Col_via_aeras1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

DPOC1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

60. Critério Falso Negativo1? 0. Ausente 1. Presente

60a. Num_neg1?

60b. Quais? Exp_ATF1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Baixa_freq_teste1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Baixa_Sev_Doença1 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

61. Data de solicitação2:

62. Novo fator2? 1. Presente 0. Ausente

63. Qual_fat2? _____

64. Aspergilose Invasiva2 1. Provada 2. Provável 3.Possível

45. Data do resultado2:

66. Antígeno galactomanana2. 1. Positivo 0. Negativo

66a. Valor2:

67. Mudança Conduta Terapêutica2. 1.Sim 0.Não

67a. Data_mud2:

67b. Qual? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____

2. Início _____

68. Usou medicamento prescrito2? 1.Sim 0.Não

69. Foi liberado mais tarde2? 1.Sim 0.Não

70. Substituído por outro2? 1.Sim 0.Não

70a. Qual2?

71. Outro critério Falso Positivo2? 0. Ausente 1. Presente

71a. Qual_posit2? _____

72. Outro critério Falso Negativo2? 0. Ausente 1. Presente

72a. Qual_neg2? _____

73. Data de solicitação teste3:

74. Critérios Diagnósticos presentes

A. Fatores do Hospedeiro3 0. Ausente 1. Presente

Num_fatores_hosp3

Quais? Neutrop3 0. Ausente 1. Presente

Febre_refrat3 0. Ausente 1. Presente

Temp+Pred3 0. Ausente 1. Presente

DECH_grave3 0. Ausente 1. Presente

Cortico3 0. Ausente 1. Presente

Falso_posit1 Num_pos1

Uso_atb1 Ped_Neonat1

Histo_Penicilium1 Diálise1

Auto-ac1 Bacteremia1

Col_via_aereas1 DPOC1

Falso_neg1 Qto_neg1

Exp_ATF1 Baixa_freq_teste1

Baixa_Sev_Doença1

Data_solic2

Novo_fat2 Qual_fat2

Asperg_Invas2

Data_Result2

Galacto2 Valor2

Mud2 Data_mud2

AnfoB2 AnfoLip2

Itraconazol2 Fluco2

Casposfugina2 Voriconazol 2

Usoumedpres2 Lib2 Subst2 Qual2

Outro_falso_pos2 Qual_posit2

Outro_falso_neg2 Qual_neg2

Data_solic3

Fat_hosp3 Num_hosp3

Neutrop3 Febre_ref3

Temp+Pred3 DECH_grave3

Cortico3 Cortico_dose3

Imunos3 TMO_Alo3

Imunodef_herd3

- Cortico_Dose3 0. Ausente 1. Presente
 Imunossup3 0. Ausente 1. Presente
 TMO_Alo3 0. Ausente 1. Presente
 Iunodef_Herd3 0. Ausente 1. Presente
 B. Critérios Clínicos3 0. Ausente 1. Presente
 Num_crit_clinic3
 Quais? Sinal_Halo3 0. Ausente 1. Presente
 Ar_Cresc3 0. Ausente 1. Presente
 Cavidade3 0. Ausente 1. Presente
 Sintomas_resp3 0. Ausente 1. Presente
 Atrito_pleural3 0. Ausente 1. Presente
 Derrame pleural 0. Ausente 1. Presente
 Qualq_Infiltrado3 0. Ausente 1. Presente
 Sinusite_asperg3 0. Ausente 1. Presente
 Sint_Sinus3 0. Ausente 1. Presente
 Ulcer_Escar_Epist3 0. Ausente 1. Presente
 Edema_per3 0. Ausente 1. Presente
 Sensib_maxilar3 0. Ausente 1. Presente
 Les_necr_sinus3 0. Ausente 1. Presente
 Infec_SNC3 0. Ausente 1. Presente
 Sint_neuro3 0. Ausente 1. Presente
 Mud_mentais3 0. Ausente 1. Presente
 Irrit_meninges3 0. Ausente 1. Presente
 LCR_Anormal3 0. Ausente 1. Presente
 C. Critérios Micológicos3 0. Ausente 1. Presente
 Num_crit_mic3
 Quais? Teste_dir_asperg3 0. Ausente 1. Presente
 Tipo_teste3 Material1
 Teste_ind_galact3 0. Ausente 1. Presente
 75. Aspergilose Invasiva3 1. Provada 2. Provável 3. Possível
 76. Data do resultado3: /
 77. Antígeno galactomanana 3. 1. Positivo 0. Negativo
 77a. Valor 3: ,
 78. Mudança Conduta Terapêutica3. 1.Sim 0.Não
 79a. Data3: /
 79b. Qual3? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____
 2. Início _____
 80. Usou medicamento prescrito3? 1.Sim 0.Não
 81. Foi liberado mais tarde3? 1.Sim 0.Não
 82. Substituído por outro3? 1.Sim 0.Não
 82a. Qual3?
 83. Critério Falso Positivo3? 0. Ausente 1. Presente
 84a. Num_posit3?
 84b. Quais? Uso_atb3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 Ped_Neonat3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 Histo_Penicilium3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 Diálise3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 Auto-ac3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Crit_Clin3 Num_Clin3
 Sinal_Halo3 Ar_Cresc3 Cavidade3
 Sint_resp1 Atrito_pleural1
 Der_Pleural Qualq_Infiltrado1
 Sinus_asp1 Sint_Sinus1
 Ulcer_Escar_Epist1
 Edema_per3 Sensib_maxilar3
 Les_necr_sinus3 Inf_SNC3
 Sint_neuro3 Mud_mentais3
 Irrit_meninges3 LCR_Anormal3
 Crit_Mic3 Num_Mic3
 Test_dir3 Tipo_test3 Material3
 Test_ind3

Asperg_Invas3
 Data_Result3 /
 Galacto3 Valor3 ,
 Mud3 Data_mud3 /
 AnfoB3 AnfoLip3
 Itraconazol3 Fluco3
 Caspofugina3 Voriconazol 3
 Usoumedpres3 Lib3 Subst3
 Qual3

Falso_posit3 Num_pos3
 Uso_atb3 Ped_Neonat3
 Histo_Penicilium3 Diálise3
 Auto-ac3 Bacteremia3
 Col_via_aereas3 DPOC3

Bacteremia3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 Col_via_aeras3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 DPOC3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Falso_neg3 Qto_neg3
 Exp_ATF3 Baixa_freq_teste3

 Baixa_Sev_Doença3

85. Critério Falso Negativo3? 0. Ausente 1. Presente

86a. Num_neg3?

86b. Quais? Exp_ATF3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 Baixa_freq_test3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado
 Baixa_Sev_Doença3 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

87. Data de solicitação4: / /

88. Novo fator4? 1. Presente 0. Ausente

89. Qual_fat4? _____

Data_solic4 / /
 Novo_fat4 Qual_fat4

90. Aspergilose Invasiva4 1. Provada 2. Provável 3. Possível

91. Data do resultado4: / /

92. Antígeno galactomanana4: 1. Positivo 0. Negativo

92a. Valor4: ,

93. Mudança Conduta Terapêutica4. 1.Sim 0.Não

93a. Data_mud4: / /

93b. Qual? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____
 2. Início _____

94. Usou medicamento prescrito4? 1.Sim 0.Não

95. Foi liberado mais tarde4? 1.Sim 0.Não

96. Substituído por outro4? 1.Sim 0.Não

96a. Qual4?

Asperg_Invas4
 Data_Result4 / /
 Galacto4 Valor4 ,
 Mud4 Data_mud4 / /
 AnfoB4 AnfoLip4
 Itraconazol4 Fluco4
 Caspofugina4 Voriconazol4
 Usoumedpres4 Lib4 Subst4 Qual4

97. Outro critério Falso Positivo4? 0. Ausente 1. Presente

98a. Qual_posit4? _____

99. Outro critério Falso Negativo4? 0. Ausente 1. Presente

99a. Qual_neg4? _____

Outro_falso_pos4 Qual_posit4
 Outro_falso_neg4 Qual_neg4

100. Data de solicitação galactomanana 5: / /

101. Critérios Diagnósticos presentes

A. Fatores do Hospedeiro5 0. Ausente 1. Presente

Num_fatores_hosp5

Quais? Neutrop5 0. Ausente 1. Presente

Febre_refrat5 0. Ausente 1. Presente

Temp+Pred5 0. Ausente 1. Presente

DECH_grave5 0. Ausente 1. Presente

Cortico5 0. Ausente 1. Presente

Cortico_Dose5 0. Ausente 1. Presente

Imunossup5 0. Ausente 1. Presente

TMO_Alo5 0. Ausente 1. Presente

Iunodef_Herd5 0. Ausente 1. Presente

Data_solic5 / /

Fat_hosp5 Num_hosp5

Neutrop5 Febre_ref5

Temp+Pred5 DECH_grave5

Cortico5 Cortico_dose5

Imunos5 TMO_Alo5

Imunodef_herd5

B. Critérios Clínicos5 0. Ausente 1. PresenteNum_crit_clinic5 Quais? Sinal_Halo5 0. Ausente 1. PresenteAr_Cresc5 0. Ausente 1. PresenteCavidade5 0. Ausente 1. PresenteSintomas_resp5 0. Ausente 1. PresenteAtrito_pleural5 0. Ausente 1. PresenteDerrame pleural 0. Ausente 1. PresenteQualq_Infiltrado5 0. Ausente 1. PresenteSinusite_asperg5 0. Ausente 1. PresenteSint_Sinus5 0. Ausente 1. PresenteUlcer_Escar_Epist5 0. Ausente 1. PresenteEdema_per5 0. Ausente 1. PresenteSensib_maxilar5 0. Ausente 1. PresenteLes_necr_sinus5 0. Ausente 1. PresenteInfec_SNC5 0. Ausente 1. PresenteSint_neuro5 0. Ausente 1. PresenteMud_mentais5 0. Ausente 1. PresenteIrrit_meninges5 0. Ausente 1. PresenteLCR_Anormal5 0. Ausente 1. PresenteC. Critérios Micológicos5 0. Ausente 1. PresenteNum_crit_mic5 Quais? Teste_dir_asperg5 0. Ausente 1. PresenteTipo_teste5 Material1 Teste_ind_galact5 0. Ausente 1. Presente102. Aspergilose Invasiva5 1. Provada 2. Provável 3. Possível103. Data do resultado5: //

104. Antígeno galactomanana 5. 1. Positivo 0. Negativo

104a. Valor 5: ,

105. Mudança Conduta Terapêutica5. 1.Sim 0.Não

106a. Data5: //106b. Qual5? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____
2. Início _____

107. Usou medicamento prescrito5? 1.Sim 0.Não

108. Foi liberado mais tarde5? 1.Sim 0.Não

109. Substituído por outro5? 1.Sim 0.Não

109a. Qual5?

110. Critério Falso Positivo5? 0. Ausente 1. Presente

111a. Num_posit5? 111b. Quais? Uso_atb5 1.Sim 0.Não 2.IgnoradoPed_Neonat5 1.Sim 0.Não 2.IgnoradoHisto_Penicilium5 1.Sim 0.Não 2.IgnoradoDiálise5 1.Sim 0.Não 2.IgnoradoAuto-ac5 1.Sim 0.Não 2.IgnoradoBacteremia5 1.Sim 0.Não 2.IgnoradoCol_via_aeras5 1.Sim 0.Não 2.IgnoradoDPOC5 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Crit_Clin5 <input type="checkbox"/>	Num_Clin5 <input type="checkbox"/>
Sinal_Halo5 <input type="checkbox"/>	Ar_Cresc5 <input type="checkbox"/> Cavidade5 <input type="checkbox"/>
Sint_resp1 <input type="checkbox"/>	Atrito_pleural1 <input type="checkbox"/>
Der_Pleural <input type="checkbox"/>	Qualq_Infiltrado1 <input type="checkbox"/>
Sinus_asp1 <input type="checkbox"/>	Sint_Sinus1 <input type="checkbox"/>
Ulcer_Escar_Epist1 <input type="checkbox"/>	
Edema_per5 <input type="checkbox"/>	Sensib_maxilar5 <input type="checkbox"/>
Les_necr_sinus5 <input type="checkbox"/>	Inf_SNC5 <input type="checkbox"/>
Sint_neuro5 <input type="checkbox"/>	Mud_mentais5 <input type="checkbox"/>
Irrit_meninges5 <input type="checkbox"/>	LCR_Anormal5 <input type="checkbox"/>
Crit_Mic5 <input type="checkbox"/>	Num_Mic5 <input type="checkbox"/>
Test_dir5 <input type="checkbox"/>	Tipo_test5 <input type="checkbox"/> Material5 <input type="checkbox"/>
Test_ind5 <input type="checkbox"/>	

Asperg_Invas5 <input type="checkbox"/>
Data_Result5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Galacto5 <input type="checkbox"/> Valor5 <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mud5 <input type="checkbox"/> Data_mud5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
AnfoB5 <input type="checkbox"/> AnfoLip5 <input type="checkbox"/>
Itraconazol5 <input type="checkbox"/> Fluco5 <input type="checkbox"/>
Casposfugina5 <input type="checkbox"/> Voriconazol 5 <input type="checkbox"/>
Usomedpres5 <input type="checkbox"/> Lib5 <input type="checkbox"/> Subst5 <input type="checkbox"/>
Qual5 <input type="checkbox"/>

Falso_posit5 <input type="checkbox"/>	Num_pos5 <input type="checkbox"/>
Uso_atb5 <input type="checkbox"/>	Ped_Neonat5 <input type="checkbox"/>
Hysto_Penicilium5 <input type="checkbox"/>	Diálise5 <input type="checkbox"/>
Auto-ac5 <input type="checkbox"/>	Bacteremia5 <input type="checkbox"/>
Col_via_aereas5 <input type="checkbox"/>	DPOC5 <input type="checkbox"/>

112. Critério Falso Negativo5? 0. Ausente 1. Presente

112a. Num_neg5?

112b. Quais? Exp_ATF5 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Baixa_freq_test5 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Baixa_Sev_Doença5 1.Sim 0.Não 2.Ignorado

Falso_neg5 Qto_neg5
Exp_ATF5 Baixa_freq_teste5

Baixa_Sev_Doença5

113. Data de solicitação6:

114. Novo fator6? 1. Presente 0. Ausente

115. Qual_fat6? _____

Data_solic6
Novo_fat6 Qual_fat6

116. Aspergilose Invasiva6 1. Provada 2. Provável 3.Possível

117. Data do resultado6:

118. Antígeno galactomanana6. 1. Positivo 0. Negativo

118a. Valor6:

119. Mudança Conduta Terapêutica6. 1.Sim 0.Não

119a. Data_mud6:

119b. Qual? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____

2. Início _____

120. Usou medicamento prescrito6? 1.Sim 0.Não

121. Foi liberado mais tarde6? 1.Sim 0.Não

122. Substituído por outro6? 1.Sim 0.Não

122a. Qual6?

Asperg_Invas6
Data_Result6
Galacto6 Valor6
Mud6 Data_mud6
AnfoB6 AnfoLip6
Itraconazol6 Fluco6
Caspofugina6 Voriconazol6
Usoumedpres6 Lib6 Subst6 Qual6

123. Outro critério Falso Positivo6? 0. Ausente 1. Presente

123a. Qual_posit6? _____

124. Outro critério Falso Negativo6? 0. Ausente 1. Presente

124a. Qual_neg6? _____

Outro_falso_pos6 Qual_posit6
Outro_falso_neg6 Qual_neg6

125. Modificação da conduta terapêutica independente da realização do teste galactomananaI. 1.Sim 0.Não

125a. Data_modI: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

125b. Qual? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____
2. Início _____

126. Usou medicamento prescritoI? 1.Sim 0.Não

127. Foi liberado mais tardeI? 1.Sim 0.Não

128. Substituído por outroI? 1.Sim 0.Não

128a. Quali? |_|

129. Modificação da conduta terapêutica independente da realização do teste galactomananaII. 1.Sim 0.Não

129a. Data_modII: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

129b. Qual? 1. Suspenso _____ 3. Mantido _____
2. Início _____

130. Usou medicamento prescritoII? 1.Sim 0.Não

131. Foi liberado mais tardeII? 1.Sim 0.Não

132. Substituído por outroII? 1.Sim 0.Não

132a. QualiI? |_|

133. Topografia da infecção

- | | |
|-----------------|--------------------------------------|
| 1. SNC | 6. Cateter |
| 2. Pulmonar | 7. Seios da face |
| 3. TU | Outro _____ |
| 4. Ginecológico | 99. Ignorado |
| 5. Pele | 88. Não se aplica (não fez infecção) |

134. Doenças associadas:

1. _____
2. _____
3. _____

135. Característica da infecção:

1. Microbiologicamente documentada
2. Clinicamente documentada
3. FUO (*fever unknown origin*)

Modif_tardiaI _ Data_modI _ _ / _ _ / _ _ _ _ AnfoBI _ AnfoLipI _ ItraconazolI _ FlucoI _ CaspofuginaI _ VoriconazolI _ UsoumedpresI _ LibI _ SubstI _ Quali _
--

Modif_tardiaII _ Data_modII _ _ / _ _ / _ _ _ _ AnfoBII _ AnfoLipII _ ItraconazolII _ FlucoII _ CaspofuginaII _ VoriconazolII _ UsoumedpresII _ LibII _ SubstII _ QualiII _

Topografia_inf _

Assoc1 _ _ Assoc4 _ _ Assoc2 _ _ Assoc5 _ _ Assoc3 _ _ Assoc6 _ _
--

Carac_infec _
