

Artigo Original

Prevalência de aspergilose broncopulmonar alérgica em pacientes com fibrose cística na Bahia, Brasil*

Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in the state of Bahia, Brazil

Ana Cláudia Costa Carneiro¹, Antônio Carlos Moreira Lemos², Sérgio Marcos Arruda³, Maria Angélica Pinheiro Santos Santana⁴

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) em pacientes com fibrose cística acompanhados em um centro de referência da Bahia. **Métodos:** Estudo transversal, com coleta prospectiva de dados, realizado no Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia do Hospital Especializado Octavio Mangabeira. Foram incluídos no estudo 74 pacientes que tinham diagnóstico de fibrose cística, com idade acima de 6 anos e tratados entre 9 de dezembro de 2003 e 7 de março de 2005. Foram analisadas as seguintes variáveis: gênero, idade, capacidade vital forçada, volume expiratório forçado no primeiro segundo, resposta a prova farmacodinâmica, achados em radiografia torácica e de seios de face, presença de sibilância, culturas para *Aspergillus* spp., imunoglobulina E (IgE) total, IgE específica para *Aspergillus fumigatus* e teste cutâneo de leitura imediata para aspergilina. **Resultados:** Dos 74 pacientes, 2 foram diagnosticados com ABPA. Níveis de IgE total > 1.000 UI/mL foram observados em 17 pacientes (23%), teste cutâneo de leitura imediata para *A. fumigatus* positivos em 19 (25,7%) e sibilância em 60 (81,1%). **Conclusões:** A taxa de prevalência de ABPA foi de 2,7%. As altas taxas de IgE total, de teste cutâneo imediato para *A. fumigatus* positivos e de sibilância sugerem que estes pacientes devam ser acompanhados cuidadosamente por haver a possibilidade do desenvolvimento de ABPA.

Descritores: Fibrose cística; Aspergilose broncopulmonar alérgica; Imunoglobulina E/uso diagnóstico; Hipersensibilidade imediata/diagnóstico; Gliotoxina.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in patients with cystic fibrosis treated at a referral center in the state of Bahia, Brazil. **Methods:** A cross-sectional study, with prospective data collection, carried out at the Cystic Fibrosis Referral Center of Bahia of the Octavio Mangabeira Specialized Hospital. We evaluated 74 patients diagnosed with cystic fibrosis, older than six years of age, treated between December 9, 2003 and March 7, 2005. We analyzed the following variables: gender, age, forced vital capacity, forced expiratory volume in one second, pharmacodynamic response, chest X-ray findings, facial sinus X-ray findings, wheezing, cultures for *Aspergillus* spp., total immunoglobulin E (IgE), specific IgE for *Aspergillus fumigatus* and immediate skin test reactivity to *A. fumigatus* antigen. **Results:** Of the 74 patients, 2 were diagnosed with ABPA. We found total IgE levels > 1,000 IU/mL in 17 (23%), positive immediate skin reactivity to *A. fumigatus* antigen in 19 (25.7%) and wheezing in 60 (81.1%). **Conclusions:** The prevalence of ABPA was 2.7%. The high levels of total IgE, high incidence of wheezing and high rate of immediate skin test reactivity to *A. fumigatus* antigen suggest that these patients should be carefully monitored due to their propensity to develop ABPA.

Keywords: Cystic fibrosis; Aspergillosis, allergic bronchopulmonary; Immunoglobulin E/diagnostic use; Hypersensitivity, immediate/diagnosis; Gliotoxin.

* Trabalho realizado no Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia do Hospital Especializado Octavio Mangabeira da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia – HEOM/SESAB – Salvador (BA) Brasil.

1. Médica Assistente do paciente adulto com fibrose cística do Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia do Hospital Especializado Octavio Mangabeira da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia – HEOM/SESAB – Salvador (BA) Brasil.

2. Chefe do Serviço de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – FAMED/UFBA – Salvador (BA) Brasil.

3. Pesquisador da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Salvador (BA) Brasil.

4. Médica Coordenadora do Serviço de Fibrose Cística do Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia do Hospital Especializado Octavio Mangabeira da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia – HEOM/SESAB – Salvador (BA) Brasil

Endereço para correspondência: Ana Cláudia Costa Carneiro. Residencial Itapuã, Rua Pajuçara, 262, Alphaville I, CEP 41701-010, Salvador, BA, Brasil.

Tel 55 71 3350-6132. E-mail: anaclaudiaccarneiro@hotmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 12/11/2007. Aprovado, após revisão, em 2/4/2008.

Introdução

A fibrose cística (FC) é a doença genética, autossômica recessiva, mais comum na população branca e com uma apresentação fenotípica de grande variabilidade. A apresentação clínica da FC depende da mutação genética, da carga genética individual e de fatores ambientais. A doença pulmonar é caracterizada por um quadro de supuração broncopulmonar causada por patógenos típicos de FC, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia*. Os dois últimos são de difícil erradicação.⁽¹⁾

A morbidade e mortalidade da doença estão correlacionadas com as complicações pulmonares decorrentes da evolução da doença.^(2,3) A presença de fungos, como *Aspergillus* spp., pode ser fator de agravamento. Esse pode causar doenças com diferentes manifestações clínicas nos seres humanos, sendo descritas a aspergilose pulmonar invasiva, aspergiloma e formas diferentes de hipersensibilidade.^(4,5) A pneumonia devido a *Aspergillus* spp. e a aspergilose invasiva ocorrem principalmente nos pacientes com imunossupressão ou defeitos da resposta imunidade celular e da fagocitose.⁽⁶⁻⁸⁾ Os portadores de mutação da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC possuem maior suscetibilidade para desenvolver aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), sugerindo que as moléculas HLA-DR, DR2, DR5, e possivelmente DR4 ou DR7 contribuem para a suscetibilidade.⁽²⁾

Há uma grande variabilidade dos parâmetros diagnósticos de aspergilose em pacientes com FC, em especial na sua forma de apresentação mais comum, ABPA. A presença de positividade de alguns destes parâmetros ocorre em pacientes com FC, mas sem significar associação desta doença com ABPA, dificultando o diagnóstico.⁽²⁾ Na literatura são descritas as dificuldades para estabelecer esta associação, tanto pela não-uniformidade de padronização de diagnóstico, como pelo número elevado de critérios a serem avaliados.⁽³⁾

A forma mais encontrada na FC é a ABPA, na qual a agressão tecidual é decorrente da reação imune de hipersensibilidade tipo III do hospedeiro.^(9,10) Essa doença é caracterizada por uma variedade de respostas clínicas e imunológicas aos antígenos de *A. fumigatus*, provocando uma inflamação alérgica mediada por IgE e agravando a obstrução brônquica.

A liberação contínua dos antígenos e alérgenos de *A. fumigatus* induz a ativação da resposta imune Th2 humoral,^(5-7,11-13) com produção muito elevada de anticorpo IgE total e IgE específica para *A. fumigatus*, além de adicionalmente ocorrer aumento da resposta Th1 celular, com formação de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina A (IgA) contra o antígeno de *A. fumigatus*.^(9,14-16)

O uso de antibióticos é fator predisponente para ABPA nos pacientes com FC.⁽⁵⁾ A prevalência de *A. fumigatus* em pacientes com FC é maior em pacientes que receberam antibioticoterapia profilática (oral, inalatória ou ambas).⁽¹⁷⁾ O uso de tobramicina inalatória pode contribuir para um aumento da taxa de isolamento de *A. fumigatus*,⁽¹⁸⁾ o mesmo não ocorrendo com o uso da colistina inalatória.⁽⁵⁾

Tem sido sugerido a atopia (definida como IgE > 1.000 UI/mL) como um fator de risco importante para o desenvolvimento de ABPA. Entre os pacientes atópicos e não-atópicos, a IgE total \geq 1.000 UI/mL ocorre em 22% e 2% dos casos, respectivamente.⁽⁵⁾

Os critérios diagnósticos para ABPA são divididos em maiores—resposta cutânea imediata ao antígeno de *A. fumigatus*, sorologia positiva para *A. fumigatus*, elevação sérica da IgE total, episódios de obstrução brônquica, eosinofilia no sangue periférico, história de infiltrado pulmonar e elevação de IgE/IgG específicas para *A. fumigatus*—e menores—presença de *A. fumigatus* no exame direto do escarro ou em cultura, história de expectoração de moldes brônquicos, teste cutâneo de leitura tardia (tipo reação de Arthus) para *Aspergillus* spp.⁽¹⁹⁾

Com o objetivo de avaliar a prevalência de ABPA em pacientes de um centro de FC no estado da Bahia, foi realizado o presente estudo.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, com coleta prospectiva de dados, realizado em uma amostra de 74 pacientes com diagnóstico de FC e idade igual ou superior a seis anos, avaliados entre 9 de dezembro de 2003 e 7 de março de 2005, provenientes do Centro de Referência em Fibrose Cística da Bahia – Hospital Especializado Octávio Mangabeira. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação para o Desenvolvimento da Ciência/Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública, sendo iniciado após a assinatura do consentimento informado pelos pacientes maiores de 18 anos ou

pelos responsáveis daqueles com idade inferior a 18 anos.

Foram preenchidas as fichas clínicas de todos os pacientes, e foi repetido o teste de suor por duas vezes. Foram realizados exame radiológico de tórax, em incidência pósterio-anterior e perfil, e de seios de face (analisadas por um radiologista e, posteriormente, por um pneumologista); espirometria com prova farmacodinâmica; hemograma; oximetria digital; exames diretos e cultivos de escarro para fungos, bactérias piogênicas e micobactérias; dosagens de IgE total, IgE específica para *A. fumigatus* e teste cutâneo de reação imediata para *A. fumigatus* (aspergilina).

Neste estudo, foram utilizados para diagnóstico de ABPA os critérios adaptados para o diagnóstico de ABPA em FC,^(3,5,19,20) com a presença de pelo menos dois dos três critérios seguintes: resposta cutânea imediata ao antígeno de *A. fumigatus*, sorologia positiva para *A. fumigatus* e elevação de IgE total sérica acima de 1.000 UI/mL; e pelo menos dois dos seguintes critérios: broncoconstrição, eosinofilia periférica acima de 1.000 eosinófilos/ μ L, história de infiltrados pulmonares, elevação sérica de IgE/IgG específica para *A. fumigatus*, presença de *Aspergillus* spp. no exame direto do escarro ou cultura e resposta a corticosteróides.

Nosso estudo foi precedido por um estudo piloto onde se avaliou as precipitinas no soro de 24 pacientes com FC. Este teste foi realizado em laboratório fora do nosso serviço, e todos os resultados foram negativos. Por se tratar de exame de difícil interpretação e de grande variação interlaboratorial, nós não utilizamos a análise da presença de precipitinas para *A. fumigatus* para estabelecer diagnóstico de ABPA na nossa população.

Portanto, nós utilizamos dois dos critérios maiores propostos para diagnóstico, tendo sido pesquisados os níveis séricos de IgE total e o teste cutâneo de leitura imediata.

A análise estatística foi basicamente descritiva, realizada através do programa SPSS, versão 9.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). As variáveis categóricas e quantitativas foram descritas através de proporções e médias \pm dp, respectivamente. Foram utilizados os testes qui-quadrado e t de Student.

Resultados

Foram avaliados 74 pacientes com diagnóstico de FC. Destes, 41 (55,4%) eram do gênero mascu-

lino. A média de idade \pm dp foi $25,6 \pm 20,2$ anos e mediana de 18,5 anos. Do total de pacientes, 29 (39,2%) eram brancos e 45 (60,8%) eram afro-descendentes (Tabela 1).

O início dos sintomas de FC antes dos 2 anos de idade ocorreu em 42 pacientes (56,8%) e, após os 16 anos, em 14 (18,9%). A sintomatologia que motivou a suspeita diagnóstica de FC foi predominantemente respiratória.

A avaliação do estado nutricional por índice de massa corpórea mostrou um perfil nutricional com valores médios \pm dp de $18,8 \pm 4,5$ kg/m².

O perfil microbiológico evidenciou colonização por *P. aeruginosa* em 15 (20,3%), *S. aureus* em 17 (22,9%), *Klebsiella pneumoniae* em 5 (6,7%), *H. influenza* 1 (1,3%), flora saprófita em 12 (16,2%), *S. aureus* e *P. aeruginosa* em 4 (5,4%), e *S. aureus* e *K. pneumoniae* em 4 (5,4%). A presença de *S. aureus* resistente a metacilina foi verificada em 10 pacientes (40%) e de *P. aeruginosa* multirresistente em 6 (31,5%).

O uso de antibiótico foi necessário em 87,7% dos pacientes nos últimos 12 meses e em 59,5% nos últimos 3 meses. Desses, 12,7% haviam sido internados no último ano pelo menos duas vezes. Nesta população, 58 pacientes (78,4%) faziam uso de dornase alfa e 28 pacientes (37,9%) de enzimas pancreáticas.

A avaliação do estudo radiológico dos seios de face evidenciou exame normal em 13 pacientes (17%), sinusite em 60 (80%) e sinusite associada a pólipos em 3 (4%).

Em 68 pacientes (92%), foram observadas alterações na radiografia de tórax, sendo os seguintes padrões encontrados: hiperinsuflação em 27 (36,5%); espessamento de parede brônquica em

Tabela 1 - Características demográficas de pacientes com fibrose cística acompanhados em um centro de referência no estado da Bahia (n = 74).

Características	
Idade (anos), média \pm dp	25,6 \pm 20,2
Idade (anos), mediana (variação)	18,5 (6-79)
Gênero, n (%)	
Masculino	41 (55,41)
Feminino	33 (44,59)
Cor, n (%)	
Mulato	41 (55,41)
Branco	29 (39,19)
Negro	4 (5,41)

65 (87,8%); bronquiectasias em 48 (64,9%); consolidação em 20 (27%); e atelectasias em 19 (25,7%). Estas alterações foram encontradas de forma isolada ou associadas.

Foram investigadas queixas clínicas indicativas de hiper-reatividade brônquica, como a presença de sibilos durante o acompanhamento, presente em 60 pacientes (81,1%). Através da espirometria, a função pulmonar foi avaliada, com 47 pacientes (63,5%) apresentando distúrbio ventilatório obstrutivo, com média de percentual de VEF₁ de 67,8 ± 26,8%, variando de grau leve a grave, e a resposta imediata ao broncodilatador foi positiva em 24 dos pacientes (32,4%).

Dos 74 pacientes, 23% apresentaram IgE > 1.000 UI/mL, 25,7% positividade no teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para *A. fumigatus* e 28,4% com eosinofilia.

A Tabela 2 mostra a comparação de uma série de variáveis nos pacientes com IgE > 1.000 UI/mL e < 1.000 UI/mL, demonstrando que apenas a idade mais jovem foi significativa.

As culturas de *Aspergillus* spp. foram positivas em 3 pacientes (4,1%), todos sem ABPA.

A Tabela 3 mostra a análise dos 4 casos com critérios para diagnóstico de ABPA.

Em 2, havia dois critérios maiores e dois critérios menores positivos; em outros 2, havia dois critérios maiores e um menor. Assim, a prevalência de ABPA foi de 2,7% (2 casos)—se formos mais rígidos na avaliação—ou 5,7% (4 casos)—se utilizarmos dois critérios maiores e um critério menor para diagnóstico.

Discussão

A associação entre ABPA e FC é uma complicação bem reconhecida, mas com dados de prevalência muito variáveis nos diversos estudos. É possivelmente subdiagnosticada como a própria doença subjacente.^(3,20) Na prática, ela é suspeitada no paciente com FC quando há uma deterioração clínica aguda ou subaguda, não atribuída a outra etiologia, ou quando há falha na tentativa de reverter o infiltrado pulmonar com o tratamento antimicrobiano para a bactéria isolada em cultura.^(21,22) Pode ocorrer em pacientes com vários graus de gravidade de apresentação de FC, incluindo aqueles com a

Tabela 2 – Características demográficas, clínicas, laboratoriais e espirométricas de acordo com o nível da imunoglobulina E total sérica.

Características	Nível sérico de IgE		Total	p
	≥ 1.000 UI/mL	< 1.000 UI/mL		
Idade de diagnóstico (anos), média ± dp (variação)	10,6 ± 16 (11-69)	25,3 ± 21 (61-78)	21,9 ± 21 (31-78)	0,011*
Sibilância, n/total (%)	12/17 (70,6)	48/57 (84,2)	60/74 (81,1)	0,208
Nº de internações por ano, média ± dp (variação)	1,0 ± 1,270 (0-5,0)	0,67 ± 1,210 (0-5,0)	0,7 ± 1,20 (0-5,0)	0,087
Uso de antibióticos, n/total (%)	16/17 (94,1)	49/57 (86,0)	65/74 (87,8)	0,367
VEF ₁ %, média ± dp (variação)	69,7 ± 21,235 (0-115,0)	67,3 ± 28,420 (0-120,0)	67,8 ± 26,820 (0-120,0)	0,832
Resposta ao broncodilatador, média ± dp (variação)	8,7 ± 8,8 0 (0-28,0)	4,8 ± 4,6 0 (0-25,0)	5,6 ± 6,00 (0-28,0)	1,120
Aspergilina, n/total (%)	4/17 (23,5)	15/57 (26,3)	19/74 (25,7)	0,817
IgE específica para <i>Aspergillus fumigatus</i> , n/total (%)	1/17 (5,9)	1/57 (1,8)	2/74 (2,7)	0,159
Cultura para micobactéria (tuberculose), n/total (%)	1/17 (5,9)	1/57 (1,8)	2/74 (2,7)	0,729
Cultura para micobactéria (atípica), n/total (%)	0/17 (0,0)	2/57 (3,5)	2/74 (2,7)	0,729
Cultura para fungos (<i>Aspergillus</i> sp.), n/total (%)	0/15 (0,0)	3/54 (5,6)	3/69 (4,3)	0,351
Cultura para piogênicos, n/total (%)	3/15 (20,0)	16/54 (29,6)	19/69 (27,5)	0,460

IgE: imunoglobulina E; e VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo. *Estatisticamente significativa.

Tabela 3 – Análise dos quatro casos em que dois critérios maiores e pelo menos um critério menor para aspergilose broncopulmonar alérgica estiveram presentes.

Casos	Sibilos	Eosinofilia	Aspergilina	IgE total	IgE específica para <i>Aspergillus fumigatus</i>	CVF%	VEF ₁ %	Resposta a broncodilatador
ABPA-t	sim	não	sim	2.000	sim	74	75	sim
ABPA-t	sim	sim	sim	1.371	não	100	100	não
ABPA-a	sim	não	sim	2.000	não	34	38	sim
ABPA-a	sim	não	sim	1.157	não	89	84	não

ABPA-t: aspergilose broncopulmonar alérgica típica (dois critérios maiores e dois critérios menores); ABPA-a: ABPA atípica (dois critérios maiores e um menor); IgE: imunoglobulina E; CVF: capacidade vital forçada; e VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

forma branda da doença. No entanto, há relatos da associação da presença de ABPA com estados nutricionais e função pulmonar mais comprometidos.⁽⁴⁾ No nosso estudo, por se tratar de amostra pequena e com baixa prevalência de ABPA, não pudemos tirar conclusões quanto à gravidade da doença, mas ambos os pacientes apresentavam estado nutricional comprometido, com índice de massa corpórea igual a 16. Um paciente apresentava leve insuficiência ventilatória obstrutiva, com prova farmacodinâmica positiva, e o outro apresentou espirometria normal no momento do exame, mas foi observada sibilância.

Na literatura, há um grande número de variações de associação de critérios para diagnóstico. Os critérios propostos pelo *Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis*, estudo da prevalência de ABPA, realizado nos Estados Unidos e Canadá, indicam ser necessários dois dos três critérios seguintes: reatividade cutânea imediata ao *A. fumigatus*; anticorpos (precipitinas) ao *A. fumigatus* e IgE total >1.000 UI/mL. Além disso, deve haver ao menos dois dos seguintes critérios: broncoconstrição; eosinofilia periférica > 1.000 eosinófilos/ μ L; história de infiltrados pulmonares; IgE ou IgG específica para *A. fumigatus*; presença do *A. fumigatus* no escarro ao exame direto ou cultura; e resposta a corticosteróides.^(19,23)

No *European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* (ERCF), quatro critérios diagnósticos eram necessários: reação cutânea imediata ao *A. fumigatus*, nível de IgE total > 1.000 UI/mL, anticorpos (precipitinas) ao *A. fumigatus* e suspeita clínica baseada na presença de ao menos um destes: broncoespasmo, asma reversível, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica (>1.000 eosinófilos/ μ L), presença de *A. fumigatus* no escarro ao exame direto ou cultura, ou resposta a corticosteróides.⁽²⁴⁾

O diagnóstico de ABPA em FC é difícil e pode ser retardado porque muitos dos critérios diagnósticos

se sobrepõem com manifestações comuns da FC. A atopia e uma variedade de respostas imunes desencadeadas aos antígenos do *A. fumigatus*, em fase muito precoce da vida do portador de FC também complicam a interpretação de vários parâmetros sorológicos para diagnóstico de ABPA.⁽²³⁾ Em nosso estudo, pudemos observar elevado índice de atopia com IgE total \geq 1.000 em 23% dos pacientes, eosinofilia em 28,4% e sibilância em 81,1%.

Em um estudo de 1984, concluiu-se que testes cutâneos para antígenos de *Aspergillus* sp., IgE total e anticorpos IgG para *A. fumigatus* eram os melhores testes de *screening* para ABPA em FC. Nesse estudo, anticorpos (precipitinas) foram encontrados em mais de 50% dos pacientes com FC, mas sem ABPA.⁽²⁵⁾ No nosso estudo piloto, nenhum teste sorológico foi positivo.

Em um estudo longitudinal com 118 pacientes com FC, reportou-se que 42% dos pacientes sem ABPA tinham resultado positivo para o teste cutâneo para *A. fumigatus*, 42% apresentaram anticorpos (precipitinas) positivos, 54% apresentaram IgE positiva para *A. fumigatus* e 23% tinham níveis de IgE > 500 UI/mL. De acordo com estes estudos, os melhores testes de seleção permanecem sendo o teste cutâneo para *A. fumigatus* (aspergilina), a medida de IgE sérica total e anticorpos (precipitinas) para *A. fumigatus*.⁽²⁶⁾ Nossos achados são superponíveis, com valores de IgE total \geq 1.000 em 23% dos casos e teste cutâneo de resposta imediata para *A. fumigatus* em 25% (Tabela 2).

Em um estudo,⁽²²⁾ demonstrou-se uma discordância entre os resultados da dosagem sérica de precipitinas testadas no laboratório do seu serviço—todas as amostras com resultados negativos—mas que ao serem repetidas em outro laboratório apresentaram resultados positivos em 8 das 11 amostras testadas. Esta discrepância foi atribuída pelo autor como decorrente ao uso de antígenos de *A. fumigatus*

mais potentes e/ou a maior destreza por parte dos realizadores dos exames no segundo laboratório.

Outro problema relacionado com a dosagem de precipitinas é a flutuação dos níveis, resultante de características próprias da ABPA, que apresenta remissões e exacerbações. Como no nosso estudo piloto nenhum teste sorológico foi positivo, optamos pela não realização da dosagem de precipitinas no soro para diagnóstico de ABPA.

Em uma série de 14.210 pacientes com FC acima de 4 anos de idade, estudados entre 1993 e 1996, encontrou-se prevalência de ABPA de 2% na América do Norte, com variação regional de 0,9% no sudoeste a 4% no oeste.⁽¹⁹⁾

No levantamento ERCF, que compreendeu 12.447 pacientes com FC e envolveu 224 centros de referência em FC de nove países, foi demonstrada uma prevalência de ABPA de 7,8%, variando de 2,1% na Suécia a 13,6% na Bélgica.⁽²⁴⁾ A prevalência foi de 10% nos pacientes com idade superior a seis anos, sendo irrelevante nos menores desta idade. Não foi observada diferença entre os gêneros. A ABPA foi associada com taxas altas de colonização microbiana (*P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*), pneumotórax, hemoptise, maior taxa de declínio de VEF₁ e pior estado nutricional.

Em um estudo realizado em 58 centros no Reino Unido, evidenciou-se que não havia padronização no diagnóstico e tratamento de ABPA em 45 centros. Entre os critérios que deveriam estar presentes, IgE específico para *A. fumigatus* foi referido em 54% dos centros, dispnéia e tosse em 46% e níveis de IgE total > 1.000 ng/mL em 45%.⁽¹¹⁾

Em um estudo italiano com 3.089 pacientes com FC, a prevalência de ABPA foi de 6,2%, com maior concentração em adolescentes e adultos jovens. Além disso, houve uma sensibilidade maior para os seguintes testes diagnósticos: dosagem de IgE total (84,5%), IgE específica anti *A. fumigatus* (81,6%) e *skin prick test* (68,3%), concluindo-se também que, na ausência de sintomas e de um padrão ouro para diagnóstico, a sorologia positiva e/ou o teste cutâneo positivo não são evidências suficientes de ABPA.⁽²⁷⁾

Nosso estudo apresentou uma prevalência semelhante à encontrada na Suécia (2,1%) e da média da América do Norte de (2%). Não foi possível estabelecer no nosso estudo uma correlação entre faixa etária, sexo e perfil de colonização microbiana, mas deve ser considerado que todos os estudos acima descritos foram realizados com levantamentos

multicêntricos, com maior tamanho de amostra, enquanto o nosso levantamento é de um centro isolado, o único de referência na Bahia.

Em relação aos exames considerados indicadores de ABPA, foi possível observar na nossa população que alguns podem estar alterados em pacientes com FC sem ABPA. Assim, observamos que o teste cutâneo de leitura imediata para o *A. fumigatus* foi positivo em 17 pacientes (23%) sem aspergilose, inferior ao que foi observado na literatura, de até 42%.⁽⁶⁾ No que se refere à IgE, quando consideramos o valor de corte ≥ 1.000 UI/mL, esse foi encontrado em 15 (20,3%) dos nossos pacientes; se considerarmos o valor ≥ 500 UI/mL, o percentual de pacientes sem aspergilose com teste positivo sobe para 27,1%. Dados na literatura indicam que 23% dos pacientes sem ABPA apresentam níveis de IgE > 500 UI/mL.⁽⁶⁾

A cultura para fungos com evidência de crescimento para *Aspergillus* spp. foi encontrada em 3 (4,1%) dos nossos pacientes; destes, nenhum preencheu os critérios para diagnóstico de aspergilose. Nossos achados confirmam a impressão geral da literatura que relata que a cultura positiva tem um papel de suporte, mas não de diagnóstico, pois *A. fumigatus* é frequentemente isolado nas vias aéreas inferiores de pacientes com CF, mas as consequências clínicas de sua presença são incertas.⁽²⁸⁾ A presença de *A. fumigatus* em cultura foi relacionada, por alguns autores, com um aumento de risco de doença pulmonar mais avançada se associada a dois indicadores de atopia (IgE total e eosinofilia), mas não se estabeleceu associação entre as variáveis.⁽²⁹⁾

A colonização pelo *Aspergillus* spp. leva à estimulação crônica antigênica através da mucosa respiratória, já comprometida pela doença de base, podendo provocar a sensibilização subsequente no hospedeiro susceptível, ou seja, atópico.⁽²²⁾ Pacientes com ABPA são atópicos, como visto em uma série na qual 13 dos portadores de ABPA tinham história prévia de rinite alérgica, asma ou ambos.⁽²²⁾ Nossos dados evidenciam elevados níveis de IgE e de aspergilina imediata, o que torna nossa população, em especial aqueles com a presença de colonização fúngica, mais susceptíveis a desenvolver ABPA em algum período da vida. No entanto, estas associações não estão bem estabelecidas na literatura, sendo consenso a sugestão de observar com mais atenção estes pacientes.

A prevalência de ABPA nos pacientes do Centro de Referência para FC da Bahia é baixa (2,7%). Um

elevado número de pacientes com FC (23%) apresenta níveis elevados de IgE sérica (acima de 1.000 UI/mL) e aspergílica imediata positiva (25.7%). Este registro, como indica a literatura,^(5,6) é um importante marcador de risco para o desenvolvimento de ABPA, devendo estes pacientes ser monitorados para um possível aparecimento da doença.

Agradecimentos

Ao Dr. Daniel Adans Wenzinger, à Dra. Mariana Andrade Carvalho e ao acadêmico de Medicina Hugo Costa Carneiro a participação atenciosa na coleta de dados. À Dra. Eliana Mattos a participação na análise dos dados. À Associação Baiana de Apoio ao Controle da Tuberculose/Núcleo de Pesquisa em Pneumologia (ABACONTT/NUPEP) e ao corpo clínico do Hospital Especializado Octavio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia.

Referências

- Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*. 1998;19(3):423-41, v. Review.
- Hutcheson PS, Rejent AJ, Slavin RG. Variability in parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(3 Pt 1):390-4.
- Hiller EJ. Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1990;65(4):397-8.
- Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002;121(6):1988-99.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37(Suppl 3):S225-64. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2004;38(1):158.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):696-709.
- Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(2):310-50.
- Tomee JF, Kauffman HF. Putative virulence factors of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(4):476-84.
- Knutsen AP, Slavin RG. In vitro T cell responses in patients with cystic fibrosis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med*. 1989;113(4):428-35.
- Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax*. 1952;7(4):317-33.
- Cunningham S, Madge SL, Dinwiddie R. Survey of criteria used to diagnose allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):89.
- Rosenstein BJ, Eney RD, Newball HH. Cystic fibrosis presenting as allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Md State Med J*. 1982;31(10):48-9.
- Kastelik JA, Aziz I, Redington AE, Morice AH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2001;17(1):156.
- Knutsen AP, Chauhan B, Slavin RG. Cell-Mediated Immunity in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18(3):575-600.
- Patterson R, Greenberger PA, Harris KE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2000;118(1):7-8.
- Zeaske R, Bruns WT, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Liotta JL, et al. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(1):73-7.
- Bargon J, Dauletbaev N, Kohler B, Wolf M, Posselt HG, Wagner TO. Prophylactic antibiotic therapy is associated with an increased prevalence of *Aspergillus* colonization in adult cystic fibrosis patients. *Respir Med*. 1999;93(11):835-8.
- Burns JL, Van Dalen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM, et al. Effect of chronic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 1999;179(5):1190-6.
- Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest*. 1999;116(3):639-46.
- Carswell F, Hamilton A. Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1990;65(11):1288.
- Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, Pittman S, Salinas-Madrigal L, Tsai CC, et al. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(4):718-25.
- Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1994;105(1):32-6.
- Brueton MJ, Ormerod LP, Shah KJ, Anderson CM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood. *Arch Dis Child*. 1980;55(5):348-53.
- Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J*. 2000;16(3):464-71.
- Laufer P, Fink JN, Bruns WT, Unger GF, Kalbfleisch JH, Greenberger PA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73(1 Pt 1):44-8.
- Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1996;110(2):363-6.
- Taccetti G, Procopio E, Marianelli L, Campana S; Italian Group for Cystic Fibrosis Microbiology. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Italian cystic fibrosis patients: prevalence and percentage of positive tests in the employed diagnostic criteria. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(9):837-42.
- Schönheyder H, Jensen T, Højby N, Andersen P, Koch C. Frequency of *Aspergillus fumigatus* isolates and antibodies to aspergillus antigens in cystic fibrosis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [B]*. 1985;93(2):105-12.
- Milla CE, Wielinski CL, Regelman WE. Clinical significance of the recovery of *Aspergillus* species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(1):6-10.