



## Omalizumabe como terapia adicional no tratamento da aspergilose broncopulmonar alérgica em asmáticos

Fernanda Sales da Cunha<sup>1,a</sup>, Solange Oliveira Rodrigues Valle<sup>1,b</sup>,  
José Elabras Filho<sup>1,c</sup>, Sérgio Duarte Dortas Júnior<sup>1,2,d</sup>, Alfeu Tavares França<sup>1,e</sup>

### AO EDITOR,

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é caracterizada por uma reação de hipersensibilidade pulmonar ao fungo do gênero *Aspergillus*. Acomete principalmente pacientes asmáticos atópicos imunocompetentes ou aqueles com fibrose cística.<sup>(1)</sup> O *A. fumigatus* é o agente etiológico mais comum envolvido nessa enfermidade. A prevalência da ABPA em asmáticos varia de 1,0% a 3,5%, sendo que, em asmáticos corticodependentes, essa aumenta para 7-28%. No nosso serviço, essa prevalência é de 19%.<sup>(2)</sup>

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado, aprovado no Brasil para o tratamento da asma de difícil controle de etiologia alérgica e de urticária crônica espontânea refratária. Também está sendo utilizado "fora de bula" em outras doenças, nas quais a IgE tem relevante papel fisiopatológico, como ABPA e anafilaxia.

O omalizumabe na ABPA parece ser capaz de reduzir o número de exacerbações e hospitalizações, assim como a necessidade de uso de corticoide sistêmico (CS) e inalatório, levando à melhora da qualidade de vida.<sup>(3,4)</sup> No entanto, ainda existem poucos estudos sobre o uso desse anticorpo monoclonal em pacientes asmáticos com ABPA, sem fibrose cística.<sup>(3,5,6)</sup> As controvérsias quanto ao papel do omalizumabe em pacientes com ABPA motivaram-nos a descrever o presente caso.

Mulher com 53 anos de idade, asmática desde a infância, foi admitida no Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, em 1994. Estava em tratamento com budesonida 800 µg/dia e formoterol 24 µg/dia, sem controle dos sintomas. Fazia cursos frequentes de CS e antibioticoterapia devido a exacerbações e infecções bacterianas respiratórias, respectivamente.

Os exames laboratoriais evidenciavam IgE total = 780 UI/ml (valor de referência: < 100); eosinofilia periférica de 5% (305 células/mm<sup>3</sup>; valor de referência: 100-300) e precipitinas para *A. fumigatus* positivas. O teste de puntura evidenciou pápula de 4 mm para *A. fumigatus*, com controles positivo e negativo de 8 mm e 2 mm, respectivamente. O teste intradérmico para *A. fumigatus* foi de 8 mm.

A radiografia de tórax evidenciou infiltrados bibasais em "linha de trem". A TCAR de tórax sem contraste mostrava hiperinsuflação pulmonar difusa, espessamento peribrônquico e pleural, sem sinais de bronquiectasia. A espirometria evidenciava padrão ventilatório obstrutivo

moderado com redução da CVF, prova broncodilatadora positiva, mas sem normalização da CVF.

Em 1996, a paciente apresentava asma de difícil controle com teste cutâneo positivo para *A. fumigatus*, IgE total elevada, precipitinas positivas para *A. fumigatus* e ausência de bronquiectasia, sendo diagnosticada com asma alérgica associada a ABPA sorológica.

Durante 18 anos, fazia uso contínuo de CS (média, 40 mg/dia). As tentativas de redução do CS para dose ≤ 20 mg/dia foram frustradas. Evoluiu, durante o período, com intercorrências infecciosas, hipertensão arterial, osteoporose e síndrome de Cushing.

Aproximadamente 17 anos após ter sido diagnosticada com ABPA, os exames mostravam IgE total de 450 UI/ml e 5% de eosinófilos (245 células/mm<sup>3</sup>). A espirometria revelou distúrbio ventilatório obstrutivo puro em grau muito acentuado (VEF<sub>1</sub> = 24% do previsto; CVF = 53% do previsto; e relação VEF<sub>1</sub>/CVF = 45%), com prova broncodilatadora negativa. A medida de volumes estáticos mostrava aprisionamento aéreo significativo, que se mantinha após a broncodilação. A TCAR de tórax sem contraste revelou aumento do diâmetro anteroposterior e áreas de aprisionamento aéreo esparsas; espessamento pleural e opacidades reticulares periféricas nos lobos superiores; assim como brônquios ectasiados de paredes espessadas difusamente, associados a nódulos centrolobulares, e preenchimento bronquiolar com padrão em árvore de brotamento, além de opacidades nos lobos inferiores, sugerindo impaction mucoide e ABPA com presença de bronquiectasias (Figura 1).

Em dezembro de 2012, apesar do tratamento, a paciente permanecia no estágio IV (corticodependente) de ABPA. Devido à refratariedade ao tratamento usual, foi associado omalizumabe 300 mg a cada 15 dias. Após o início dessa medicação, a paciente evoluiu com controle da asma e remissão da ABPA (isto é, para estágio II da doença), além da suspensão do CS.

No momento da escrita da presente carta, a paciente está em uso de 300 mg de omalizumabe a cada 15 dias associado a budesonida 800 µg/dia, formoterol 24 µg/dia e beclometasona 500 µg/dia. As idas à emergência cessaram. Houve melhora significativa da qualidade de vida. No entanto, ainda mantêm quadros recorrentes de rinosinusite crônica agudizada.

Observou-se melhora da função pulmonar (VEF<sub>1</sub> e CVF) comparando-se os dados antes (2012) e depois (2014) do uso de omalizumabe (Tabela 1). Porém, a melhora da

1. Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.

2. Coordenação Acadêmica do Internato, Universidade Iguazu, Nova Iguazu (RJ) Brasil.

a. <http://orcid.org/0000-0002-6196-292X>; b. <http://orcid.org/0000-0001-5512-7349>; c. <http://orcid.org/0000-0002-6431-3204>;

d. <http://orcid.org/0000-0003-0188-4656>; e. <http://orcid.org/0000-0002-4407-6926>



**Figura 1.** TCAR de tórax evidenciando aumento do diâmetro anteroposterior, áreas de aprisionamento aéreo esparsas, espessamento pleural e opacidades reticulares periféricas nos lobos superiores. Brônquios ectasiados de paredes espessadas difusamente, associados a nódulos centrolobulares e preenchimento bronquiolar com padrão em árvore de brotamento, além de opacidades nos lobos inferiores, sugerindo impaction mucoide e aspergilose broncopulmonar alérgica com presença de bronquiectasias.

**Tabela 1.** Parâmetros espirométricos.

Ano	1994					2012					2014				
	Pré-BD		Pós-BD		% Var	Pré-BD		Pós-BD		% Var	Pré-BD		Pós-BD		% Var
Parâmetros	n	%P	n	%P		n	%P	n	%P		n	%P	n	%P	
CVF, l	1,64	44,0	2,07	56,0	26,0	1,40	53,4	1,40	53,4	0,0	1,87	72,6	1,92	74,3	2,4
VEF <sub>1</sub> , l	0,73	23,0	1,08	34,0	47,0	0,53	24,0	0,60	27,3	13,6	0,77	35,6	0,80	37,0	4,0
VEF <sub>1</sub> /CVF	0,45	53,0	0,52	61,0	16,0	0,37	45,0	0,40	48,3	7,5	0,41	49,1	0,42	49,8	1,6
FEF <sub>25-75%</sub> l/min	0,34	9,0	0,55	15,0	62,0	0,19	7,5	0,24	9,6	29,0	0,23	9,5	0,27	11,2	18,7

BD: prova broncodilatadora; n: em valor absoluto; %P: em % do previsto; e Var: variação.

função pulmonar é infrequente na literatura. Pérez-de-Llano et al.<sup>(5)</sup> acompanharam 18 pacientes adultos com ABPA (16 asmáticos e 2 com fibrose cística) por uma média de 16 semanas e demonstraram melhora nos sintomas diários de asma e no VEF<sub>1</sub> e redução do uso de CS. Tillie-Leblond et al.<sup>(6)</sup> avaliaram 16 pacientes com asma e ABPA por 12 meses e mostraram redução no número de exacerbações e na dose de CS, sem alterações significativas na função respiratória.

Os níveis de IgE total e de eosinofilia periférica pré-medicação eram de 511 UI/ml e 7% (266 células/mm<sup>3</sup>), respectivamente, sendo que um ano após o início do omalizumabe, reduziram para 477 UI/ml e 2% (108 células/mm<sup>3</sup>).

Os níveis de IgE total apresentaram queda após o início do omalizumabe. Esse dado contradiz a literatura, já que se espera que a IgE total permaneça

elevada durante todo o tratamento devido à formação de imunocomplexos e depuração mais prolongada desses. Entretanto, a ABPA é uma doença com fases de remissão e de exacerbação, o que poderia justificar a variação dos níveis de IgE total.

Os eosinófilos também diminuiram. Eles poderiam inclusive estar subestimados no período pré-tratamento com omalizumabe, pois a paciente fazia uso de CS prolongado, o que torna a sua redução após o início da medicação ainda mais significativa.

A evolução clínica e laboratorial da paciente reforça os benefícios do omalizumabe na ABPA. Ele teve efeito poupador de corticoide e proporcionou melhora dos sintomas e do controle da asma, permitindo inclusive a suspensão do CS. Outros estudos também reforçam os efeitos positivos do omalizumabe como terapia aditiva

em pacientes com ABPA refratários ao tratamento convencional.<sup>(3,5-7)</sup>

Sendo assim, o omalizumabe pode ser considerado como uma terapia adicional no tratamento de casos

de ABPA refratária. Entretanto, novos estudos e com maior casuística são necessários para determinar o real papel dessa medicação nesse perfil de pacientes, assim como a sua dose efetiva e o seu tempo de tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850-73. <https://doi.org/10.1111/cea.12141>
2. Valle SOR, França AT. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica: Panorama Atual. *Rev Hosp Universitário Pedro Ernesto*. 2008;7(2):69-71.
3. Collins J, Devos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy*. 2012;5:65-70. <https://doi.org/10.2147/JAA.S34579>
4. Homma T, Kurokawa M, Matsukura S, Yamaguchi M, Adachi M. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(3):459-63. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.10.003>
5. Pérez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, Guallar J, Marin M, Asensio O, et al. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax*. 2011;66(6):539-40. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.153312>
6. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy*. 2011;66(9):1254-6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02599.x>
7. Aydın Ö, Sözen ZÇ, Soyüçü S, Kendirlihan R, Gençtürk Z, Mısırlıgil Z, et al. Omalizumab in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: One center's experience with 14 cases. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):493-500. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3909>