

**Simone Santana Aguiar**

**Perfil de sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* em portadores  
de Fibrose Cística no Centro de Referência Ambulatorial da  
Santa Casa de São Paulo**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Medicina.

São Paulo

2014

# **Simone Santana Aguiar**

## **Perfil de sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* em portadores de Fibrose Cística no Centro de Referência Ambulatorial da Santa Casa de São Paulo**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Medicina.

**Área de Concentração:** Ciências da Saúde

**Orientadora:** Profa. Dra. Wilma Carvalho Neves Forte

São Paulo

2014



**ATA DE DEFESA - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM**  
**CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Candidata: Simone Santana Aguiar (2046101)**

Às dez horas do dia sete de março de dois mil e quatorze, nesta Faculdade, teve lugar à sessão pública de Dissertação de Mestrado, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do Título de MESTRA EM MEDICINA, Área de Concentração em Ciências da Saúde, da aluna SIMONE SANTANA AGUIAR, que apresentou o trabalho intitulado "Perfil de sensibilização ao Aspergillus fumigatus em portadores de Fibrose Cística no Centro de Referência Ambulatorial da Santa Casa de São Paulo" sob orientação da Professora Doutora Wilma Carvalho Neves Forte, com arguição realizada pela banca examinadora composta pelos professores doutores Wilma Carvalho Neves Forte, Irineu Francisco Delfino Silva Massaia, Sonia Mayumi Chiba; contando ainda, como membros suplentes, Marcelo Jenne Mimica e Marta Maria Galli Bozzo Mataloun. Terminada a arguição, os examinadores fizeram o seguinte relatório:

- A candidata apresentou <sup>a aula</sup> com clareza, em tempo hábil, respondeu adequadamente aos questionamentos com objetividade.  
- O trabalho é de relevante importância para os Centros de Referência de Fibrose Cística.

À vista deste resultado, a banca examinadora declarou a candidata APROVADA, passando agora esta Ata à Congregação da Faculdade para homologação do referido Título.

Nada mais havendo, a Presidência da Mesa, a professora doutora Wilma Carvalho Neves Forte declarou encerrada a sessão, da qual eu, Priscile Foster, lavrei a presente ata que passo a assinatura dos presentes.

São Paulo, 7 de março de 2014.

Profa. Dra. Wilma Carvalho Neves Forte (FCMSCSP)

Prof. Dr. Irineu Francisco Delfino Silva Massaia (FCMSCSP)

Profa. Dra. Sonia Mayumi Chiba (UNIFESP)

*Wilma Carvalho Neves Forte*  
*Irineu Francisco Delfino Silva Massaia*  
*Sonia Mayumi Chiba*

*Priscile Foster*

Priscile Foster  
Supervisora - Secretária de Pós-Graduação

*Luiz Henrique Amaral*  
Prof. Dr. Luiz Henrique Amaral  
Secretário Geral da Faculdade

## **Dedicatória**

*Aos meus pais Idair e Edgar por aceitarem e tolerarem a minha distância e que, mesmo com toda simplicidade, são os grandes responsáveis pela minha existência e formação, meu muito obrigada.*

"Talvez meio caminho andado seja a gente acreditar no que faz. Mas acima de tudo, o que mais nos incentiva, que mais nos valoriza e também mais nos torna conscientes da nossa responsabilidade, é saber que os outros creem em nós. E não há palavras que descrevam o que sentimos ao saber dos sacrifícios a que eles se impõem por crerem não apenas em nós, mas também no que cremos."

**Albert Einstein**

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente ao Supremo, pela vida, pelos momentos felizes e pelos não tão felizes, pois são nestes que aprendemos a crescer e sair.

A todos os pacientes que, mesmo na busca infinita para uma melhor qualidade de vida, sempre nos ajudam no desafio da descoberta do melhor tratamento.

À Profa. Dra. Wilma Carvalho Neves Forte, minha orientadora, pela força, paciência e motivação dedicadas a mim.

À Dra Neiva Damaceno, exemplo de coragem e luta eterna pelos pacientes; profissional esta que nunca me abandonou nos momentos difíceis vividos.

Ao Prof. Dr. Bernardo Kiertsman pelo apoio e incentivo.

Às ex-residentes do grupo de Pneumologia Pediátrica da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo: Dra Ana Carolina Méier Simão, Dra Christianne Alecsandra Domingos e Dra Renata da Silva Vieira, pelo apoio dado no recomeço de tudo.

À Profa. Dra. Cleyde Myrian Aversa Nakaie, assistente do grupo de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, grande responsável pelo término da minha especialização em Pneumologia Pediátrica.

Ao Hospital Samaritano, referência em qualidade para mim, onde tenho oportunidade de desenvolver uma medicina de alto padrão.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo que abriu as portas para realização desse sonho. Ao Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo que permitiu que eu concretizasse este sonho.

À Equipe do Setor de Alergia e Imunodeficiências da Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo pela execução dos testes cutâneos.

Aos funcionários do Laboratório Fleury do Hospital Samaritano pela ajuda e paciência, em especial Andréa, Vivian, Augusto e Rosângela.

Agradeço em especial ao Dr. Francisco Lembo Neto, coordenador do Núcleo de Pediatria do Hospital Samaritano de São Paulo, sócio e amigo, grande incentivador e responsável pela busca e recomeço da minha carreira de pneumologista pediátrica, pela paciência, confiança e apoio incondicional em todos os momentos.



# Sumário

Sumário .....	6
Abreviatura e Símbolos.....	8
Lista de Tabelas .....	9
Lista de Figuras .....	10
Lista de Anexos .....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 Fibrose Cística .....	13
1.2 <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	17
1.3 Aspergilose Broncopulmonar Alérgica.....	18
1.4 Critérios Diagnósticos de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica .....	22
2. OBJETIVO.....	25
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	26
3.1 Considerações Éticas .....	26
3.2 Desenho do Estudo .....	26
3.3 Casuística.....	27
3.4 Avaliação Laboratorial de ABPA.....	28
3.4.1. Contagem de Eosinófilos.....	28
3.4.2. Determinação dos valores de IgE sérica total.....	28
3.4.3. Determinação dos valores de IgE sérica específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i> por RAST. ....	29
3.4.4. Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	30
3.4.5. Análise Estatística .....	31
4. RESULTADOS .....	32
5. DISCUSSÃO .....	38
6. CONCLUSÃO.....	43
7. ANEXOS.....	44

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
RESUMO.....	56
ABSTRACT .....	58

## Abreviatura e Símbolos

---

µm	Micrômetro
ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica
APC	Célula apresentadora de antígeno
ATT	Adenosina – timina – timina
CFTR	Gene regulador da condutância transmembrana ( <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i> )
ERCF	Registro Epidemiológico de Fibrose Cística ( <i>Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis</i> )
ESFC	Estudo Epidemiológico de Fibrose Cística ( <i>Epidemiological Study of Cystic Fibrosis</i> )
FC	Fibrose Cística
Ig	Imunoglobulina
mL	Mililitros
mmol	Minimol
ng	Nanograma
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
UI	Unidades Internacionais

## Lista de Tabelas

---

Tabela 1 Manejo de problemas e perguntas sem respostas em estágios de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica.....	21
Tabela 2. Valores de referência de IgE específica contra <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	30
Tabela 3. Distribuição do gênero dos portadores de Fibrose Cística segundo o gênero e a faixa etária. ....	32
Tabela 4. Distribuição dos portadores de Fibrose Cística segundo os resultados de IgE sérica específica por RAST e por testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ao <i>Aspergillus fumigatus</i> . ....	36
Tabela 5. Características dos pacientes, valores de IgE sérica total (UI/mL) e da contagem de eosinófilos em sangue periférico (eosinófilos/mm <sup>3</sup> ) entre os portadores de Fibrose Cística com positividade ao RAST e/ou ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao <i>Aspergillus fumigatus</i> . ....	37

## Lista de Figuras

---

Figura 1. Espectro da aspergilose pulmonar .....	18
Figura 2. Amostra dos pacientes do presente estudo .....	28
Figura 3. Resultados individuais de contagens de eosinófilos (células/mm <sup>3</sup> ) dos portadores de Fibrose Cística.....	33
Figura 4. Resultados individuais das dosagens de IgE sérica total (UI/mL) entre os portadores de Fibrose Cística.....	34
Figura 5. Resultados dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ao <i>Aspergillus fumigatus</i> entre os portadores de Fibrose Cística.....	35
Figura 6. Resultados de IgE específica ao <i>Aspergillus fumigatus</i> por RAST entre os portadores de Fibrose Cística.....	35

## **Lista de Anexos**

---

Anexo 1 : Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	44
Anexo 2 : Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	45
Anexo 3 : Dados dos Pacientes .....	47

## 1. INTRODUÇÃO

As infecções pulmonares permanecem a causa principal de morbidade e mortalidade em fibrose cística (FC) <sup>1</sup>. O trato respiratório humano representa a principal porta de entrada de diversos microrganismos, principalmente aqueles que se encontram como partículas suspensas no ar, tais como vírus, bactérias e esporos de fungos. As características dos microrganismos juntamente com a resposta imunológica local e sistêmica do hospedeiro determinarão se tais agentes serão eliminados ou se irão aderir e colonizar as vias aéreas, podendo levar à doença pulmonar aguda ou crônica <sup>2</sup>.

Na fibrose cística, mutações no gene regulador da condutância transmembrânica (CFTR) resultam na depuração mucociliar defeituosa, e como consequência levam à produção de muco brônquico espesso e viscoso, o que condiciona o aprisionamento de vírus, bactérias e esporos de fungos transportados no ar, fornecendo um ambiente adequado para o crescimento destes microrganismos <sup>2</sup>. A doença das vias aéreas em pacientes com FC é caracterizada por períodos de estabilidade, pontuados por exacerbações agudas, podendo levar à lesão pulmonar irreversível. Além das viroses respiratórias, que foram associadas a um terço das exacerbações pulmonares, os demais fatores de exacerbação pulmonar aguda não estão totalmente esclarecidos.

Alguns patógenos bacterianos apresentam relação com a doença pulmonar na FC, sendo *Pseudomonas aeruginosa* o agente mais comum, colonizando 80% dos pacientes adultos jovens <sup>1</sup>.

Estudos indicam que a prevalência da infecção por *Aspergillus fumigatus* está aumentando na população com FC. Em pacientes canadenses com FC, a

prevalência de *A. fumigatus* isolado no escarro aumentou de aproximadamente 11% em 2007 para 20% em 2010 <sup>3</sup>. A importância e o papel fisiopatológico do fungo não estão perfeitamente compreendidos <sup>4</sup>.

Alguns pacientes com FC, colonizados por *A. fumigatus* desenvolvem Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA). Trata-se de hipersensibilidade IgE mediada, específica ao *A. fulmigatus*, manifestada por sibilos, infiltrados pulmonares, bronquiectasias, fibrose e declínio da função pulmonar. Esta complicação é diagnosticada segundo critérios clínicos <sup>5</sup>. A prevalência de ABPA em FC ainda é pouco definida e a literatura sugere uma variação de zero a 25%, que pode ser em parte devida ao uso de diferentes critérios diagnósticos <sup>6</sup>.

### **1.1 Fibrose Cística**

Fibrose cística é uma doença genética letal de herança autossômica recessiva mais frequente na população branca, com apresentação fenotípica variável. Seu entendimento mudou muito nas últimas décadas <sup>7</sup>. Considera-se que mais de 50.000 indivíduos no mundo sejam portadores de FC e um número ainda maior seja portador da mutação genética <sup>8</sup>. No Brasil, não há estudos epidemiológicos abrangentes que permitam estimar a prevalência da doença. Estimava-se na última década que menos de 10% do total de casos seriam diagnosticados anualmente <sup>8,9</sup>.

Há trabalhos referindo uma expectativa média de vida de portadores de FC acima de 30 anos, com uma projeção de que as crianças mais recentemente diagnosticadas deverão alcançar a idade acima de 40 anos <sup>3,10,11</sup>. Apesar da importância do diagnóstico precoce para a sobrevida, um número crescente de adultos tem tido o diagnóstico depois dos 16 anos, sendo tal fato registrado



amplamente na literatura médica.

Até 1938, a FC foi confundida com diversas síndromes clínicas do trato alimentar e respiratório. Os defeitos do sistema respiratório eram aparentes após os seis meses de idade, enquanto que os distúrbios gastrintestinais apareciam principalmente em indivíduos mais jovens, estando entre os principais sinais e sintomas a dificuldade de se alimentar e de ganhar peso.

Vários obstáculos dificultaram o início dos estudos sobre FC. O principal referido foi o pequeno número de portadores nas amostras estudadas. Este fato dificultou as estimativas da prevalência da FC e, conseqüentemente, atrasou a caracterização da sua base genética. Apesar das múltiplas manifestações clínicas de FC serem reconhecidas, o diagnóstico definitivo era possível somente em autópsia e as informações de ocorrência familiar quase não eram avaliadas <sup>12</sup>.

Os conhecimentos da FC avançaram em 1938, com a publicação do estudo detalhado de Andersen, em 49 pacientes <sup>13</sup>. Esses casos foram categorizados em três grupos, conforme a idade em que ocorria o óbito dos pacientes. A síndrome era reconhecida como crianças com abdome distendido e com episódios de diarreia de fezes abundantes, pálidas e de odor fétido. Foi ainda descrito que as fezes continham baixa porcentagem de gorduras processadas. As observações feitas no estudo permitiram entender a FC como uma doença única com diversos sinais e sintomas, ao invés de várias doenças relacionadas. A designação Fibrose Cística do Pâncreas foi devida à descoberta de que crianças que iam a óbito no período neonatal apresentavam lesões histopatológicas características no pâncreas.

O trabalho de Andersen descreveu dois problemas fisiopatológicos importantes na FC: insuficiência pancreática relacionada à má nutrição e infecções de vias aéreas. Ambos estão associados com a descoberta de que tais pacientes produziam

secreções extremamente viscosas<sup>14</sup>. Mais tarde foi demonstrado que o suor dos indivíduos com FC continha concentrações muito elevadas de sódio, cloreto e potássio <sup>15</sup>. Nesta época a FC era vista principalmente como uma doença do trato digestivo, como descrito em 1951<sup>16</sup>. A natureza fisiológica do defeito da doença era a má formação dos dutos pancreáticos que levavam a uma secreção defeituosa de várias glândulas epiteliais <sup>12</sup>.

De 1950 a 1960, com o início de programas de tratamentos clínicos, o prognóstico começou a mudar, passando de uma doença devastadora com expectativa de vida abaixo de um ano, para uma doença crônica, de crianças e adultos, e expectativa crescente de sobrevida. Em 2001 a sobrevida já era indicada como maior do que 30 anos <sup>17</sup>.

O teste do suor para o diagnóstico de FC foi padronizado por Gibson e Cooke em 1959, com a coleta do suor estimulada por iontoforese com pilocarpina e dosagem quantitativa dos eletrólitos sódio e cloro<sup>18</sup>. Ainda hoje é o padrão ouro de diagnóstico da FC.

No início dos anos 80 a fisiopatologia começou a ser explicada como disfunção das glândulas de secreção externa do organismo, como glândulas sudoríparas, bronquiais, intestinais, do pâncreas exócrino, salivares e hepáticas. As secreções produzidas são muito mais espessas do que o normal, dificultando a síntese de enzimas pancreáticas e a eliminação do muco brônquico. As obstruções geradas causam deficiências no aparelho digestivo e nas vias respiratórias, provocando a colonização por diversos microrganismos de difícil erradicação nesta última<sup>19</sup>.

Em 1985 o gene responsável pela FC foi localizado em uma região específica do cromossomo 7. Codifica o RNAm transcrito em uma proteína de 1480 aminoácidos, denominada reguladora transmembrânica da fibrose cística ou *Cystic Fibrosis*

*Transmembrane Regulator* (CFTR)<sup>19,20</sup>. O CFTR regula o transporte transepitelial de íons e água para a célula. Em 68% dos pacientes do estudo referido, a mutação levava à deleção de um resíduo de fenilalanina, na posição 508 do CFTR. Essa mutação tem sido designada como “*del F-508*”<sup>14</sup>.

Em 1989 o gene relacionado à FC foi clonado, sequenciado, e os estudos sobre a sua função avançaram<sup>21</sup>. A mutação mais frequente foi identificada em 1989, com a deleção de três pares de bases – adenosina-timina-timina (ATT) – no *exon* 10 do gene CFTR que resulta na perda de um único aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína resultante, denominada deleção *Phe* 508 ou *del F-508*. Cerca de mais de 1.900 mutações já foram descritas<sup>22</sup>.

O gene CFTR expressa-se principalmente no sistema respiratório, no sistema reprodutor, nas glândulas sudoríparas, salivares, no pâncreas, fígado, intestino, rins e nas paratireoides.

Atualmente através do Programa Nacional de Triagem Neonatal, podem-se detectar precocemente doenças metabólicas, genéticas e/ou infecciosas, como é o caso da FC. Através de uma portaria do Ministério da Saúde (GM/MS nº 822/2001), vários Estados brasileiros iniciaram o Programa de Triagem Neonatal para Fibrose Cística. No Estado de São Paulo a resolução SS-SP Nº 025 de 04/02/2010 implantou a busca e diagnóstico da doença, sendo uma preocupação pertinente a todos os Centros de Tratamento de FC, para que o diagnóstico seja precoce, evitando maiores danos pulmonares. É possível observar o impacto destas medidas nos dados do Registro Brasileiro de Fibrose Cística ano base/2011, que refere uma idade média ao diagnóstico dos pacientes brasileiros não submetidos a triagem neonatal de 7,26 anos (desvio padrão 10,65), enquanto que nos pacientes diagnosticados através da triagem neonatal a média de idade do diagnóstico

diminuiu para 0,41 anos (desvio padrão 1,09) <sup>23</sup>.

## **1.2 *Aspergillus fumigatus***

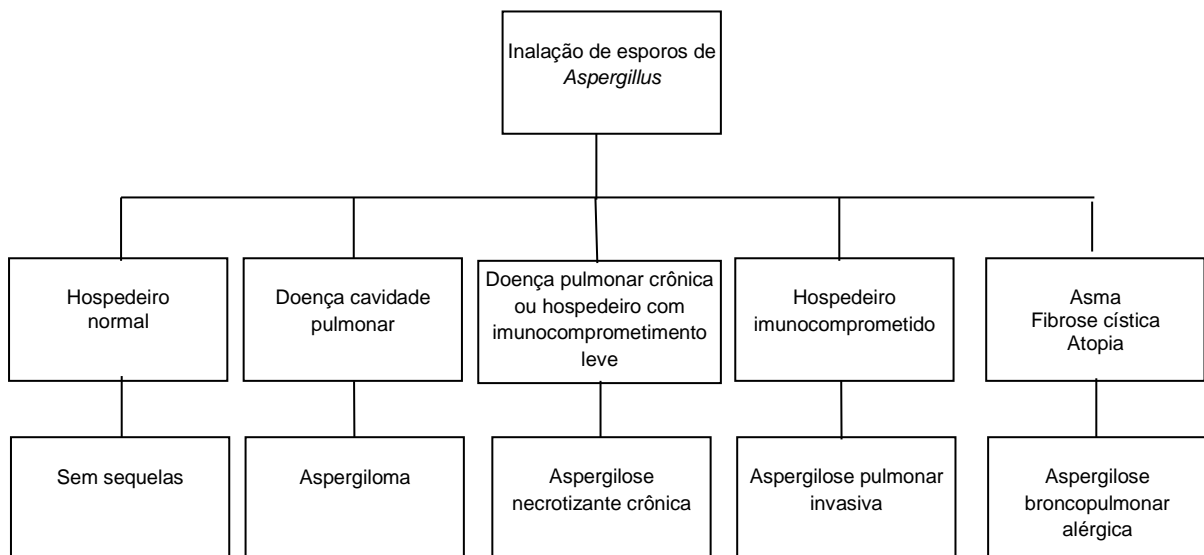
Os fungos do gênero *Aspergillus*, ubíquos por natureza, são considerados os mais comuns em nosso planeta. São saprófitos de distribuição universal, filamentosos e produzem esporos encontrados na atmosfera durante todas as estações do ano. O *Aspergillus fumigatus* pode ser encontrado com grande facilidade no solo, em vegetais ou qualquer outra matéria orgânica em decomposição aeróbia, o que explica a fácil propagação de seus conídios pelas correntes aéreas <sup>24,25</sup>.

Os esporos têm em torno de 2 a 3 µm de diâmetro podendo penetrar facilmente na árvore brônquica <sup>24</sup>. O termo *Aspergillus* foi primeiramente descrito por Micheli em 1729 e a primeira descrição de doença humana causada pelo *Aspergillus* foi feita em 1847. Seus esporos são inalados pela maioria das pessoas, porém apenas parte destas sofrem seus efeitos deletérios. Há aproximadamente 200 espécies de *Aspergillus*, sendo as espécies *A. fumigatus* e *A. flavus* causadoras de doença no ser humano <sup>24</sup>.

O *Aspergillus fumigatus* é um fungo oportunista, podendo levar a um amplo espectro de complicações pulmonares, dependendo do estado imunológico ou estrutura pulmonar do hospedeiro. A aspergilose pulmonar invasiva é uma doença grave, encontrada em imunocomprometidos ou portadores de doença de base, como doença pulmonar obstrutiva crônica. A aspergilose necrotizante crônica é observada em pacientes com imunodeficiência leve ou com doença pulmonar crônica. Aspergiloma e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) são formas não invasivas de doença pulmonar pelo *Aspergillus*. O aspergiloma são fungos que se desenvolvem em uma cavidade pré-existente dentro do parênquima pulmonar,

enquanto que ABPA é uma manifestação de hipersensibilidade que acomete pacientes com asma ou com FC <sup>24,25,26</sup>.

**Figura 1. Espectro da aspergilose pulmonar**



Traduzido de Kousha <sup>26</sup>

Os portadores de FC têm hipersecreção pulmonar; como consequência há dificuldade de eliminação de microrganismos da árvore endobrônquica, o que facilita a sensibilização ao *A. fumigatus*. Associado a este fato, a necessidade do uso prolongado de antibióticos facilita a colonização pelo fungo <sup>24, 25</sup>.

### 1.3 Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

A Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é uma hipersensibilidade IgE mediada ao *A. fumigatus*. Os pulmões de portadores de FC apresentam um ambiente favorável para o desenvolvimento de ABPA. A patogênese da doença não é totalmente esclarecida. Postula-se que os esporos de *A. fumigatus* sejam inalados, presos ao muco de grandes brônquios segmentares, germinando sequencialmente

para formar hifas. Estas liberam antígenos que são então processados por células apresentadoras de antígenos (APCs). As APCs são portadoras de HLA-DR2 ou HLA-DR5 e apresentam estes antígenos a linfócitos T, contidos no tecido linfoide brônquio-alveolar. A resposta da célula T para os alérgenos de *A. fumigatus* direciona-se para um perfil de resposta Th2, com síntese de citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) <sup>5,6</sup>. O principal elemento na imunopatogênese pode ser a exposição do tecido linfoide brônquio-alveolar a altos níveis de alérgenos de *A. fumigatus*, provavelmente devido às propriedades anormais do muco, resultantes das mutações de CFTR.

A reação de hipersensibilidade IgE mediada é caracterizada pela produção de IgE específica para *A. fumigatus*, podendo resultar em aumento da IgE sérica total. Esta reação associada à geração de metabólitos citotóxicos (enzimas proteolíticas) pelo *A. fumigatus* causa imunossupressão local, inibição da fagocitose e descolamento de células epiteliais. Em conjunto, estes efeitos intensificam a colonização de *A. fumigatus* e facilitam ainda mais a sua persistência no trato respiratório, resultando em acúmulo de infiltrados pulmonares e destruição do tecido pulmonar <sup>6</sup>.

De acordo com Patterson *et al.*, a ABPA pode evoluir em cinco estágios: fase aguda, fase de remissão, fase de exacerbação, asma corticosteroide dependente e fibrose pulmonar <sup>28,29</sup>.

*Fase Aguda:* quando estão presentes sintomas clássicos de asma, eosinofilia, teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para *A. fumigatus* positivo, anticorpos contra *A. fumigatus*, IgE sérica total acima de 2500 ng/mL, infiltrados pulmonares e bronquiectasias proximais. Nesta fase os corticosteroides estão indicados, na tentativa de remissão dos sintomas <sup>27,28</sup>.

*Fase de Remissão:* após o tratamento com corticosteroide, ao entrar na fase de remissão o uso deste pode ser interrompido gradativamente. Pode ser necessária

uma dose de manutenção do corticosteroide, embora não seja a regra para todos os casos. Esta fase pode ser longa ou até permanente. O grau de lesão pulmonar inicial e a presença de bronquiectasias podem não significar a repetição de ABPA. A frequência de imagens radiológicas de tórax e de testes sorológicos pode diminuir à medida que o paciente se mantenha livre de sintomas agudos. Após três anos de remissão o controle laboratorial deve ser realizado semestralmente <sup>27,28</sup>.

*Fase de Exacerbação:* após a fase de remissão adquirida com a terapia com corticosteroide, os broncoespasmos passam a ser mais leves, controlados por broncodilatadores de uso intermitente ou regular. Porém, podem haver exacerbações, cujas características são similares às da fase aguda. Exacerbações assintomáticas têm sido descritas por aumentos das dosagens de IgE sérica em duas oportunidades e por presença de infiltrados pulmonares assintomáticos, em exames radiológicos. O paciente pode voltar à fase de remissão com corticoterapia <sup>27,28</sup>.

*Asma corticosteroide dependente:* esta fase inclui pacientes que não conseguem interromper o uso do corticosteroide, pois apresentam crises graves de broncoespasmos sem medicamento. A asma corticosteroide-dependente pode preceder o diagnóstico de ABPA. Assim, a maioria dos pacientes diagnosticados com ABPA está referida nesta categoria <sup>27,28</sup>.

*Fibrose Pulmonar:* a ABPA de longa duração pode levar à fibrose pulmonar grave e irreversível. As lesões podem ser observadas em imagens radiológicas de tórax. Todos os critérios clássicos diagnósticos de ABPA são encontrados nesses pacientes, além da fibrose pulmonar evidenciada em imagens radiológicas e em provas de função pulmonar mostrando distúrbio restritivo. Nesta fase a terapia com corticosteroide não é responsiva e não há resposta ao broncodilatador <sup>26, 27, 28,29</sup>.

Esses estágios podem orientar a identificação e manejo da doença, mas nem sempre a evolução desta. Embora reconhecida na Inglaterra por décadas e nos Estados Unidos há menos tempo, a progressão natural da doença é pouco explicada, mesmo após estudos conduzidos em muitos laboratórios<sup>29</sup>. A dificuldade de identificação dos estágios da ABPA pode dificultar o tratamento, acarretando pior evolução. A Tabela de Patterson auxilia na identificação dos problemas para diagnóstico (Tabela 1).

**Tabela 1 Manejo de problemas e perguntas sem respostas em estágios de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica**

<b>Estágio</b>	<b>Problemas de Manejo</b>	<b>Perguntas sem respostas</b>
Agudo	Incerteza quanto à classificação do estágio no qual o paciente se encontra após a terapia com prednisona.	Regime terapêutico é efetivo, porém arbitrário.
Remissão	Pacientes podem resistir à observação médica devido à ausência ou sintomas mínimos.	Frequência ótima desconhecida de radiografia do tórax; duração desconhecida da observação até que não haja mais risco de exacerbação.
Exacerbação	Pacientes podem resistir à avaliação médica e radiografia de tórax devido à asma e ausência de sintomas.	Frequência ótima desconhecida de radiografias do tórax e de exames sorológicos; progressão da doença desconhecida.
Asma corticosteroide dependente	A dose necessária de corticosteroide para o controle pode ser insuficiente para evitar a exacerbação.	Frequência ótima desconhecida de radiografias do tórax e exames sorológicos; progressão de doença desconhecida.
Fibrose Pulmonar	Podem acontecer exacerbações dos sintomas respiratórios por conta da asma, infecções virais ou bacterianas, ou uma combinação. Podem ser difíceis diferenciações e tomadas de decisões terapêuticas apropriadas.	Prognósticos desconhecidos a curto e a longo prazo.



#### 1.4 Critérios Diagnósticos de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

O diagnóstico de ABPA em pacientes com FC é difícil uma vez que ambas as doenças apresentam características clínicas e laboratoriais similares <sup>15</sup>. No entanto, um diagnóstico precoce da ABPA e a instituição de um tratamento com corticosteroide são importantes na prevenção de complicações pulmonares. Por este motivo foram criados critérios diagnósticos de ABPA em pacientes com FC.

Os critérios diagnósticos de ABPA em FC têm sido revisados e elaborados ao longo dos anos, desde a descrição inicial <sup>5,27,28,30,32</sup>. Rosenberg *et al.*, em 1977, classificaram os critérios em maiores e menores, incluindo dados clínicos e laboratoriais <sup>31</sup>. No ano de 1986, estes critérios foram modificados por Patterson <sup>28</sup>.

Em 1999, durante o Estudo Epidemiológico de Fibrose Cística [*Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis (ESCF)*] nos Estados Unidos e Canadá, foram propostos critérios de diagnóstico, ainda utilizados <sup>33</sup>:

- Presença de dois dos três critérios:
  - ✓ Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus* positivo
  - ✓ Presença de precipitina contra *A. fumigatus*
  - ✓ IgE sérica total > 1000 UI/mL
- E pelo menos dois dos critérios:
  - ✓ Broncoconstrição
  - ✓ Eosinofilia sanguínea periférica > 1000cél/mm<sup>3</sup>
  - ✓ História de infiltrados pulmonares
  - ✓ Aumento de IgE/IgG sérica específica contra *A. fumigatus*

- ✓ Identificação de *A. fumigatus* em esfregaço ou cultura de escarro
- ✓ Resposta ao corticosteroide

Durante o Registro Epidemiológico de Fibrose Cística [*Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* (ECRF)] na Europa, os centros participantes utilizaram a combinação recomendada de evidência imunológica e manifestação clínica. A suspeita do diagnóstico de ABPA foi feita através de parâmetros imunológicos positivos e valores séricos aumentados de IgE em pacientes apresentando exacerbação de tosse ou chiado, infiltrado pulmonar ou com redução na função pulmonar, não responsiva à terapia agressiva (antibióticos e broncodilatadores). Assim sendo, para o diagnóstico de ABPA nesse registro, o paciente deve preencher os seguintes parâmetros <sup>6</sup>:

- ✓ Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus* positivo
- ✓ Presença de diversas precipitinas contra *A. fumigatus*
- ✓ IgE sérica total > 1000 UI/mL
- ✓ Suspeita clínica baseada em:
  - Broncoconstrição reversível ou asma
  - Infiltrados pulmonares
  - Aumento de IgE e/ou IgG séricas específicas para *A.fumigatus*
  - Eosinofilia periférica (>1000 céls/mm<sup>3</sup>)
  - Presença de *A. fumigatus* no escarro ou hifas no esfregaço
  - Resposta a corticosteroides

Tendo em vista a importância da identificação de ABPA em FC e o fato de não

encontrarmos na literatura até o momento trabalhos sobre a sensibilização ao *A. fumigatus* em portadores de FC, nos propusemos ao presente estudo.

## 2. OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo estudar a sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* através de exames complementares, em portadores de Fibrose Cística acompanhados no Centro de Referência de Tratamento de Fibrose Cística do Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (Projeto 065/06). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pacientes antes da realização de qualquer procedimento relacionado ao estudo. Representantes legais foram responsáveis pelo fornecimento do consentimento em situações onde os pacientes não eram capazes fisicamente ou legalmente de fazê-lo. O projeto foi realizado conforme as regulamentações e diretrizes da instituição, bem como seguindo os princípios éticos da Declaração de Helsinque.

#### 3.2 Desenho do Estudo

Foi feito um estudo transversal em portadores de FC.

Para o presente estudo foram realizados os exames de diagnóstico de ABPA em FC utilizados no Setor, os quais são baseados nos critérios americanos propostos pelo *Epidemiological Study of Cystic Fibrosis* (ESCF) <sup>6</sup>:

- ✓ Valores séricos de IgE total
- ✓ IgE específica para *A. fumigatus* através de RAST e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata
- ✓ Pesquisa de *A. fumigatus* por swab de orofaringe ou por cultura de escarro
- ✓ Eosinofilia sanguínea periférica.
- ✓ Broncoconstrição
- ✓ Infiltrado pulmonar

O setor de referência da ISCMSP não pesquisa soroprecipitinas para *A. fumigatus*, pela dificuldade de realização e interpretação de resultados desse exame e por não considerá-lo importante para diagnóstico de certeza. No presente estudo não foi utilizada como critério a resposta ao corticosteroide, pois nenhum paciente apresentou indicação deste tratamento.

Foram realizadas rotineiramente no Serviço de Patologia Clínica do Hospital Central da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo culturas para a identificação de *Aspergillus sp.* em média oito culturas por paciente, ao ano, através de esfregaço de orofaringe ou de escarro.

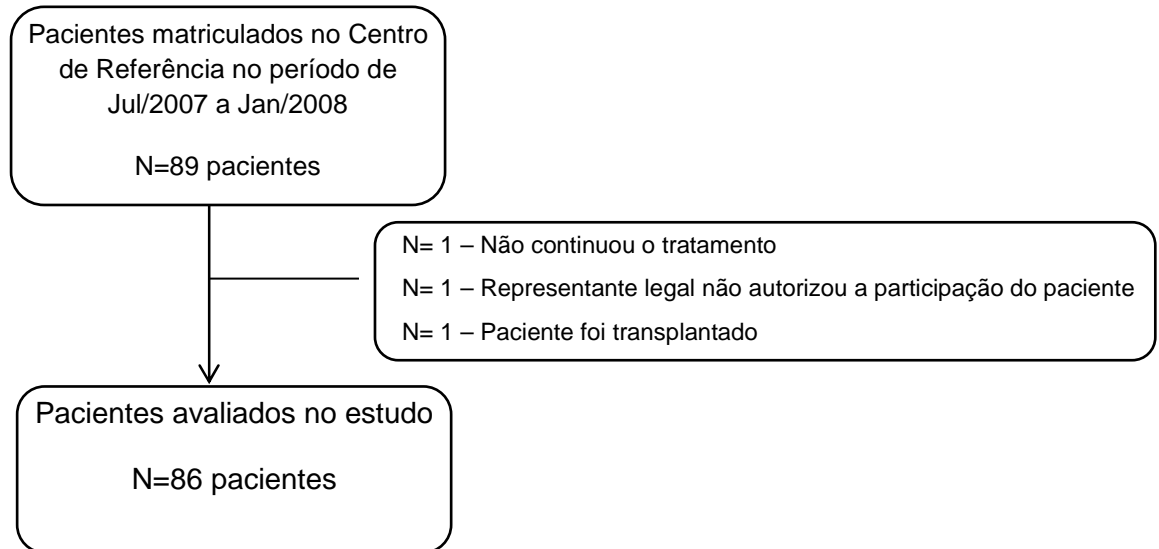
### **3.3 Casuística**

Foram incluídos todos os portadores de FC matriculados no ambulatório do Centro de Referência de Tratamento de Fibrose Cística do Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital Central da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, durante o período de julho de 2007 a janeiro de 2008, correspondendo a um número de 89 portadores de Fibrose Cística.

O diagnóstico de FC foi confirmado após duas dosagens de cloro no suor, utilizando o método padronizado de Gibson e Cooke: eletroiontoforese acima de 60 mmol/L, com massa de suor igual ou maior do que 0,075 g.

Entre os 89 portadores de FC matriculados na ocasião, três pacientes foram excluídos do trabalho, sendo a avaliação para critérios diagnósticos de ABPA feita em 86 pacientes (Figura 3).

**Figura 2. Amostra dos pacientes do presente estudo**



### 3.4 Avaliação Laboratorial de ABPA

#### 3.4.1. Contagem de Eosinófilos

A determinação da contagem de eosinófilos foi realizada no Serviço de Patologia Clínica do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Foi considerado ponto de corte da eosinofilia os valores acima de 1000 células/mm<sup>3</sup>, conforme os critérios indicados.

#### 3.4.2. Determinação dos valores de IgE sérica total

A determinação dos valores de IgE sérica total foi realizada no Serviço de Patologia Clínica da Santa Casa de São Paulo através de ensaio imunoenzimático (ELISA - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*). O resultado foi expresso em unidades

internacionais por mililitro (UI/mL) e considerados sugestivos quando maiores do que 1000 UI/mL.

### **3.4.3. Determinação dos valores de IgE sérica específica contra *Aspergillus fumigatus* por RAST.**

Para a dosagem de IgE sérica específica contra *A. fumigatus* foram coletados 1,2 mL de sangue em tubo seco, encaminhando-se imediatamente ao Laboratório Fleury.

O exame foi realizado através de método imunofluoroenzimático *UniCAP* automatizado no equipamento *UniCAP 100 (Pharmacia diagnostics)*. O alérgeno acoplado covalentemente ao *ImmunoCAP* pode se acoplar à IgE específica presente na amostra de soro do paciente. Após a lavagem, retirando-se as IgE não específicas, adicionaram-se anticorpos contra a IgE marcados enzimaticamente para a formação de complexos. Após a incubação, a enzima anti-IgE não ligada foi retirada, procedendo-se à incubação do complexo ligado com o substrato. Após a interrupção da reação, mediu-se a fluorescência do fluido. Os resultados foram dados em kU<sub>A</sub>/l, específicas *UniCAP*®, onde o A representa anticorpos alérgeno-específicos. Foram consideradas as classes de zero a seis, conforme os diferentes intervalos de valores.



**Tabela 2. Valores de referência de IgE específica contra *Aspergillus fumigatus***

Classe	KU <sub>A</sub> /l	Valor de IgE
0	<0,35	Ausente
1	0,35-0,69	Baixo
2	0,70-3,49	Moderado
3	3,5-17,49	Elevado
4	17,5-52,49	Muito elevado
5	52,5-99,99	Muito elevado
6	≥100	Muito elevado

Os valores maiores ou iguais a 0,35 kU<sub>A</sub>/L são considerados positivos.

#### **3.4.4. Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para *Aspergillus fumigatus***

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (*Prick Test*) é um procedimento pouco invasivo e quando realizado corretamente tem boa reprodutibilidade.

O teste foi realizado pela equipe médica responsável pelo ambulatório do Setor de Alergia e Imunodeficiências do Departamento de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, conforme o procedimento a seguir: uma gota do alérgeno (extrato padronizado - *International Pharmaceutical Immunology S.A. - IPI®*, Espanha) foi colocada sobre a pele do antebraço na face ulnar, seguida de perfuração superficial da pele sobre a gota com puntores plásticos estéreis e descartáveis. A leitura foi realizada após 20 minutos. Foi utilizada a histamina (10 mg/mL) como controle positivo e solução salina a 0,5% como controle negativo. Os resultados foram apresentados como positivos quando maiores de 3mm, na presença de controle positivo à histamina.

### **3.4.5. Análise Estatística**

O estudo foi descritivo, com os dados categóricos apresentados como frequências e percentuais e os dados contínuos como mediana, desvio padrão, média, mínimo e máximo.

#### 4. RESULTADOS

Entre os 86 pacientes avaliados, 48 eram do gênero feminino (56%). A mediana de idade foi de 8 anos (variação: 1 a 33 anos). A média de idade foi de  $10,78 \pm 8,61$  anos. A Tabela 3 mostra a distribuição do gênero dos pacientes segundo a faixa etária.

**Tabela 3. Distribuição do gênero dos portadores de Fibrose Cística segundo o gênero e a faixa etária.**

Faixa etária	Gênero		Total n (%)
	Feminino n (%)	Masculino n (%)	
1 a 6 anos	24 (28%)	13 (15%)	<b>37 (43%)</b>
7 a 12 anos	10 (12%)	11 (13%)	<b>21 (24%)</b>
13 a 18 anos	6 (7%)	8 (9%)	<b>14 (16%)</b>
Acima de 18 anos	8 (9%)	6 (7%)	<b>14 (16%)</b>
<b>TOTAL n (%)</b>	<b>48 (56%)</b>	<b>38 (46%)</b>	<b>86 (100%)</b>

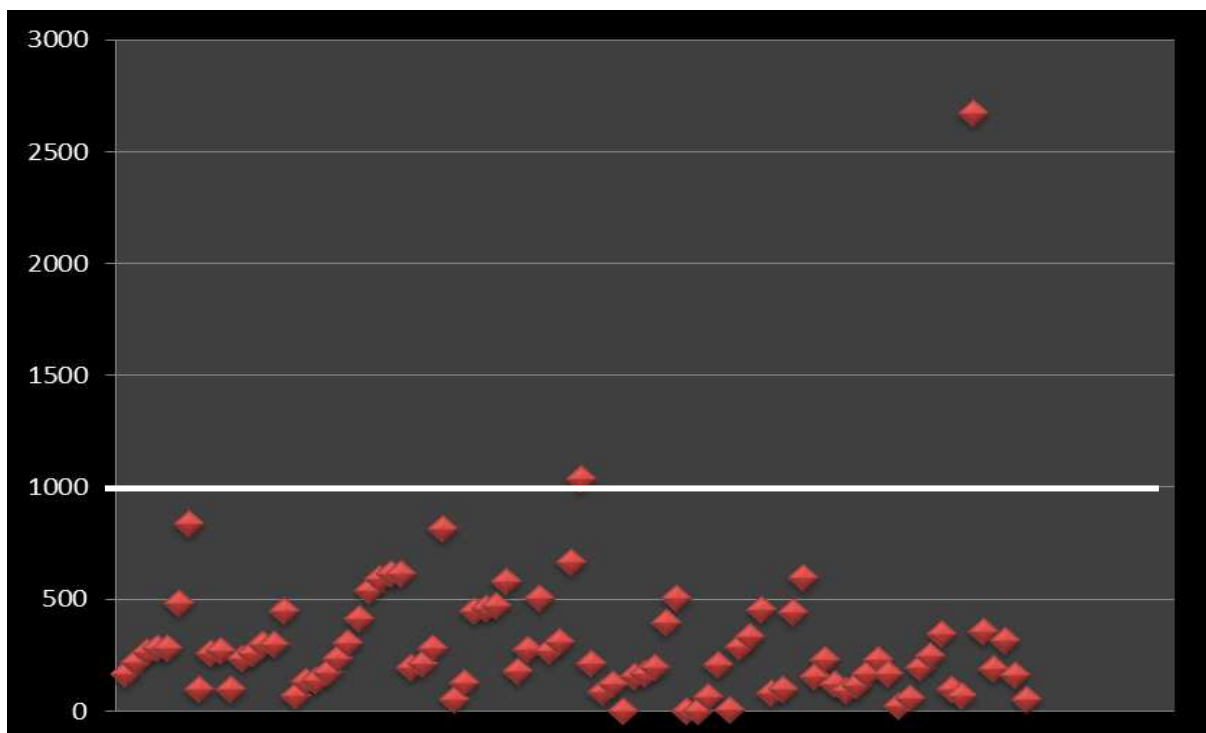
Em relação aos testes realizados para o diagnóstico de ABPA, a eosinofilia (contagem de eosinófilos acima de 1000 células/mm<sup>3</sup>) esteve presente em apenas dois pacientes (Figura 3), enquanto que IgE sérica total acima de 1000 UI/mL foi observada em sete pacientes (Figura 4), sem ter sido encontrada concomitância entre estes exames.

Não foi identificado *Aspergillus sp* em nenhuma das culturas realizadas de esfregaços de orofaringe ou de escarro dos pacientes deste estudo.

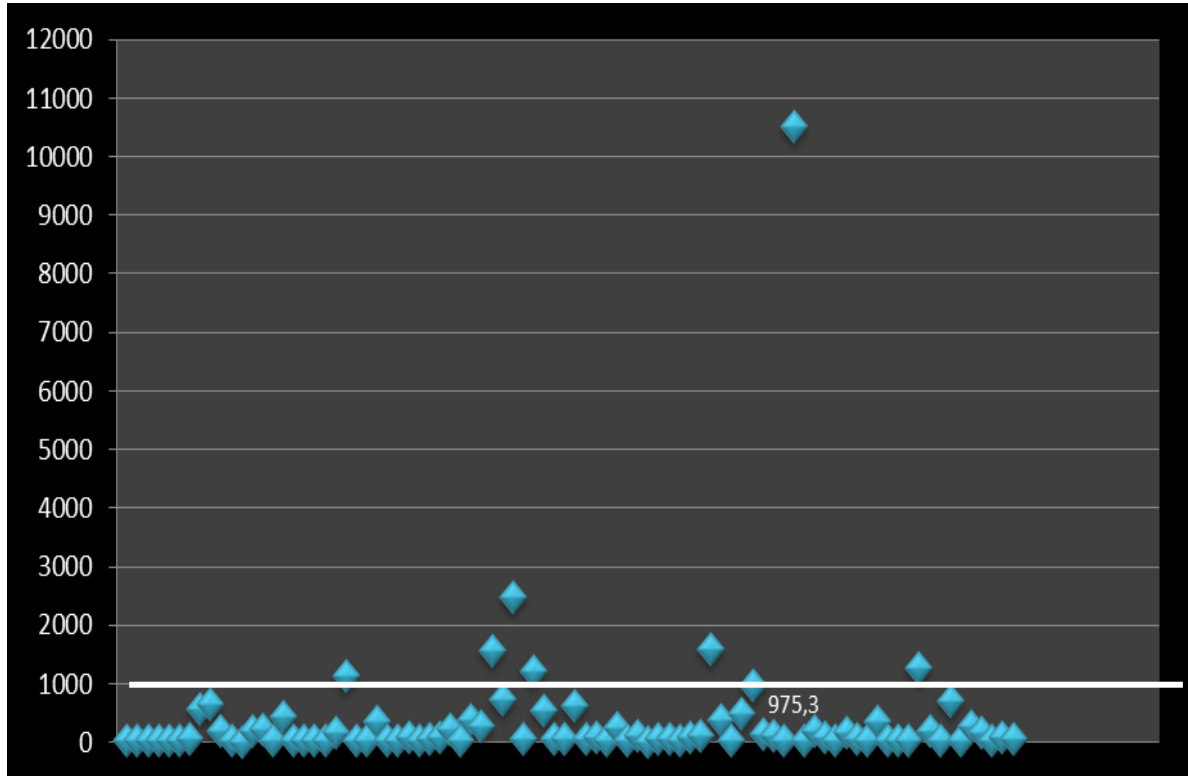
Entre os 78 testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para *A. fumigatus* realizados, 23 (29,5%) foram positivos e 55 negativos (70,5%). Em oito pacientes este exame não foi realizado por questão de adesão da família para tais exames (Figura 5).

Em relação às dosagens de IgE sérica específica para *A. fumigatus* por RAST, 70 pacientes (81,4%) apresentaram valores negativos ao RAST e 16 (18,6%) apresentaram valores positivos de IgE sérica específica para *A. fumigatus* (Figura 6).

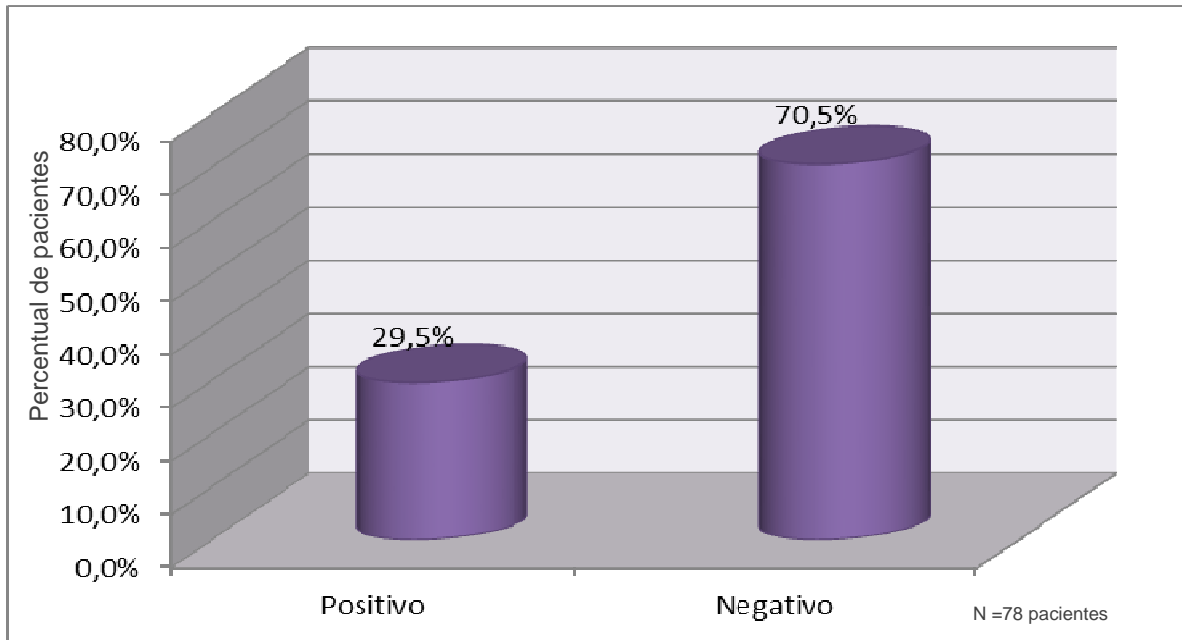
**Figura 3. Resultados individuais de contagens de eosinófilos (células/mm<sup>3</sup>) dos portadores de Fibrose Cística.**



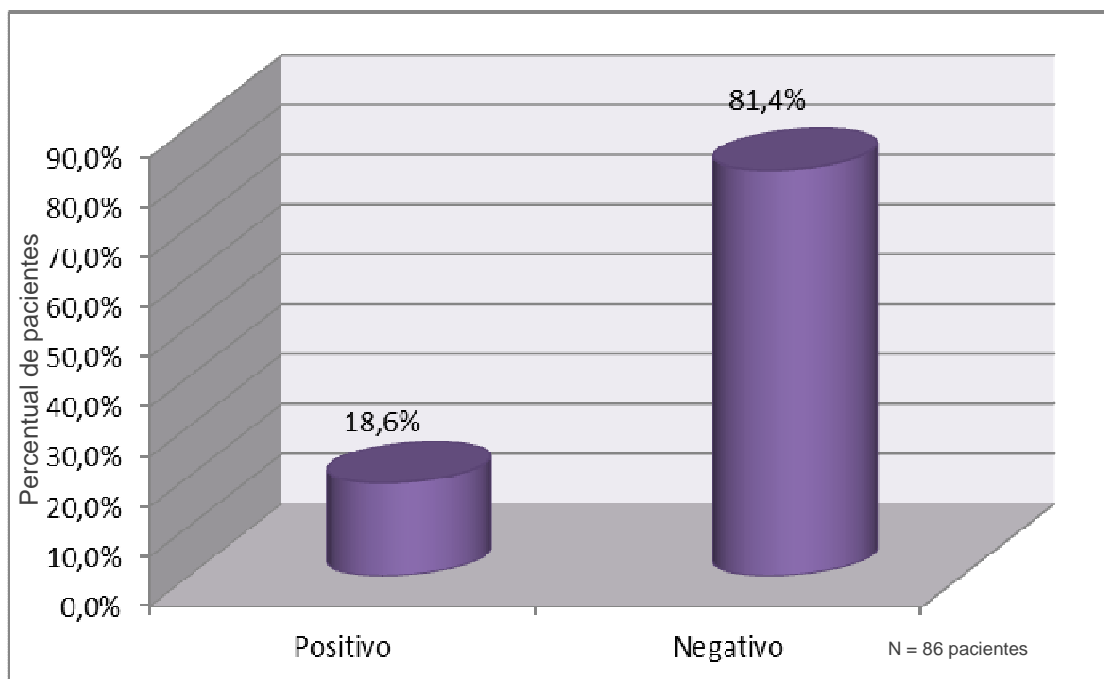
**Figura 4. Resultados individuais das dosagens de IgE sérica total (UI/mL) entre os portadores de Fibrose Cística.**



**Figura 5. Resultados dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ao *Aspergillus fumigatus* entre os portadores de Fibrose Cística.**



**Figura 6. Resultados de IgE específica ao *Aspergillus fumigatus* por RAST entre os portadores de Fibrose Cística**



Dentre os 86 pacientes avaliados, 17 pacientes apresentaram resultado positivo apenas no teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus*, 10 pacientes apresentaram resultado positivo apenas no RAST e seis pacientes apresentaram resultados positivos em ambos os testes, cutâneo e RAST, ou seja, 33 pacientes (38,4%) apresentaram resposta imunológica específica positiva, seja por RAST e/ou por teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus* (Tabela 4).

A tabela 5 mostra as características dos pacientes, a IgE sérica total, a contagem de eosinófilos no sangue periférico nos pacientes que apresentaram positividade ao RAST e/ou ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus*.

**Tabela 4. Distribuição dos portadores de Fibrose Cística segundo os resultados de IgE sérica específica por RAST e por testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ao *Aspergillus fumigatus*.**

<b>Resultados</b>	<b>Número de Pacientes (n=33)</b>	<b>Percentagem</b>
Só RAST positivo	10	38,4% sensibilizados
Só testes cutâneos positivos	17	
RAST e Testes cutâneos positivos	6	

**Tabela 5. Características dos pacientes, valores de IgE sérica total (UI/mL) e da contagem de eosinófilos em sangue periférico (eosinófilos/mm<sup>3</sup>) entre os portadores de Fibrose Cística com positividade ao RAST e/ou ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao *Aspergillus fumigatus*.**

Número	Iniciais	Gênero	Idade (anos)	IgE (total)	Eosinófilos	RAST	Teste Cutâneo
4	JS	M	1	34,8	278,8	Negativo	Positivo
6	AJWNS	F	1	20,5	482,6	Negativo	Positivo
7	MEOB	F	1	62	836	Negativo	Positivo
15	IRMR	F	3	23,1	297	Negativo	Positivo
23	CCO	M	4	21,5	412,5	Negativo	Positivo
32	MEBP	M	6	221,7	51,5	Negativo	Positivo
36	AVSL	F	6	1555	469,2	Negativo	Positivo
47	JPRS	M	10	33,3	117	Negativo	Positivo
49	JG	F	11	18,4	153,3	Negativo	Positivo
51	GHLFS	M	11	17,6	192,5	Negativo	Positivo
62	MSS	F	14	132,7	81,6	Negativo	Positivo
63	HJBM	M	14	111,7	94,5	Negativo	Positivo
72	VNO	F	18	42	231	Negativo	Positivo
74	JS	F	23	18,4	19,9	Negativo	Positivo
81	FLSA	M	28	18,4	2669	Negativo	Positivo
83	APS	F	31	164,1	188,8	Negativo	Positivo
86	MCN	M	33	53,6	53,5	Negativo	Positivo
31	MVSC	M	5	87,6	810,82	Positivo	Não realizou
9	RYAM	F	2	660,4	259,2	Positivo	Negativo
28	MUS	M	5	80,8	195	Positivo	Negativo
41	RVS	F	8	543,1	267	Positivo	Negativo
44	FGI	M	8	613,3	1039,5	Positivo	Negativo
45	DAB	M	9	61,3	208,8	Positivo	Negativo
57	TAS	F	12	1598	204,6	Positivo	Negativo
61	LSB	M	13	975,3	454,5	Positivo	Negativo
65	SSS	F	14	10510	595,9	Positivo	Negativo
78	BDN	F	23	181,7	342	Positivo	Negativo
55	ETS	M	12	82,2	0	Positivo	Positivo
58	JOM	M	12	385,2	7	Positivo	Positivo
73	FRP	M	21	347,7	163,8	Positivo	Positivo
76	WRAA	M	23	21,7	195	Positivo	Positivo
82	DFS	F	30	279,1	353,5	Positivo	Positivo
85	MGV	M	32	72,7	159	Positivo	Positivo



## 5. DISCUSSÃO

Entre os portadores de Fibrose Cística estudados no presente trabalho, 38,4% apresentaram positividade aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus* e/ou valores elevados de IgE sérica específica contra *A. fumigatus*, mostrando uma sensibilização IgE mediada ao fungo. Nenhum dos pacientes preencheu os critérios estabelecidos para diagnóstico de ABPA.

Os resultados de sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* de 38,4% do presente estudo condizem com os dados encontrados na literatura, os quais mostram uma variação de 26 a 66% de sensibilização em aspergilose <sup>34</sup>. Referem ainda uma relação entre *A. fumigatus* e piora da função pulmonar em portadores de FC <sup>35,36,37,38</sup>.

Na União Europeia e na América do Norte os portadores de FC são acompanhados de forma abrangente para avaliar a evolução da doença, através de estudos epidemiológicos, contabilizando mais de 12.000 portadores em cada uma das regiões estudadas. É descrito que, ao longo do período de acompanhamento, são elaboradas iniciativas na tentativa de avaliar a prevalência de ABPA nessa população de pacientes. Assim, o Registro Epidemiológico de Fibrose Cística (*Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* -ERCF) coletou dados de 12.447 portadores em 224 centros de nove países europeus (Alemanha, Áustria, Bélgica, Dinamarca, França, Irlanda, Países Baixos, Reino Unido e Suécia). Entre 1993 e 1997 foram relatados 967 casos de ABPA, resultando em uma prevalência de 7,8%, variando muito entre as diferentes regiões: de 2,1% na Suécia a 13,6% na Bélgica <sup>6</sup>.

Utilizando o banco de dados do Estudo Epidemiológico de Fibrose Cística (*Epidemiological Study of Cystic Fibrosis* – ESCF), estudos de Geller *et al.*,

realizados nos EUA e no Canadá, observaram a prevalência de ABPA em 14.210 portadores de FC acima de 5 anos de idade, no período de 1993 a 1996, considerando os critérios diagnósticos das diretrizes do ESCF. Encontraram uma prevalência de 2%, também com ampla variação entre as regiões: de 0,9% a 4,0%<sup>33</sup>.

Em estudo semelhante realizado na Bahia, no período de 2003 a 2005, incluindo 74 portadores de FC acima de seis anos, apenas dois pacientes foram diagnosticados com ABPA, resultando em uma prevalência de 2,7% <sup>30</sup>. A ABPA tem sido relacionada a uma maior prevalência entre adolescentes e adultos <sup>17,38</sup>. Os estudos em nosso meio, de Carneiro *et al.* <sup>30</sup> e de Geller *et al.* <sup>33</sup>, avaliaram pacientes com uma mediana de idade de 18 anos e 14,7 anos, respectivamente.

O presente estudo compreendeu uma faixa etária predominantemente infantil (mediana de idade de oito anos), fato este que poderia justificar a ausência de diagnóstico. A hipersensibilidade IgE mediada ao *A. fumigatus* pode desenvolver-se gradualmente, com o evoluir da idade e com a maior exposição ao alérgeno. É possível que, com o evoluir da idade dos pacientes analisados no presente estudo, haja uma maior sensibilização ao *A. fumigatus*, culminando com a ABPA. Tal fato só será visto após o acompanhamento rotineiro dos pacientes incluídos neste estudo. Espera-se que tal seguimento seja benéfico aos portadores de FC, uma vez que uma intervenção terapêutica mais precoce da ABPA previne lesões pulmonares.

O maior desafio encontrado nos diferentes centros de portadores de FC é a dificuldade de diagnóstico, uma vez que vários dos critérios diagnósticos de FC e de ABPA se sobrepõem, havendo manifestações comuns nas duas doenças. No acompanhamento clínico, suspeita-se de ABPA no paciente com FC quando há uma piora clínica aguda ou subaguda, com exacerbações pulmonares não atribuídas à outra etiologia e/ou existam falhas nas tentativas de tratamento com

antimicrobianos contra bactérias isoladas em culturas<sup>39,40</sup>. Além das manifestações de FC e de ABPA se sobreporem, há na literatura uma grande variação de critérios para diagnóstico de ABPA em FC, dificultando a comparação entre os estudos. Assim, a maior prevalência de ABPA no levantamento da *European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* (ERCF), em comparação à prevalência observada pelo *Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis* (ESCF) pode ser devida à diferença nos critérios diagnósticos utilizados. O critério europeu é mais abrangente do que o americano, o que também poderia explicar uma maior prevalência, além das diferenças étnicas.

Ao contrário da asma, a presença de infiltrados pulmonares, bronquiectasias e doença obstrutiva pulmonar na FC são manifestações comuns da doença pulmonar, resultantes de infecções repetitivas e crônicas, independente de haver ou não associação à ABPA. Assim, na presente avaliação observaram-se alterações pulmonares sugestivas de ABPA, mas exames laboratoriais realizados não preencheram os critérios diagnósticos para a associação das duas doenças.

A ausência de *A. fumigatus* nas culturas realizadas de esfregaços de orofaringe ou de escarro mostrou que a ausência não indica falta de sensibilização.

O número de pacientes que apresentaram valores elevados de IgE sérica total no grupo estudado foi baixo, assim como os exames mostrando eosinofilia sanguínea. Tais resultados despertam a atenção de que não contribuíram para a identificação da sensibilização para *A. fumigatus* no presente estudo. A falta de correlação entre eosinofilia e/ou IgE sérica total com hipersensibilidade IgE mediada já é reconhecida para rinite alérgica contra ácaros da poeira doméstica, uma vez que o aumento da IgE sérica específica não implica no aumento da IgE sérica total e a eosinofilia pode ter outras causas ou não estar presente nas reações<sup>41</sup>. Acreditamos que IgE sérica

total e a contagem de eosinófilos no sangue periférico, além de onerosos, não sejam exames complementares que beneficiem a pesquisa de *sensibilização ao A. fumigatus* em FC.

Por outro lado, a observação da presença de IgE específica ao *A. fumigatus*, tanto *in vitro* (RAST) como *in vivo* (testes cutâneos) mostraram a sensibilização IgE mediada ao *A. fumigatus* nos pacientes estudados. Até o momento, não há na literatura um consenso a respeito de qual dos dois exames seria o mais indicado para observar a sensibilização ao *A. fumigatus* em crianças. Um estudo em adultos portadores de FC, publicado em 2013, avaliando a pesquisa de IgE sérica específica para *A. fumigatus* por *ImmunoCap* apresentou uma sensibilidade de 91% e especificidade de 87%, entre 146 pacientes estudados, com uma concordância de 90% com o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus*<sup>38</sup>. Até o momento não encontramos na literatura trabalhos no sentido de avaliar a hipersensibilidade ao *A. fumigatus* em crianças portadoras de FC.

Observamos ainda que, mesmo as crianças estudadas com baixa faixa etária apresentam positividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, como observado na tabela 5. Este fato é importante sob o ponto de vista da imaturidade fisiológica das respostas inflamatória e imunológica adaptativa de crianças pequenas. Estudos anteriores mostraram que a partir de seis meses já há positividade aos testes cutâneos IgE mediados e que, a partir de quatro anos tal positividade assemelha-se a de adultos<sup>42</sup>. Assim, é possível a aplicação de tais exames mesmo em crianças pequenas, conforme indicado em literatura, e visto no presente trabalho.

A observação de valores elevados de IgE sérica específica e de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata contra o *A. fumigatus* merecem atenção, uma vez que a inflamação pulmonar subclínica pode preceder a ABPA. Observamos no presente

trabalho que tais exames avaliam a sensibilidade ao *A. fumigatus* em portadores de FC.

Os exames sobre IgE específica serão repetidos nos pacientes, com uma periodicidade anual, conforme sugerido na literatura <sup>11,27,43,44</sup>. É provável que ambos os exames se complementem, desde que avaliados diante das condições clínicas. O acompanhamento futuro dos pacientes estudados neste trabalho pode contribuir para o conhecimento de qual exame se altera primeiro na evolução para ABPA em FC.

O impacto que a ABPA causa no prognóstico do portador de FC faz com que seja necessária a busca desta doença em portadores de FC, para que o diagnóstico seja precoce, sempre na tentativa de evitar um maior comprometimento pulmonar dos portadores desta doença.

## 6. CONCLUSÃO

Concluimos no presente estudo que os exames com positividade para a pesquisa de sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* em portadores de Fibrose Cística foram os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e/ou as dosagens *in vitro* de IgE sérica específica contra o *Aspergillus fumigatus*. Acreditamos que tais exames sejam importantes no acompanhamento da sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* em portadores de Fibrose Cística.

Concluimos ainda que os exames sobre eosinofilia sanguínea, dosagens de IgE sérica total e pesquisa de *Aspergillus fumigatus* por swab ou por escarro não mostraram positividade para a sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* nos portadores de fibrose cística. Acreditamos que tais exames, além de dispendiosos e às vezes de difícil coleta, não contribuam para a pesquisa da sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* em portadores de Fibrose Cística.

## 7. ANEXOS

### Anexo 1 : Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



**IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**  
 Rua Dr. Celso Mota Júnior, 112 Santa Cecília CEP 01277900 São Paulo - SP  
 FONE (11) 31787000 Fax:0110120003 - Fpx- 3178.7041 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 12 de setembro de 2006.

Projeto nº 066/06  
 Informe este número para  
 identificar seu projeto na CEP

Ilmo.(a).Sr.(a).

Dr.(a) Simone Santana Aguiar  
 Departamento de Pediatria

O Comitê de Ética em Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária, dia 22/02/2006 e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: "Estudo da prevalência da infecção fúngica por *Aspergillus fumigatus* em pacientes portadoras de fibrose cística", emitiu parecer inicial em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

- Aprovado (inclusive o TCLE):**
- Com pendências (há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em 60 dias, enviar as alterações em duas cópias):**
- Retirado, (por não ser representado no prazo determinado):**
- Não aprovado: e**
- Aprovado (inclusive TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - MS - CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias. Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.**

Prof. Dr. Daniel R. Muñoz  
 Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa  
 ISCMSP

## Anexo 2 : Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Paciente: \_\_\_\_\_  
 RG \_\_\_\_\_ Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, Sexo: M ( ) F ( )  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

### RESPONSÁVEL

#### LEGAL:

RG: \_\_\_\_\_ Grau de Parentesco: \_\_\_\_\_

**PROJETO:** "Estudo da Fibrose Cística: Prevalência da infecção fúngica por *Aspergillus fumigatus* em pacientes com Fibrose Cística."

O objetivo deste trabalho é normatizar um protocolo clínico e laboratorial de fácil aplicação para o diagnóstico da infecção por *Aspergillus fumigatus* em pacientes com Fibrose Cística; além do que estabelecer o diagnóstico precoce da infecção e conhecer a prevalência dessa infecção e suas complicações em pacientes brasileiros com fibrose cística, tendo em vista a ausência de dados em nosso meio. O trabalho será realizado com todos os pacientes matriculados no ambulatório de Fibrose Cística da Santa Casa de São Paulo para triagem da infecção por *Aspergillus fumigatus* em um período de 1 ano. Os exames utilizados serão:

\*Teste de Hipersensibilidade Cutânea;

\*IgE Sérica;

\*IgE Específica;

\*Hemograma para avaliação de eosinofilia;

\*Cultura de secreção respiratória( escarro ou aspirado faríngeo ) sempre que for possível a coleta deste material.

Para diferenciar infecção prévia com sensibilização do paciente e infecção ativa (atual) serão realizados outros critérios clínicos e radiológicos.

O seu nome ou o de seu filho(s) não será descrito no trabalho, quando necessário será identificado pelas iniciais e data de nascimento. As informações obtidas serão analisadas em conjunto, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, mantendo-se assim, o direito de sigilo e privacidade. Todo paciente tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais ou finais da coleta de dados. É garantida a liberdade de retirada deste consentimento a qualquer momento e deixar de participar não acarretará em qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento neste Centro.

Assinando este documento, você estará consentindo que os exames seus ou os de seu filho(s) sejam coletados e que possamos chegar a detecção precoce da infecção por *Aspergillus fumigatus*, com intuito de reverter a progressão da infecção, que pode provocar uma rápida deterioração das condições clínicas, com lesão progressiva do parênquima pulmonar.

Não haverá despesas pessoais para o participante e não haverá compensação financeira relacionada à sua participação.

O responsável é a Dra Simone Santana Aguiar, cujo endereço é Rua Dr Cesário Mota Júnior, 112 Santa Cecília, telefone: \_\_\_\_\_.



Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) endereço: Rua De Cesário Mota, 112 Santa Cecília ;Fone 32240122 Ramal 5502.

Assim declaro que fui suficientemente esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim,descrevendo o projeto "Prevalência da infecção fúngica por *Aspergillus fumigatus* em pacientes com Fibrose Cística".

Ficaram claros para mim quais são os objetivos deste projeto,procedimentos a serem realizados e riscos.A minha decisão em participar foi discutida com o responsável pela execução do trabalho,assim como as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes.Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que terei acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento,antes ou durante a coleta de dados,sem penalidades,prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste Centro de Tratamento.

Assinatura do Paciente/Responsável Legal \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura da Testemunha \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária este Consentimento Pós-Informado.

Assinatura do Responsável \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Anexo 3 : Dados dos Pacientes

Número	Iniciais	Gênero	Idade (anos)	IgE (total)	Eosinófilos	RAST	Teste Cutâneo
1	ACGC	F	1	18,4	163,8	Negativo	Negativo
2	GSS	F	1	30	216	Negativo	Negativo
3	LRCS	M	1	34,4	263,12	Negativo	Negativo
4	JS	M	1	34,8	278,8	Negativo	Positivo
5	ICSC	F	1	40,5	280	Negativo	Não realizou
6	AJWNS	F	1	20,5	482,6	Negativo	Positivo
7	MEOB	F	1	62	836	Negativo	Positivo
8	RRM	M	2	572,7	98,1	Negativo	Não realizou
9	RYAM	F	2	660,4	259,2	Positivo	Negativo
10	LGS	F	2	195,5	269,8	Negativo	Negativo
11	ABR	F	3	19,2	96,3	Negativo	Negativo
12	KVMT	F	3	3,86	236	Negativo	Negativo
13	LSO	F	3	196,1	259,8	Negativo	Negativo
14	VBS	M	3	215	296	Negativo	Negativo
15	IRMR	F	3	23,1	297	Negativo	Positivo
16	FVS	M	3	446,2	446,2	Negativo	Negativo
17	LBGRR	F	4	19,2	67	Negativo	Negativo
18	LES	F	4	20,7	131,6	Negativo	Negativo
19	BXC	F	4	22,6	135	Negativo	Negativo
20	VNP	F	4	24,9	169,52	Negativo	Negativo
21	FSM	F	4	172	232,4	Negativo	Negativo
22	MCA	M	4	1123	303,4	Negativo	Negativo
23	CCO	M	4	21,5	412,5	Negativo	Positivo
24	KSS	F	4	24,5	538,2	Negativo	Negativo
25	LCL	M	4	345,9	591,6	Negativo	Negativo
26	CASS	M	4	18,4	613,6	Negativo	Negativo

Número	Iniciais	Gênero	Idade (anos)	IgE (total)	Eosinófilos	RAST	Teste Cutâneo
27	PGCOO	F	4	18,5	615	Negativo	Negativo
28	MUS	M	5	80,8	195	Positivo	Negativo
29	LRL	F	5	28,9	212,1	Negativo	Negativo
30	MOA	F	5	67,9	278,8	Negativo	Negativo
31	MVSC	M	5	87,6	810,82	Positivo	Não realizou
32	MEBP	M	6	221,7	51,5	Negativo	Positivo
33	CSA	F	6	20,1	123	Negativo	Negativo
34	APGS	F	6	372,6	448,8	Negativo	Negativo
35	TAR	F	6	272	460	Negativo	Negativo
36	AVSL	F	6	1555	469,2	Negativo	Positivo
37	MGRC	M	6	743,7	581	Negativo	Negativo
38	GMV	M	7	2481	174,4	Negativo	Negativo
39	JTQ	F	7	48,6	273,6	Negativo	Negativo
40	LGL	F	7	1217	504,27	Negativo	Negativo
41	RVS	F	8	543,1	267	Positivo	Negativo
42	RGS	F	8	66,2	311,6	Negativo	Não realizou
43	DAP	F	8	56,1	665,4	Negativo	Negativo
44	FGI	M	8	613,3	1039,5	Positivo	Negativo
45	DAB	M	9	61,3	208,8	Positivo	Negativo
46	LNS	F	9	73,4	84	Negativo	Negativo
47	JPRS	M	10	33,3	117	Negativo	Positivo
48	MGTR	F	11	236,6	0	Negativo	Não realizou
49	JG	F	11	18,4	153,3	Negativo	Positivo
50	ISS	F	11	102,2	163,2	Negativo	Negativo
51	GHLFS	M	11	17,6	192,5	Negativo	Positivo
52	CGS	M	11	67,4	393,3	Negativo	Negativo
53	SPA	M	11	70,1	504,7	Negativo	Não realizou

Número	Iniciais	Gênero	Idade (anos)	IgE (total)	Eosinófilos	RAST	Teste Cutâneo
54	ANO	M	11	18,4	0	Negativo	Negativo
55	ETS	M	12	82,2	0	Positivo	Positivo
56	LFROA	M	12	123	62	Negativo	Negativo
57	TAS	F	12	1598	204,6	Positivo	Negativo
58	JOM	M	12	385,2	7	Positivo	Positivo
59	CRGS	M	13	19,2	284,5	Negativo	Não realizou
60	BCR	F	13	488	332,5	Negativo	Negativo
61	LSB	M	13	975,3	454,5	Positivo	Negativo
62	MSS	F	14	132,7	81,6	Negativo	Positivo
63	HJBM	M	14	111,7	94,5	Negativo	Positivo
64	CAS	F	14	20,1	438	Negativo	Negativo
65	SSS	F	14	10510	595,9	Positivo	Negativo
66	RNM	M	15	18,4	151,8	Negativo	Negativo
67	WMAF	M	15	191,3	230,4	Negativo	Negativo
68	KBN	F	17	93,6	117,6	Negativo	Negativo
69	LBM	M	18	19,9	89,4	Negativo	Negativo
70	JFF	M	18	167,3	112	Negativo	Negativo
71	DCAC	M	18	53,4	167	Negativo	Negativo
72	VNO	F	18	42	231	Negativo	Positivo
73	FRP	M	21	347,7	163,8	Positivo	Positivo
74	JS	F	23	18,4	19,9	Negativo	Positivo
75	JTMU	F	23	20,1	58,4	Negativo	Negativo
76	WRAA	M	23	21,7	195	Positivo	Positivo
77	JMS	M	23	1276	246	Negativo	Não realizou
78	BDN	F	23	181,7	342	Positivo	Negativo
79	DFS	F	27	25,5	99,2	Negativo	Negativo
80	EAM	F	28	709,2	65,7	Negativo	Negativo

<b>Número</b>	<b>Iniciais</b>	<b>Gênero</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>IgE (total)</b>	<b>Eosinófilos</b>	<b>RAST</b>	<b>Teste Cutâneo</b>
81	FLSA	M	28	18,4	2669	Negativo	Positivo
82	DFS	F	30	279,1	353,5	Positivo	Positivo
83	APS	F	31	164,1	188,8	Negativo	Positivo
84	RGV	F	31	19,2	314	Negativo	Negativo
85	MGV	M	32	72,7	159	Positivo	Positivo
86	MCN	M	33	53,6	53,5	Negativo	Positivo

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sibley CD, Parkins MD, Rabin HR, Duan K, Norgaard JC, Surette MG. A polymicrobial perspective of pulmonary infections exposes an enigmatic pathogen in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(39): 15070-5.
2. Delhaes L, Monchy S, Fréalle E, Hubans C, Salleron J, Leroy S, et al. The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community-implications for therapeutic management. *PLoS One*. 2012;7(4): e36313.
3. Canadian CF Patient Data Registry – 2010 Report. Disponível em [http://www.cysticfibrosis.ca/assets/files/pdf/CPDR\\_Presentation.pdf](http://www.cysticfibrosis.ca/assets/files/pdf/CPDR_Presentation.pdf). Acessado em 01 de julho de 2013.
4. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, Pedder L, Cameron W, Lavoie A, et al. Treatment of *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One*. 2012;7(4):e36077.
5. 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(3):225-64.
6. 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;3:464-71.
7. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med*. 1998;3:423-41.

8. Raskin, S. Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da fibrose cística em populações brasileiras. Curitiba (Tese de doutorado): Universidade Federal do Paraná; 2001.
9. Lemos ACM, Matos E, Franco R, Santana P, Santana MA. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. *J Bras Pneumol*.2004;30(1):9-13.
10. Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(1):37-42.
11. Royal Brompton & Harefield. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis. 5<sup>th</sup> Ed, 2011.
12. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):194-222.
13. Andersen, DH. Cystic Fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938;56:344-99.
14. Gilligan PH. Microbiology of airway disease in patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4(1):35-51
15. Disant Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-63.
16. Baggenstoss AH, Power MH, Grindlay JH. Further studies on the pathogenesis of fibrocystic disease of the pancreas. *AMA Arch Pathol*. 1951;51(5):510-7.
17. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry [on line]: 2001. Annual Data Report Disponível em: <http://www.cff.org/aboutCFFoundation/AnnualReport/> Acessado em 3 de setembro de 2013.
18. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;

- 23(3): 545-9.
19. Kroll CM, Terra JP. Bactérias isoladas em cultura de escarro e secreção de orofaringe de indivíduos portadores de Fibrose Cística. Laes Haes, p. 98-118,1999.
  20. Tsui LC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3):47-53.
  21. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística do pediatra ao especialista. *J Pediatr.* 2002;78(2):171-86.
  22. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2014; Jan 15. pii: S1569-1993(13)00228-2. [Epub ahead of print].
  23. Grupo Brasileiro de Estudos de Fibrose Cística, Relatório do Registro Brasileiro de Fibrose Cística 2011 [on line]: 2001 Disponível em: [http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2011\\_Portugues\\_site.pdf](http://www.gbefc.org.br/gbefc/Registro2011_Portugues_site.pdf) . Acessado em 4 de fevereiro de 2014.
  24. Almeida MB, Bussamra MH, Rodrigues JC. ABPA diagnosis in cystic fibrosis patients: the clinical utility of IgE specific to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens. *J Pediatr.* 2006;82(3):215-20.
  25. Flotte TR, Laube BL. Gene therapy in cystic fibrosis. *Chest.* 2001;120(3):124-31.
  26. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 201;20(121):156-74.
  27. 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.



28. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med.* 1986;146(5):916-8.
29. Barth AL, Pitt TL. Microbial Pathogens Associated With Cystic Fibrosis: Special Focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *Braz J Infect Dis.* 1998;2(2):43-61.
30. Carneiro AC, Lemos AC, Arruda SM, Santana MA. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in the state of Bahia, Brazil. *J Bras Pneumol.* 2008;34(11):900-6.
31. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977;86(4):405-14.
32. Skov M, Høiby N, Koch C. Itraconazole treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Allergy.* 2002;57(8):723-8.
33. 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.
34. 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):390-4.
35. Wojnarowski C, Eichler I, Gartner C, Götz M, Renner S, Koller DY, et al. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(6):1902-7.

36. Becker JW, Burke W, McDonald G, Greenberger PA, Henderson WR, Aitken ML. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1996;109(6):1536-40.
37. Nicolai T, Arleth S, Spaeth A, Bertele-Harms RM, Harms HK. Correlation of IgE antibody titer to *Aspergillus fumigatus* with decreased lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1990;8(1):12-5.
38. Baxter CG, Dunn G, Jones AM, Webb K, Gore R, Richardson MD, Denning DW. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):560-566.
39. Høiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paed Scand Suppl*. 1982;301:33-54.
40. Souza, HAPHM. Estudo da evolução da colonização bacteriana na Fibrose Cística com ênfase em *Staphylococcus aureus*. Curitiba (Dissertação de mestrado): Universidade Federal do Paraná; 2005.
41. Forte WCN. Hipersensibilidade tipo I. In: Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. Porto Alegre: Artmed Editora. 2ª. ed. 179-237p. 2007.
42. Forte WCN, Carvalho Jr FF, Fernandes Filho WD, Shibata EM, Henriques LS, Mastroi RA et al. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata com o evoluir da idade. *J. Ped*. 2001;77:112-8.
43. Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and *Aspergillus* infection in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):598-603.
44. Virnig C, Bush RK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a US perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13(1):67-71.

## RESUMO

As principais causas de morbidade e mortalidade em Fibrose Cística (FC) são as doenças pulmonares, e entre estas, a Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA). A colonização por *Aspergillus fumigatus* em pacientes com FC pode levar à ABPA, resultante de hipersensibilidade IgE mediada contra *Aspergillus fumigatus*. A literatura refere uma prevalência variando de zero a 25% de casos de ABPA em pacientes com FC. Até o presente momento não encontramos na literatura trabalhos sobre sensibilização ao *A. fumigatus* em crianças, havendo apenas um trabalho em adultos.

O presente estudo teve como objetivo estudar a sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* através de exames complementares, em portadores de Fibrose Cística acompanhados no Centro de Referência de Tratamento de Fibrose Cística do Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Neste estudo transversal foram estudados 86 portadores de FC, com mediana de idade de oito anos. Os resultados mostraram dois pacientes com eosinofilia, sete com aumento de IgE sérica, 16 com positividade ao RAST e 23 com positividade aos testes cutâneos. Nenhum dos portadores de FC preencheu os critérios diagnósticos de ABPA.

Concluimos que os exames com positividade para a sensibilização ao *A. fumigatus* foram os teste cutâneos de hipersensibilidade imediata, seguidos do exame *in vitro* de IgE sérica específica. Acreditamos que tais exames sejam importantes no acompanhamento da sensibilização ao *A. fumigatus* de portadores de FC.

Concluimos ainda que os exames sobre eosinofilia sanguínea, dosagens de IgE

sérica total e pesquisa de *A. fumigatus* por swab ou por escarro não mostraram positividade ao *Aspergillus fumigatus* nos portadores de fibrose cística. Acreditamos que tais exames, além de dispendiosos e às vezes de difícil coleta, não contribuam para a pesquisa da sensibilização ao *Aspergillus fumigatus* em portadores de Fibrose Cística.

## ABSTRACT

Pulmonary infections are the main cause of morbidity and mortality in cystic fibrosis (CF), among them allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). Colonization by *Aspergillus fumigatus* in CF patients may lead to ABPA, an IgE mediated hypersensitivity reaction against *Aspergillus fumigatus*. Literature shows prevalence from zero to 25% of ABPA cases in CF patients. To date the literature does show any study on sensitization to *A. fumigatus* in children, with only one study in adults.

This study aims to study the sensitization to *A. fumigatus* using complementary investigation, in CF patients treated at Centro de Referência de Tratamento de Fibrose Cística do Departamento de Pediatria e Puericultura do Hospital Central da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

In this cross-sectional study, a total 86 CF patients have been evaluated (median age of eight years old). Two patients presented eosinophilia, seven presented increased total IgE serum levels, 16 were positive in RAST and 23 patients were positive in immediate skin test. No CF patient fulfilled diagnostic criteria for ABPA.

We concluded that tests with positive sensitization to *A. fumigatus* were immediate skin test, followed by *in vitro* examination of serum specific IgE. We conclude that these tests are important in monitoring the sensitization to *A. fumigatus* in CF patients.

Additionally we concluded that the testing of blood eosinophilia, total serum IgE and research of *A. fumigatus* by swab or sputum showed no positivity to sensitization for *A. fumigatus* in patients with CF. We believe that such costly tests and sometimes difficult to perform, do not contribute to the detection of sensitization to *A. fumigatus* in patients with CF.