

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

**INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DE ASPERGILOSE
BRONCOPULMONAR ALÉRGICA EM PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG**

ANDRÉ BICALHO LIMA

Belo Horizonte

2013

ANDRÉ BICALHO LIMA

**INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA DE ASPERGILOSE
BRONCOPULMONAR ALÉRGICA EM PACIENTES COM FIBROSE
CÍSTICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do título de Especialista em Pneumologia Pediátrica.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^ª Cristina Gonçalves Alvim.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG

2013



ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DO ALUNO ANDRÉ BICALHO LIMA

Realizou-se, no dia 10 de dezembro de 2013, às 08:00 horas, sala 507, Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *Investigação diagnóstica de aspergilose broncopulmonar alérgica em pacientes com fibrose cística do Hospital das Clínicas*, apresentada por ANDRÉ BICALHO LIMA, número de registro 2013669385, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Cristina Gonçalves Alvim - Orientador (UFMG), Prof(a). Renata Marcos Bedran (UFMG), Prof(a). Daniela de Lima Gomes (PBH).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 10 de dezembro de 2013.

Cristina G. Alvim

Prof(a). Cristina Gonçalves Alvim (Doutor)

Renata Marcos Bedran

Prof(a). Renata Marcos Bedran (Mestre)

Daniela de Lima Gomes

Prof(a). Daniela de Lima Gomes (Mestre)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa: Renato de Lima Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Benigna Maria de Oliveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação:

Prof^a. Ana Cristina Simões e Silva - Titular

Prof^a Benigna Maria de Oliveira - Suplente

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira - Titular

Sérgio Veloso Brant Pinheiro - Suplente

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira - Titular

Débora Marques de Miranda - Suplente

Prof. Jorge Andrade Pinto - Titular

Helena Maria Gonçalves Becker - Suplente

Prof. Ivani Novato Silva - Titular

Juliana Gurgel - Suplente

Prof. Marcos José Burle de Aguiar - Titular

Roberta Maia de Castro Romanelli - Suplente

Prof^a. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana – Titular

Cláudia Regina Lindgren – Suplente

Suelen Rosa de Oliveira - Disc. Titular (Agosto de 2012 a Julho de 2013)

Isabel Vasconcelos Poggiali - Disc. Suplente (Agosto de 2012 a Julho de 2013)

Coordenador do curso de especialização em Pneumologia Pediátrica: Laura Maria de Lima

Belizário Facury Lasmar

AGRADECIMENTOS

À Professora Cristina Gonçalves Alvim, orientadora deste trabalho, pelo seu auxílio, incentivo e confiança.

Ao grupo de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pela oportunidade a mim oferecida e apoio para minha formação, com transmissão de conhecimento e experiências.

Aos demais professores e outros profissionais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais que contribuíram durante esse período de formação.

Aos residentes de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas pela amizade e companheirismo durante este ano e, em especial, à Laís Nicoliello e à Maíla Cristina Guimarães pela colaboração na coleta de dados para este trabalho.

Aos meus pais e irmãos, pelo suporte, incentivo e carinho oferecidos em todos os momentos, permitindo que eu possa me dedicar ao máximo para alcançar meus objetivos.

À Luana, minha noiva, pelo apoio e pela compreensão nos momentos de ausência.

A Deus, que me guiou e permitiu que mais essa etapa fosse cumprida.

RESUMO

Introdução: aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma doença de hipersensibilidade, relacionada ao *Aspergillus sp.*, que acomete pacientes com fibrose cística. O diagnóstico é dificultado pela sobreposição de sintomas e alterações radiológicas e funcionais da ABPA com os da evolução da fibrose cística.

Objetivo: avaliar crianças e adolescentes com fibrose cística, acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, quanto à presença de aspergilose broncopulmonar alérgica.

Métodos: estudo descritivo, transversal, realizado em um dos centros de referência para o acompanhamento de crianças e adolescentes com fibrose cística em MG. Foram avaliadas 22 crianças e adolescentes que compareceram à consulta médica e realizaram o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata entre junho e outubro de 2013. Foram analisados, além do teste cutâneo, a dosagem de IgE total e hemograma realizados em 2013, espirometrias realizadas em 2012 e 2013 e todas as culturas de secreção de vias aéreas dos pacientes.

Resultados: foram incluídos pacientes entre 6 e 24 anos. Doze (54,5%) eram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* e 19 (86,4%) por *Staphylococcus aureus*. Em dois pacientes (9,1%) não havia colonização do trato respiratório por bactérias patogênicas. O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata foi positivo para *Aspergillus fumigatus* em dois pacientes (9,1%), sendo considerada a possibilidade de ABPA. Em um desses foi realizado o diagnóstico e iniciado o tratamento. Outro paciente apresentou dosagem de IgE superior a 3000 UI/mL e também foi considerado suspeito. Os demais não apresentaram critérios que levassem à suspeita de ABPA. A comparação das espirometrias entre 2012 e 2013 demonstrou variação média no VEF₁ de -2,65% entre os 17 pacientes que puderam ser avaliados.

Conclusão: para suspeitar de ABPA nos pacientes com fibrose cística é necessário atenção aos sintomas e às alterações funcionais e radiológicas, além da dosagem sérica de IgE anual. Para o diagnóstico, é importante propedêutica direcionada, com teste cutâneo de hipersensibilidade e também outros exames, como IgE e IgG específicos para *A. fumigatus*.

Palavras-chave: Aspergilose broncopulmonar alérgica. *Aspergillus fumigatus*. Fibrose cística. Criança. Adolescente.

ABSTRACT

Introduction: Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a hypersensitivity disease, related to *Aspergillus sp.*, that affects patients with cystic fibrosis. Diagnosis is complicated by overlapping symptoms and radiological and functional changes of ABPA with the cystic fibrosis evolution.

Objective: assessment of children and adolescents with cystic fibrosis, followed at Hospital das Clínicas of Universidade Federal de Minas Gerais by the pediatric pulmonology, about the presence of allergic bronchopulmonary aspergillosis.

Methods: Descriptive and cross-sectional study, conducted in a referral center for children and adolescents with cystic fibrosis in Minas Gerais, a Brazilian state. Were evaluated 22 children and adolescents treated by a physician and who underwent immediate hypersensitivity skin test between June and October 2013. In addition to the skin test, were analyzed total serum IgE and peripheral blood eosinophilia assayed in 2013, spirometric tests performed in 2012 and 2013 and all patients secretion airway cultures.

Results: The patients age ranged from 6 to 24 years. Twelve patients (54.5%) were colonized with *Pseudomonas aeruginosa* and 19 (86.4%) with *Staphylococcus aureus*. In two (9.1%), pathogenic bacteria had not colonized the respiratory tract. The immediate hypersensitivity skin test showed positive for *Aspergillus fumigatus* in two patients (9.1%), representing the possibility of ABPA. In one of these, was diagnosed and treatment started. The serum IgE of another patient was greater than 3000 IU/mL and was also considered suspect. The others showed no laboratory criteria that could lead to ABPA's suspicion. Comparing spirometry in 2012 and 2013 was detected -2,65% mean change in FEV₁ among the 17 patients who could be evaluated.

Conclusion: suspicion of ABPA in cystic fibrosis require attention to symptoms and functional and radiological changes, besides annual serum IgE. To diagnose, a focused propedeutic, with hypersensitivity skin test and also other tests, such as IgE and IgG specific for *Aspergillus fumigatus*, should be performed.

Keywords: Aspergillosis, allergic bronchopulmonary. *Aspergillus fumigatus*. Cystic fibrosis. Child. Adolescent.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVO	12
3 MÉTODOS	13
3.1 Critérios de inclusão	13
3.2 Critério de exclusão	13
3.3 Coleta de dados	13
3.4 Análise estatística	14
3.5 Aspectos éticos	14
4 RESULTADOS	15
5 DISCUSSÃO	21
6 REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma doença de hipersensibilidade, relacionada ao *Aspergillus sp.*, que acomete pacientes com asma ou fibrose cística (FC). O *Aspergillus sp.* é um fungo filamentosamente encontrado no meio ambiente que pode causar um largo espectro de doenças pulmonares. A espécie mais comumente envolvida é a *Aspergillus fumigatus*. A presença de tecido necrótico e cistos pulmonares na FC tornam o ambiente ideal para a colonização pelo *Aspergillus fumigatus*. O uso de antibióticos por longos períodos também pode ser um fator predisponente.¹

A prevalência de ABPA em pacientes com FC é difícil de ser estimada devido à dificuldade em se distinguir seus sintomas com os da própria evolução da doença de base. Varia de 1 a 15% entre os estudos e parece ser maior no sexo masculino, em adolescentes, pacientes com história de asma ou atopia, com pior função pulmonar e colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* (PA).^{1,2}

A ABPA é uma reação de hipersensibilidade complexa que acontece quando indivíduos susceptíveis são colonizados pelo *Aspergillus fumigatus*. Os alérgenos e toxinas do fungo, expostos ao epitélio respiratório e ao sistema imune, são processados pelas células apresentadoras de antígenos HLA-DR2 ou HLA-DR5 e apresentados às células T do tecido linfóide broncoalveolar. A resposta dos linfócitos T diante desses alérgenos é desviada para a resposta Th2, com a produção de IL-4, IL-5 e IL-3, levando ao aumento na síntese de IgE pelos linfócitos B e eosinofilia. Ocorre também inflamação neutrofílica mediada pela IL-8 e uma resposta Th1 adicional, com produção de IgG e IgA.^{3,4}

A presença do *Aspergillus fumigatus* e o processo imunológico desencadeado por esse causam a oclusão de vias aéreas por impação mucoide e pode evoluir para a formação de bronquiectasias. Habitualmente, as vias aéreas dos lobos superiores são mais acometidas. Pode ocorrer fibrose pulmonar com a evolução da doença.³

Aumento da tosse, episódios de sibilância, hiporexia, febre e expectoração amarronzada são alguns sinais e sintomas que sugerem a doença.³ A radiografia de tórax pode mostrar infiltrado em parênquima, principalmente nos lobos superiores, além de atelectasias, devido à impação mucoide, e sinais de bronquiectasias.²

Nos pacientes acometidos com ABPA ocorre redução da função pulmonar, com obstrução ao fluxo aéreo e aprisionamento aéreo.⁵ Em estágios mais avançados, quando já há bronquiectasias e fibrose pulmonar, pode ser evidenciado distúrbio ventilatório combinado, com componente obstrutivo e restritivo.

Em estudo com crianças com diagnóstico de fibrose cística e ABPA, a evolução da função pulmonar foi avaliada através da capacidade residual funcional (CRF) medida pela plestimografia, do índice de clearance pulmonar (LCI), do volume de ar aprisionado (V_{TG}), da resistência específica das vias aéreas efetiva (sReff) e dos índices de expiração forçada (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF_1 , e fluxo expiratório forçado com 50% da capacidade vital forçada – FEF_{50}). Foi observada piora de todos esses parâmetros nos pacientes com ABPA e essa piora foi ainda mais intensa que a dos pacientes apenas colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*. A progressão foi mais significativa no valor do FEF_{50} , seguido pelo da sReff, do V_{TG} e do LCI. Esses dados sugerem que a ABPA afeta a distribuição de gás intrapulmonar (LCI), principalmente através da obstrução brônquica e estreitamento de vias aéreas (sReff), e com desenvolvimento de doença de pequenas vias aéreas (FEF_{50}).⁶

Considerando a dificuldade do diagnóstico, com a sobreposição de sintomas e alterações radiológicas e funcionais entre a ABPA e a própria evolução da FC, foi desenvolvido um consenso com critérios diagnósticos em conferência da Cystic Fibrosis Foundation. Foram divididos em critérios clássicos e critérios mínimos para o diagnóstico, que serão apresentados a seguir.⁷

Os critérios clássicos para o diagnóstico são:

- Deterioração clínica aguda ou subaguda não atribuída a outra etiologia.
- Concentração sérica de IgE > 1000 IU/mL.
- Reação ao *A. fumigatus* em teste cutâneo ou a presença de IgE específica para *A. fumigatus*.
- Precipitinas ou IgG específico para *A. fumigatus*.
- Alteração recente em radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax, sem melhora com uso de antibiótico e fisioterapia.

Os critérios mínimos para o diagnóstico são:

- Deterioração clínica aguda ou subaguda não atribuída a outra etiologia.
- Concentração sérica de IgE > 500 IU/mL. Se há suspeita de ABPA e o nível está entre 200 e 500 IU/mL, é recomendado repetir o teste após 1 a 3 meses. Se o paciente estiver usando corticoide, o teste deve ser repetido quando a medicação for suspensa.
- Reação ao *A. fumigatus* em teste cutâneo ou a presença de IgE específica para *A. fumigatus*.
- Um dos seguintes: (1) Precipitinas ou IgG específico para *A. fumigatus* ou (2) alteração recente em radiografia ou TC de tórax, sem melhora com uso de antibiótico e fisioterapia.

A definição desses critérios trouxe grande auxílio para o diagnóstico da ABPA. Porém, ainda não há clareza sobre quantos desses critérios são necessários e quais são os marcadores mais sensíveis e os mais importantes. Além disso, já existem novos métodos para investigação e a utilidade desses precisa ser melhor definida.^{8,9}

No Brasil, foi estudada a utilidade clínica da IgE específica contra antígenos recombinantes do *A. fumigatus*, em comparação com os critérios da Cystic Fibrosis Foundation. Foram investigados 32 pacientes e ambos os métodos determinaram três casos de ABPA. Porém, o diagnóstico foi concordante em apenas dois pacientes. Assim, o exame pode ser considerado uma ferramenta útil para a detecção precoce da doença, mas a confirmação diagnóstica não pode ser desvinculada da condição clínica.¹⁰

Outro estudo brasileiro, para definir a prevalência de ABPA em pacientes com fibrose cística em centro de referência na Bahia, utilizou como critérios para o diagnóstico a presença de reação cutânea ao antígeno de *A. fumigatus* e IgE sérica maior que 1000 UI/mL; e ao menos dois dos próximos: broncoconstrição, eosinofilia acima de 1000/ μ L, infiltrados pulmonares, elevação sérica de IgE/IgG específica para *A. fumigatus*, presença de *Aspergillus sp.* no exame direto de escarro ou cultura e resposta a corticosteroides. Seguindo esses critérios, o estudo encontrou prevalência de 2,7% de ABPA.¹¹

O tratamento tem como objetivo controlar os episódios inflamatórios agudos e limitar o desenvolvimento de lesões crônicas.³ A base do tratamento é o corticoide sistêmico e a dose

de prednisona indicada é de 2mg/kg/dia por duas semanas, seguida por 1mg/kg/dia pelo mesmo período e, depois, mais duas semanas com 1mg/kg em dias alternados. Em seguida, a dose deve ser reduzida de forma gradual, geralmente durante quatro a seis meses, guiada pela resposta clínica e pela dosagem de IgE.¹² A associação de um antifúngico (itraconazol é o mais estudado) é interessante para reduzir a dose necessária de corticoide.^{3,12} O tratamento com Omalizumab também está sendo estudado, mas ainda são necessárias mais evidências de seu benefício.³

2 OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar crianças e adolescentes com fibrose cística, acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, quanto à presença de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica.

Objetivos específicos

- Analisar os resultados do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e da dosagem de IgE em crianças e adolescentes com fibrose cística acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.
- Avaliar a relação dos resultados do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e da dosagem de IgE com a função pulmonar.
- Avaliar a relação dos resultados do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e da dosagem de IgE com a colonização bacteriana de vias aéreas.
- Identificar e tratar os pacientes que preenchem critérios diagnósticos de ABPA.

3 MÉTODOS

Trata-se de estudo descritivo, transversal, realizado no ambulatório pediátrico de fibrose cística do Hospital das Clínicas da UFMG, um dos centros de referência para o acompanhamento das crianças e adolescentes em MG.

3.1 Critérios de inclusão

- Crianças e adolescentes com fibrose cística acompanhados no ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG.
- Comparecimento à consulta médica agendada entre junho e outubro de 2013.
- Realização do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata entre junho e outubro de 2013.

3.2 Critério de exclusão

- Crianças e adolescentes com fibrose cística, acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, que foram diagnosticadas pela triagem neonatal (TN). Este critério se justifica pelo fato das crianças diagnosticadas pela TN serem mais novas e realizarem o acompanhamento em dias diferentes dos pacientes incluídos neste estudo, com outra organização e protocolos específicos para a idade. O curto tempo disponível para coleta dos dados também foi um critério para definição deste recorte.

3.3 Coleta de dados

Os exames analisados foram teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, dosagem de IgE total, hemograma, espirometria e cultura de secreção de vias aéreas (escarro ou aspirado traqueal). Estes exames fazem parte do protocolo de acompanhamento anual dos pacientes e os dados foram coletados dos prontuários.

Foram avaliados o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, a dosagem de IgE e a contagem de eosinófilos séricos realizados em 2013.

As culturas de vias aéreas foram coletadas de acordo com a rotina do serviço: escarro, sempre que possível; e aspirado traqueal, quando a criança não consegue escarrar ou não apresenta expectoração. A realização da cultura de vias aéreas é indicada em toda consulta e o intervalo entre as consultas não ultrapassa três meses. Foram analisados todos os resultados de culturas dos pacientes, utilizando dados de outro estudo realizado com a mesma população¹³ e os critérios para definir colonização seguiram a proposta de Cantón¹⁴, onde colonização crônica corresponde a três ou mais culturas positivas com intervalo maior do que 1 mês entre elas.

Os valores espirométricos (volume expiratório forçado no primeiro segundo – VEF₁; capacidade vital forçada – CVF; e o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF – FEF₂₅₋₇₅) foram obtidos em 2012 e em 2013.

3.4 Análise estatística

Foi realizada a análise descritiva das variáveis estudadas, com cálculo de frequências, médias e medianas.

3.5 Aspectos éticos

Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal cuja metodologia e casuística serão as mesmas do projeto “*Adesão ao tratamento em crianças e adolescentes com diagnóstico de Fibrose Cística*”, aprovado no COEP/UFMG (parecer número ETIC 425/08), em que foram analisados os prontuários de todos os pacientes provenientes do ambulatório de Fibrose Cística do Hospital das Clínicas de MG e elaborado um banco de dados. Será encaminhado um adendo com os objetivos desta pesquisa. Considera-se que não houve sofrimento ou constrangimento para os pacientes uma vez que as informações foram obtidas dos registros dos prontuários e serão divulgadas com respeito ao sigilo.

4 RESULTADOS

Um total de 38 crianças e adolescentes com fibrose cística, não diagnosticadas pela TN, foram acompanhadas no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, no período de estudo. Foram incluídos 22 pacientes com idade entre 6 e 24 anos, média de 14,6 anos, sendo doze pacientes (54,5%) do sexo masculino. A tabela 1 apresenta as características destes pacientes. Não foram incluídos no estudo 16 pacientes, porque esses não realizaram o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata no período de junho a outubro.

Tabela 1 – Características dos pacientes estudados e resultados dos exames analisados

	<i>Teste cutâneo positivo para Aspergillus - n (%)</i>	<i>Teste cutâneo negativo para Aspergillus - n (%)</i>
Sexo		
Masculino	1 (50)	11 (55)
Feminino	1 (50)	9 (45)
Colonização de via aérea		
<i>P. aeruginosa</i>	2 (100)	10 (50)
<i>S. aureus</i>	2 (100)	17 (85)
Ausente	0	2 (10)
Eosinófilos		
≥ 1000/μL	0	2 (12,5)
≥ 500 e <1000/μL	0	2 (12,5)
< 500/μL	2 (100)	12 (75)
IgE total		
≥ 500 UI/mL	0	2 (22,2)
≥ 200 e <500 UI/mL	1 (50)	3 (33,3)
< 200 UI/mL	1 (50)	4 (44,4)
Teste cutâneo positivo para outros alérgenos		
Sim	1 (50)	10 (50)
Não	1 (50)	10 (50)
Função pulmonar		
VEF ₁ >80%	0	7 (43,8)
VEF ₁ <80%	2 (100)	9 (56,2)
Queda no VEF ₁ entre 2012 e 2013		
≥ 5%	1 (50)	7 (46,7)
< 5%	1 (50)	8 (53,3)

Onze pacientes (50%) eram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, um (4,5%) era colonizado apenas por *Pseudomonas aeruginosa* e 8 (36,4%) apenas por *Staphylococcus aureus*. Entre os pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus*, três apresentavam resistência à oxacilina. Em dois pacientes (9,1%) não havia colonização do trato respiratório por bactérias patogênicas.

Dos 18 pacientes com resultado de hemograma disponível, dois (11,1%) apresentavam contagem de eosinófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$ e outros dois com valor entre 500 e $1000/\mu\text{L}$.

Foram avaliadas as dosagens de IgE em onze pacientes, sendo que dois pacientes (18,2%) apresentaram dosagem >500 UI/mL e quatro (36,4%) com resultado entre 200 e 500 UI/mL.

A ausência do resultado dos exames em alguns pacientes se deve a falha quanto à solicitação ou não ter retornado ao ambulatório com o resultado.

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata demonstrou positividade para *Aspergillus fumigatus* em dois pacientes (9,1%), que foram considerados com suspeita de ABPA. Além desses, um paciente apresentou dosagem de IgE superior a 3000 UI/mL e também foi considerado suspeito.

O quadro 1 apresenta a aplicação dos critérios diagnósticos mínimos e clássicos para esses três casos.

Quadro 1 – Aplicação dos critérios clássicos e mínimos para diagnóstico de ABPA nos casos suspeitos.

Critério	Paciente suspeito 1	Paciente suspeito 2	Paciente suspeito 3
Reação ao <i>A. fumigatus</i> em teste cutâneo ou a presença de IgE específica para <i>A. fumigatus</i> .*	Sim	Sim	Não
Deterioração clínica aguda ou subaguda não atribuída a outra etiologia.*	Sim	Sim	Não
Concentração sérica de IgE > 1000 IU/mL.**	Não	Não	Sim
Concentração sérica de IgE > 500 IU/mL.***	Não	Não	-
Se há suspeita de ABPA e o nível está entre 200 e 500 IU/mL, é recomendado repetir o teste após 1 a 3 meses. Se o paciente estiver usando corticoide, o teste deve ser repetido quando a medicação for suspensa.***	Sim	Não	-
Anticorpos precipitantes ou IgG específico para <i>A. Fumigatus</i> .*	Não pesquisado	Não pesquisado	Não pesquisado
Alteração recente em radiografia ou tomografia computadorizada (TC) de tórax, sem melhora com uso de antibiótico e fisioterapia.*	Sim, dúvidas	Não	Não

* Clássico/mínimo **Clássico ***Mínimo

O primeiro caso apresentou IgE total igual a 329,7 UI/mL e havia utilizado corticoide oral até 12 dias antes da coleta. Além disso, esse mesmo paciente apresentou piora clínica no último ano, com aumento da frequência das exacerbações, febre, pouca resposta a antibioticoterapia direcionada à cultura de secreções de vias aéreas e perda de peso. Houve queda de 3% no VEF₁ em relação ao ano anterior. A avaliação quanto à piora radiológica é dificultada devido à presença de diversas bronquiectasias prévias. Considerando a reação cutânea, a IgE alterada e a piora clínica, foi optado por iniciar tratamento de ABPA para este paciente.

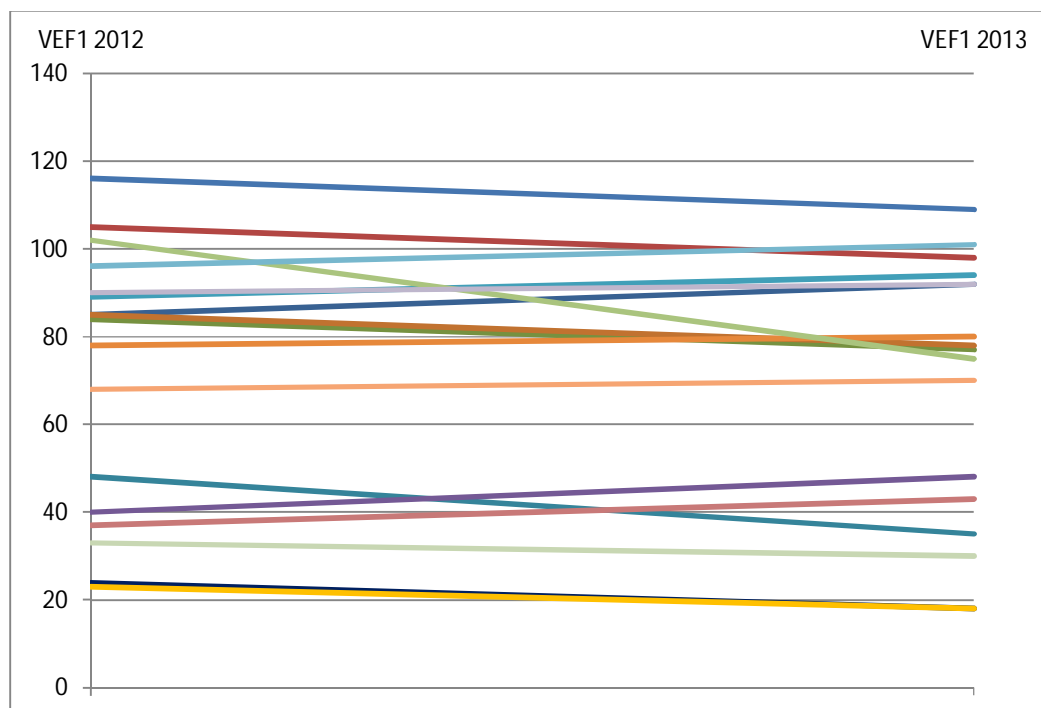
No segundo caso com teste cutâneo alterado, a dosagem de IgE foi <100 UI/mL. Porém, este paciente apresentou queda importante de função pulmonar (redução de 27% no VEF₁) e também piora da frequência de exacerbações, com uso de antibiótico oral em quatro ocasiões em 2013. Para esta criança, a suspeita persiste e será repetida a dosagem de IgE total.

O terceiro paciente apresentou IgE superior a 3000 UI/mL, com contagem de eosinófilos igual a 370/ μ L e teste cutâneo positivo para ácaros. Este paciente apresenta função pulmonar estável e VEF₁ $>80\%$. Pode se tratar de associação entre atopia e FC.

Os demais pacientes não apresentaram critérios laboratoriais que levassem à suspeita de ABPA, embora metade não tenha realizado a dosagem de IgE total.

O teste cutâneo avaliou também a reação de hipersensibilidade para outros extratos. Em onze pacientes (50%) foi notada reação a algum dos três ácaros estudados (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), em quatro pacientes (18,2%) a algum dos extratos de barata (*Blatella germanica* e *Periplaneta americana*), um (4,5%) apresentou reação ao extrato de gato (*Felix domesticus*) e um (4,5%) ao outro fungo estudo (*Alternaria alternata*). Nenhum paciente apresentou hipersensibilidade ao reagente de cão (*Canis familiaris*). Dez pacientes (45,5%) tiveram o teste negativo para todos os alérgenos estudados.

As medidas da espirometria realizadas em 2013 foram comparadas com o exame realizado um ano antes, ou o mais próximo disso. Para quatro pacientes não foram encontrados os resultados de exames em 2013 ou não conseguiram realizar manobras espirométricas aceitáveis. Dos 18 pacientes com função pulmonar avaliada em 2013, dez (55,6%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo, um (5,6%) demonstrou distúrbio ventilatório restritivo e em um foi notado distúrbio ventilatório combinado (obstrutivo-restritivo). Seis pacientes (33,3%) tiveram resultados normais de espirometria. A comparação com o resultado espirométrico anterior demonstrou redução do VEF₁ em nove pacientes (52,9%) e aumento em oito pacientes (47,1%). Em um paciente não foi possível avaliar a evolução da função pulmonar devido à ausência de resultado recente para comparar. O gráfico da figura 1 mostra a evolução da função pulmonar nos 17 pacientes. A média na variação do VEF₁ entre esses pacientes foi de -2,65%, variando de -27% a +8%. Esse resultado foi fortemente influenciado pela redução expressiva em dois pacientes (27 e 13%), que merecem atenção especial quanto à evolução funcional e outras alterações clínicas e laboratoriais nesse momento.

Figura 1 – Evolução dos valores de VEF₁ de 2012 para 2013.

5 DISCUSSÃO

Este estudo foi motivado pela preocupação com a possibilidade de subdiagnóstico de ABPA nas crianças e adolescentes com fibrose cística acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG.

Alterações clínicas e radiológicas não são suficientes para o diagnóstico e, muitas vezes, nem mesmo para a suspeição da doença, já que se confundem com as exacerbações de origem bacteriana e com a própria história natural da fibrose cística. Portanto, torna-se indispensável o auxílio de exames complementares para o diagnóstico de ABPA. Ressalte-se que os exames complementares mais utilizados, IgE total e o teste cutâneo de hipersensibilidade, foram efetivamente incorporados à rotina do serviço após a realização deste estudo. Porém, é reconhecido que as alterações laboratoriais podem ocorrer por outras causas e devem ser avaliadas em conjunto com outros dados (critérios diagnósticos).

Neste estudo, foram analisados o teste cutâneo em 22 pacientes, em conjunto com dados relativos a IgE total, eosinofilia, a evolução funcional, clínica e radiológica. Considerando esses critérios, foi possível realizar o diagnóstico em um paciente (4,5%) e foi notada a necessidade de prosseguir a investigação, com repetição de exames e observação clínica de mais um paciente com reação cutânea de hipersensibilidade, e observar aquele com dosagem de IgE elevada > 3000 UI/mL.

Com este trabalho, foi possível confirmar a dificuldade em se fazer o diagnóstico de ABPA em pacientes com fibrose cística, mostrando que é importante estar sempre atento aos sintomas, alterações funcionais e radiológicas para haver suspeita. Porém, é também indispensável a utilização de exames complementares, como a dosagem de IgE e o teste cutâneo de hipersensibilidade, que aumentam a probabilidade de ABPA. Seria interessante complementar a avaliação com a realização de IgE e IgG específicas para *A. fumigatus*, que fazem parte dos critérios propostos pela Cystic Fibrosis Foundation.

Concluindo, a ABPA pode ser responsável por deterioração clínica e funcional na FC, exige alto grau de suspeição e realização de propedêutica direcionada. Avaliar periodicamente os pacientes com doença de longa duração é uma estratégia para evitar o subdiagnóstico. Recomenda-se atenção na aplicação do protocolo, com realização anual da IgE sérica, e avaliação do impacto do tratamento nos casos suspeitos com critérios diagnósticos.

REFERÊNCIAS

1. Que C, Geddes D. Respiratory fungal infections and allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A (eds): Cystic Fibrosis in the 21st century. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2006, vol 34, pp 166-72.
2. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. 2011;20(121):156-74.
3. Knutsen AP, Temprano J, Wooldridge JL, Bhatla D, Slavin RG. Environmental exposures in the normal host. In: Wilmott e cols. Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 8th ed. Elsevier, 2012.
4. Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. Clin Dev Immunol. 2011;2011:843763.
5. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergillosis. Clinical forms and treatment. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(4):201-8.
6. Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Cramer R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(11):1211-20.
7. 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.
8. Delhaes L, Frealle E, Pinel C. Serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: State of the art and further challenges. Med Mycol. 2010;48 Suppl 1:S77-87.
9. 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.
10. 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 (Rio J). 2006;82:215-20.
11. Carneiro ACC, Lemos ACM, Arruda SM, Santana MAPS. Prevalência de aspergilose broncopulmonar alérgica em pacientes com fibrose cística na Bahia, Brasil. J Bras Pneumol. 2008;34(11):900-6.
12. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. 5th ed. Royal Brompton Hospital. 2011. Available on www.rbht.nhs.uk/childrencf.
13. Bedran R. Avaliação da colonização pulmonar e do estado nutricional em crianças e adolescentes com Fibrose Cística, antes e após a triagem neonatal. Dissertação de Mestrado, 2011.

14. Canton R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. Clin Microbiol Infect. 2005 Sep;11(9):690-703.