

Fundação Bahiana  
para Desenvolvimento  
das Ciências



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública

# **PREVALÊNCIA DE ASPERGILOSE PULMONAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA FIBROSE CÍSTICA NA BAHIA**

Dissertação de Mestrado

*Ana Cláudia Costa Carneiro*

4(813.8)



002944

Salvador - Bahia  
2005



# **PREVALÊNCIA DE ASPERGILOSE PULMONAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA FIBROSE CÍSTICA NA BAHIA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública / Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências como etapa obrigatória para obtenção do título de Mestre em Medicina.

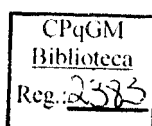
**Autor:**

*Ana Cláudia Costa Carneiro*

**Professores orientador:**

*Prof. Dr. Sérgio Arruda*

Salvador - Bahia  
2005



## Ficha Catalográfica

C 289 CARNEIRO, Ana Cláudia Costa

Prevalência de aspergilose pulmonar em um centro de referência para fibrose cística na Bahia./ Ana Cláudia Costa Carneiro; Orientador: Antônio Carlos Lemos; Sérgio Arruda. Salvador: A.C. C. C. 2005.

112 f.

Dissertação de Mestrado – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública- Fundação para Desenvolvimento das Ciências. Pós-Graduação em Medicina Interna.

1. Aspergilose Pulmonar    2 Fibrose Cística

I. Lemos, Antônio Carlos. II. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. III. Título.

CDU: 582.282.123.4



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ - BAHIA**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de  
Medicina e Saúde Pública

# PREVALÊNCIA DE ASPERGILOSE PULMONAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA FIBROSE CÍSTICA NA BAHIA

*Ana Cláudia Costa Carneiro*

Folha de Aprovação

Comissão Examinadora

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Angelina Xavier Acosta**

Doutor em Clínica Médica – Fac. de Medicina de Ribeirão Preto  
Pesquisadora do Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz/ FIOCRUZ

**Prof. Dr. Antonio Carlos M. Lemos**

Doutor em Medicina Interna - Universidade Federal da Bahia  
Prof. Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

**Prof. Dr. Jamocyr Moura Marinho**

Doutor em Medicina - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública  
Prof. de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Salvador - Bahia  
2005

*"Ser o que somos e vir a ser o que somos  
capazes de ser é o único objetivo da vida"*

*(Baruch de Spinoza)*

*A minha avó Maninha que sempre  
me estimulou a não ter medo.*

*A meu pai Edvaldo que sempre acreditou em mim;*

*A minha mãe Nadir presença ativa e  
constante na minha vida.*

*A Diógenes meu amigo, companheiro e amor.*

*Aos nossos filhos Hugo e Laís,  
os nossos melhores presentes.*

## Instituições Envolvidas

---

- **EBMSP** – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
- **FBDC** – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências
- **FIOCRUZ–Bahia** – Fundação Oswaldo Cruz – Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz
- **HEOM/SESAB** - Hospital Especializado Octávio Mangabeira / Secretaria de Saúde do Estado da Bahia **Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia**

## Contrapartida Institucional

---

- **HEOM/SESAB** – Hospital Especializado Octavio Mangabeira/ Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
- **ICS/UFBA** – Instituto de Ciências da Saúde – Laboratório de Imunologia.
- **ABACONTT/NUPEP** – Associação Baiana de Apoio ao Controle da Tuberculose / Núcleo de Pesquisa em Pneumologia.

## Agradecimentos

---

- Aos pacientes do Ambulatório do Centro de Referência de FC da Bahia que em meio a sua dor nos ensinam que a vida é uma contínua luta, onde pequenas vitórias devem ser celebradas.
- A Dra. Maria Angélica Santana, coordenadora do Centro de Referência de FC da Bahia, profissional competente e apaixonada pela Fibrose Cística, que despertou em mim interesse por esta patologia.
- Ao Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM), minha primeira escola, local que vem me permitindo crescer como profissional e por em prática meus sonhos.
- A Nilzete Santos e Santos, auxiliar de enfermagem que colaborou com muita disposição e presteza para que este projeto acontecesse. In memoriam
- Aos acadêmicos de Medicina Daniel Adans Wenzinger e Mariana Andrade Carvalho pela participação atenciosa na coleta de dados.
- A todo o corpo clínico e administrativo do HEOM que direta ou indiretamente colaborou com este projeto.



# Sumário

---

<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>xi</b>
<b>LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>15</b>
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	<b>48</b>
<b>IV. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>49</b>
<b>V. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>51</b>
<b>V.1 Delineamento do Estudo</b> .....	<b>51</b>
<b>V.2 População de Estudo</b> .....	<b>51</b>
V.2.1 Estratégia de Seleção da população	51
<b>V.3 Local do estudo</b> .....	<b>52</b>
V.3.1 Características do Local de Estudo	52
<b>V.4 Critérios de diagnóstico de fibrose cística</b> .....	<b>53</b>
<b>V.5 Critérios diagnósticos de aspergilose pulmonar:</b> .....	<b>54</b>
<b>V.6 Critérios de Inclusão / Exclusão</b> .....	<b>54</b>
V.6.1 Inclusão	54
V.6.2 Exclusão	55
<b>V.7 Métodos</b> .....	<b>55</b>
<b>V.8 Metodologia</b> .....	<b>61</b>
V.8.1 Variáveis de Interesse	61

V.8.2 Operacionalização das Variáveis:	63
<b>V.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>63</b>
<b>V.10 ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>64</b>
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>65</b>
<b>VII. DISCUSSÃO.....</b>	<b>77</b>
<b>VIII. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>86</b>
<b>IX. CONCLUSÕES.....</b>	<b>89</b>
<b>X. SUMMARY.....</b>	<b>90</b>
<b>XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>92</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>103</b>

## Lista de Figuras

---

- Figura 1.** Ilustração esquemática do *Aspergillus fumigatus* 29
- Figura 2.** Distribuição dos 74 pacientes segundo o gênero .....65
- Figura 3.** Distribuição dos 74 pacientes segundo a cor da pele.....66
- Figura 4.** Distribuição da colonização bacteriana.....67
- Figura 5.** Uso de antibióticos nos últimos doze meses .....68
- Figura 6.** Distribuição das alterações radiológicas de seios de face.....68
- Figura 7.** Distribuição das alterações evidenciadas à radiologia torácica .....69

## Lista de Tabelas

---

<b>Tabela I.</b>	Consenso de literatura baseado em evidência .....	39
<b>Tabela II.</b>	Valores de referência de IgE total.....	57
<b>Tabela III.</b>	Valores de referência de IgE específica para <i>A. fumigatus</i> .....	58
<b>Tabela 1.</b>	Características demográficas do grupo estudado.....	71
<b>Tabela 2.</b>	Idade de início dos sintomas de FC.....	72
<b>Tabela 3.</b>	Sintomas que motivaram o diagnóstico de FC .....	72
<b>Tabela 4.</b>	Variabilidade da resposta imune para <i>Aspergillus sp</i> em 74 pacientes com FC .....	72
<b>Tabela 5.</b>	Características dos pacientes com ABPA.....	73
<b>Tabela 6.</b>	Características dos exames diagnósticos nos pacientes de ABPA .....	73
<b>Tabela 7.</b>	Análise dos 17 casos com IgE elevada de acordo com as variáveis que caracterizam imunoreatividade .....	74

- Tabela 8.** Análise dos 19 casos com aspergilina positiva de acordo com as variáveis que caracterizam imunoreatividade.....75
- Tabela 9.** Análise dos 4 casos em que 2 critérios maiores para ABPA estiveram presentes .....75
- Tabela 10.** Características demográficas, clínicas, laboratoriais e espirométricas de acordo com o nível da IgE total sérica.....76

## Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

---

<b>ABI</b>	Aspergilose broncopulmonar invasiva
<b>ABPA</b>	Aspergilose broncopulmonar alérgica
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>BAAR</b>	Bacilo álcool ácido resistente
<b>LBA</b>	Lavado broncoalveolar
<b>BD</b>	Broncodilatador
<b>CFTR</b>	Proteína reguladora de condutância trans-membrana da Fibrose Cística
<b>CVF</b>	Capacidade vital forçada
<b>ΔF508</b>	Deleção de fenilalanina na posição 508
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucléico
<b>Dornase alfa</b>	Deoxiribonuclease I recombinante humana
<b>ESCF</b>	Estudo epidemiológico de FC (Estados Unidos/Canadá)
<b>ERCF</b>	Registro Epidemiológico Europeu de FC
<b>FC</b>	Fibrose Cística
<b>MOTT</b>	Micobactéria não tuberculosa
<b>NCHS</b>	National Center for Health Statistics
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Acido ribonucléico mensageiro

<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>VEF1</b>	Volume expiratório forçado no 1º.segundo
<b>VEF1/ CVF</b>	Índice de Tiffeneau

## RESUMO

### **PREVALÊNCIA DE ASPERGILOSE PULMONAR EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA FIBROSE CÍSTICA NA BAHIA**

A Fibrose Cística (FC) é a doença genética mais comum nos pacientes causasóides. Tem uma apresentação fenotípica muito variável, além de características clínicas e laboratoriais que têm variado muito em seu entendimento nas últimas décadas. A morbi/mortalidade está muito correlacionada às complicações associadas a esta patologia. O objetivo desta dissertação foi estudar características clínicas de prevalência da associação FC e aspergilose, bem como a sua forma de apresentação na população do Centro de Referência de FC da Bahia.

No período de novembro de 2003 a março de 2005 foi realizado um estudo transversal no Centro de Referência de FC da Bahia – Hospital Especializado Octavio Mangabeira HEOM/SESAB, onde os pacientes foram avaliados pelo pesquisador principal, respondendo a um questionário padrão específico, e submeteram-se a avaliação clínica, coleta de sangue, coleta de escarro, espirometria e exame radiológico.

Foram estudados 74 pacientes, dos quais 41 (55,4%) eram do gênero masculino e 33 do feminino (44,59%). A cor da pele foi assim distribuída: 41 mulatos (55,4%), 29 brancos (39,2%) e 4 negros (5,4%).

A idade de início dos sintomas de FC variou, iniciando na infância em 60 (81,1%) e na idade adulta em 14 (19%). Os motivos que sugeriram o diagnóstico de FC foram sintomas respiratórios isolados em 46 (62,2%), sintomas respiratórios associados a retardo do crescimento em 8 (10,8%) e sintomas respiratórios mais sintomas digestivos em 19 (25,7%).



Os pacientes foram avaliados quanto à possibilidade diagnóstica de aspergilose nas suas diversas apresentações, e aplicou-se um algoritmo para identificação de ABPA; foi atribuída a presença da doença, se preenchidos 2 critérios maiores, em adaptação dos critérios clássicos para a FC, com uso de resposta cutânea imediata ao antígeno do *Aspergillus*, elevação de IgE sérica acima de 1.000IU/mL, em associação a 2 critérios menores: broncoconstrição, eosinofilia periférica acima de 1.000/uL, história de infiltrados pulmonares, elevação sérica de IgE/IgG específica para *A. fumigatus*, presença de *Aspergillus sp* no exame direto do escarro ou cultura e resposta à terapia com esteróides.

Não foram encontradas no nosso estudo outras apresentações de aspergilose, apenas ABPA, uma reação de hipersensibilidade aos antígenos do *A. fumigatus*, provocando uma inflamação mediada por IgE que conduz a uma obstrução de vias aéreas, onde identificamos 2 casos, denotando uma prevalência de 2,7%.

Em estudos de prevalência de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) em outras populações de fibrocísticos, como uma série de 14.210 pacientes com FC, acima de 4 anos de idade, entre 1993 e 1996, estimou-se a prevalência de ABPA, na América do Norte, de 2% em portadores de FC, com variação regional de 0,9%, no Sudoeste, a 4%, no Oeste. Outro estudo relevante foi o levantamento do registro epidemiológico europeu de FC (ERCF), que compreendeu 12.447 pacientes com FC, envolvendo 224 centros de referência em FC de nove países, e demonstrou uma prevalência de ABPA de 7,8%, variando de 2,1%, na Suécia, a 13,6%, na Bélgica.

Observamos dificuldades de diagnóstico semelhantes à descrita na literatura, tanto pela dificuldade de padronização de diagnóstico quanto pelo número elevado de critérios diagnósticos a serem avaliados.

Concluimos que a prevalência de ABPA na nossa população é de 2,7%, sendo o reconhecimento de tais valores importante para a padronização de investigação diagnóstica de aspergilose em nosso meio, como um fator de controle de evolução prognóstica dos nossos doentes. Durante o estudo, observou-se que 23% dos nossos pacientes apresentavam níveis elevados de IgE sérica, acima de 1.000IU/mL, mesmo sem critérios para diagnóstico de ABPA. Este registro pode ser um importante marcador de risco de se desenvolver futuramente ABPA, conforme estudo que sugere levantamento para atopia, que deve ser realizado com monitorização periódica de IgE total sérica, podendo ser eficiente para selecionar pacientes com FC e possibilitar a evolução para ABPA.

**Palavras-chave:** 1 - Aspergilose pulmonar; 2 - Fibrose Cística

# INTRODUÇÃO

A FC é a doença genética mais comum nos pacientes de causasóides. Tem uma apresentação fenotípica muito variável, além de características clínicas e laboratoriais que têm variado muito seu entendimento nas últimas décadas (1). A morbi/mortalidade está muito correlacionada com as complicações associadas a esta patologia.

Há uma grande variabilidade dos parâmetros imunes para o diagnóstico de aspergilose pulmonar em pacientes com FC, em especial na sua forma de apresentação mais comum, ABPA, ocorrendo a presença de positividade de alguns desses parâmetros em pacientes com FC, mas sem ABPA, o que dificulta o diagnóstico (2). Observa-se a descrição, na literatura, de dificuldades para estabelecer tal associação, tanto pela não uniformidade de padronização de diagnóstico, como pelo número elevado de critérios diagnósticos a serem avaliados. Em nosso estudo, avaliamos a possibilidade

de aspergilose pulmonar, nas suas diversas apresentações, associada a FC. Aplicamos um algoritmo para identificar ABPA, considerando a doença presente caso encontrássemos dois critérios maiores, associados a dois critérios menores, em adaptação do critério clássico usado para o diagnóstico de ABPA e FC (3).

Estudos de prevalência em outras populações de fibrocísticos, como uma série de 14.210 pacientes com FC (3), acima de 4 anos de idade, que foram estudados entre 1993 a 1996, estimou a prevalência de ABPA na América do Norte em 2%, com variação regional de 0,9%, no Sudoeste, a 4% no Oeste. Outro estudo relevante foi o levantamento do registro epidemiológico europeu de FC (ERCF) (4), que compreendeu 12.447 pacientes com FC, envolvendo 224 centros de referência em FC, de nove países, e demonstrou uma prevalência de ABPA de 7,8%, variando de 2,1%, na Suécia, a 13,6%, na Bélgica.

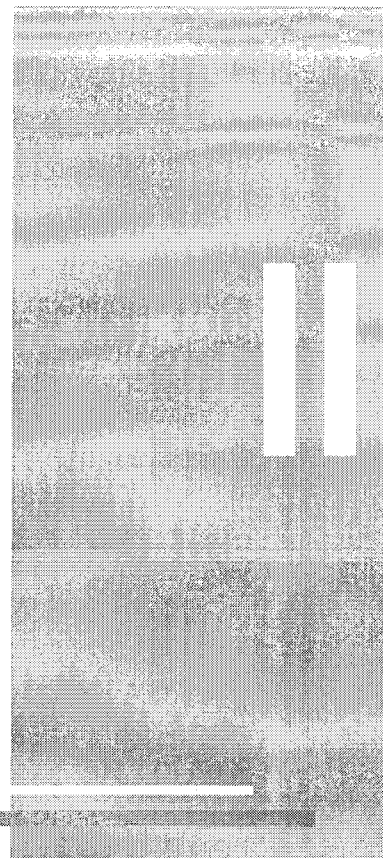
Não dispomos de dados de prevalência de aspergilose pulmonar na população brasileira de fibrocísticos.

Um levantamento para atopia, realizando monitorização periódica de IgE total sérica, pode ser custo efetivo para selecionar pacientes com FC e possibilidade de evolução para ABPA (5). A diminuição espontânea e a perda dos parâmetros imunes (IgE total) em pacientes com ABPA podem caracterizar um perfil de sensibilidade de provável evolução para ABPA em FC. Esta variabilidade aumenta a importância de se obter estudos de

acompanhamento de pacientes ao longo do tempo, incluindo sintomas clínicos, para considerar o diagnóstico de ABPA em pacientes com FC (6).

O objetivo desta dissertação foi estabelecer a prevalência da associação FC e aspergilose na população do Centro de Referência de FC da Bahia, assim como, a forma de apresentação mais comum da doença.

# REVISÃO DA LITERATURA



A Fibrose Cística é uma doença genética que, nos últimos 60 anos e, em especial, nas últimas três décadas, vem apresentando avanços no conhecimento da sua fisiopatologia e manejo terapêutico (7). Em nosso meio, a partir de 1991, com a criação do Centro de Referência de FC da Bahia, observa-se um crescente aumento na frequência de diagnóstico, além da identificação de algumas peculiaridades nas formas de apresentação da patologia, tornando imperioso o reconhecimento das características próprias dessa doença em nossa população.

Numa visão histórica sobre tal patologia, encontramos no período de 1650 a 1800 numerosos autores descrevendo casos de insuficiência pancreática em crianças (8). Em 1857, encontram-se referências na literatura científica alemã sobre crianças que tinham “excesso de suor salgado nas sobancelhas” e que morriam precocemente (9).

A FC foi descrita pela primeira vez, na literatura médica, como patologia autônoma, em 1938, por Dorothy Andersen, que a denominou doença fibrocística do pâncreas. A partir de uma completa descrição anatomopatológica (7), Fanconi, dois anos antes, descreveu o quadro como uma síndrome celíaca com alterações pancreáticas diferentes das alterações da doença celíaca típica, e com comprometimento pulmonar associado (2). De 1950 a 1960, com o início de programas de tratamentos clínicos, o prognóstico começou a mudar, passando de uma doença devastadora, com uma expectativa de vida menor que um ano, para uma patologia crônica, em crianças e adultos, com expectativa crescente de sobrevida (atualmente excedendo os 30 anos) (10).

Em 1959 foi padronizado o teste do suor para o diagnóstico de FC, com a coleta do suor estimulado pela iontoforese com pilocarpina, que ainda hoje é o padrão ouro no diagnóstico, sendo o mesmo teste padronizado, posteriormente, por Gibson & Cooke (7). No início dos anos 80, a fisiopatologia começou a ser explicada com a descoberta de que todos os órgãos afetados, incluindo as glândulas sudoríparas dos fibrocísticos, apresentavam células epiteliais com transporte anormal de íons. Em 1985, o gene que em sua seqüência selvagem não provoca nos seres humanos o desenvolvimento da doença foi localizado no braço longo do cromossomo 7 (11). Em 1989 foi clonado e seqüenciado o gen. A mutação mais freqüente foi identificada em 1990, com a deleção de 3 pares de bases – adenosina-timina-timina (ATT) – no exon 10 do gene CFTR, que se traduz em perda o

resíduo fenilalanina na posição 508 da proteína resultante, denominada deleção Phe508 ou  $\Delta F508$ .

O gene codifica uma proteína de 1.480 aminoácidos (7), sofre mutação na FC e é denominado CFTR (regulador da condutância transmembrana); trata-se de um canal de cloro localizado na porção apical da membrana das células epiteliais, que regula o transporte transepitelial de íons e água para a célula. Variedades de mutações (cerca de 1.400 descritas) já são conhecidas (13).

A FC é uma doença genética autossômica recessiva mais comum na população branca, com uma incidência de 1 em cada 2 a 3 mil nascidos vivos nos caucasóides, menos freqüente em negros, asiáticos e indígenas. No Brasil, por existir uma etnia miscigenada, estima-se que nasçam a cada ano entre 700 e 800 crianças com FC (12).

A proporção de indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino afetados é a mesma, ou seja, de portadores, é igual, não havendo evidência de segregação distorcida para os alelos da FC (11).

O gene CFTR expressa-se principalmente no sistema respiratório, no sistema reprodutor, nas glândulas sudoríparas e salivares, no pâncreas, fígado, intestino, nos rins e nas glândulas paratireóides (12). Existe uma tentativa de correlacionar a mutação com o fenótipo de apresentação da doença. Uma destas abordagens é a análise da consequência de cada

mutação na proteína CFTR. Para este objetivo foram propostas seis classes de mecanismos possíveis de levar a uma alteração da função da CFTR (7):

- Alterações da classe I – resultam de mutações que levam a uma terminação prematura na tradução do gene CFTR, podendo estas consistir em defeitos moleculares que geram um sítio de excisão anormal ou causam desvio no quadro de leitura ou, ainda, mutações sem sentido. Ocorre ausência de síntese.
- Mutações da classe II – causam defeito no processamento do RNAm, fazendo com que a glicosilação da proteína seja apenas parcial, provocando a sua degradação precoce; nessa classe está a maioria das mutações da FC, incluindo a mais comum, a deleção  $\Delta F508$ . Ocorre maturação deficiente da proteína e degradação prematura.
- Mutações da classe III – não provocam problemas no processamento da proteína, mas acarretam defeito na regulação do canal; essas alterações causam diminuição na frequência de abertura do canal ou resposta anormal ao ATP. Ocorre regulação desordenada da proteína, com diminuição da ligação de ATP e hidrólise.
- Classe IV – verifica-se defeito na condução, em que um número de mutações produz canais corretamente localizados e com regulação normal. Porém, devido à formação anormal do poro do



canal, a quantidade de cloro que atravessa a membrana é reduzida, geralmente, em um terço da capacidade normal.

- Classe V – mutações que causam processamento alternativo, com redução de transcrição do CFTR .
- Classe VI – ocorre aceleração das mudanças na superfície da célula (13).

Há grande variabilidade clínica na FC. Na tentativa de se correlacionar o tipo de mutação e o fenótipo, espera-se que indivíduos das classes I e II tenham um quadro clínico grave, pois há perda na localização da proteína na célula. Em contraste, os indivíduos das classes III e IV têm a proteína corretamente localizada, resultando em um quadro clínico menos grave.

Um estudo em pacientes com FC realizado na Inglaterra, em 1990, revelou que a idade mediana de óbito daquela população era de 20 anos, embora a expectativa média de vida das crianças nascidas naquele ano fosse de 40 anos, e que o número de adultos aumentaria cerca de 36% entre os anos de 1990 e 2000 (14).

Em 70% dos casos os diagnósticos são feitos antes de 1 ano de idade; apenas 8% dos pacientes são diagnosticados depois dos 10 anos (7).

O quadro clínico clássico de FC é de doença supurativa obstrutiva pulmonar, exocrinopatia pancreática e íon cloro elevado no suor (> 60 mEq/L) (7). A apresentação clínica da FC é de grande variabilidade,

dependente não somente da mutação genética, como da composição genética individual e de fatores ambientais.

Quase todos os pacientes têm doença sinuso-pulmonar crônica, e, no gênero masculino, após a puberdade, ocorre azoospermia obstrutiva. Aproximadamente 85 a 90% dos pacientes têm insuficiência pancreática exócrina (7). Em cerca de 2% dos pacientes há um fenótipo atípico que apresenta doença sinuso-pulmonar crônica, suficiência pancreática e teste do suor limítrofe (de 40 a 60 mmol/L), ou, raramente, concentração normal (<40 mmol/L) do íon cloro no suor.

São apresentações fenotípicas compatíveis com o diagnóstico de FC (7):

Doença sinuso-pulmonar crônica manifestada por:

- colonização/infecção persistente com patógenos típicos de FC, incluindo *Stafilococos aureus*, *H. influenza* não típico, *Pseudomonas aeruginosa* – espécie mucóide e não mucóide, e *Burkholderia cepacia*;
- tosse crônica e produção de escarro;
- anormalidades persistentes na radiologia de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação);
- obstrução de vias aéreas inferiores, com sibilância e alçaponamento de ar;
- polipose nasal, radiografia simples ou TC de seio de face alterada;
- baqueteamento digital.

**Anormalidades gastrointestinais e nutricionais**, incluindo:

- Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso retal.
- Pancreática: insuficiência pancreática, pancreatite recorrente.
- Hepato-biliar: doença hepática crônica manifestada por evidência clínica ou histológica de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular, colelitíase, micro-insuflação de vesícula biliar.
- Nutricional: falhas do crescimento (desnutrição proteínocalórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitamina D.

**Síndrome de perda de sal:** depleção aguda de sal, alcalose metabólica crônica.

**Anormalidades urogenitais masculinas:** a obstrução do canal deferente, resultando em azoospermia.

Aproximadamente 18% dos pacientes com FC apresentam obstrução intestinal no período neonatal, secundário a íleo meconial (por secreção espessa). Os sintomas respiratórios podem iniciar no primeiro mês de vida, e em cerca de 50% dos pacientes a suspeita diagnóstica é decorrente da presença dos sintomas pulmonares (7). Em aproximadamente 8 a 10% dos pacientes o diagnóstico da doença é feito na adolescência ou idade adulta (7).

Os critérios de diagnóstico de FC baseiam-se na presença de uma ou mais das características fenotípicas descritas anteriormente, acrescidos de história de FC em familiares, teste de triagem neonatal (tripsina imunoreativa) positivo, elevação das concentrações do íon cloro no suor (concentrações acima de 60 mmol/L) (15,16), identificação de mutação conhecida da CFTR, demonstração de anormalidades no transporte de íons, no epitélio nasal (diferença de potencial nasal) (17).

A inflamação pulmonar crônica e a infecção causam um aumento da morbi/mortalidade na FC, sendo a causa principal de complicação, em especial quando, através do uso de enzimas pancreáticas, já houve a eliminação da desnutrição como causa primária de morte. A infecção bacteriana crônica é uma importante característica da doença, e está direta ou indiretamente envolvida na seqüência fisiopatológica desta, sendo responsável pela morte na maioria dos pacientes (7).

A colonização fúngica pelo *Aspergillus sp* pode ocorrer devido à complicação da FC. A forma de Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA) é a apresentação mais comum, e deve ser suspeitada nos casos em que houver deterioração abrupta ou inexplicada da função pulmonar (3,18).

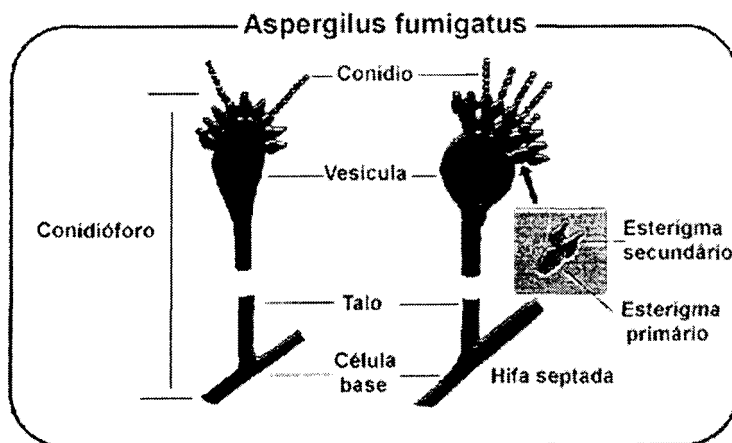
O *Aspergillus sp* é um fungo que cresce no solo, na matéria vegetal em decomposição, liberando esporos no ar durante todo o ano, principalmente nos meses de inverno (19,20). É um ascomiceto, classificado

na subdivisão Deuteromicotina, porque a maioria das espécies não tem um ciclo de reprodução sexual. (18)

O *Aspergillus sp* é saprófita, com distribuição por todas as regiões do Planeta. Os esporos têm em torno de 3  $\mu\text{m}$  de diâmetro e podem facilmente penetrar na árvore brônquica (18).

As espécies relacionadas como causadoras de doenças no homem são o *A. fumigatus*, em primeiro lugar, e o *A. flavus*, o segundo patógeno mais isolado, sendo ainda citadas outras espécies: *A. amstelodami*, *A. avenaceus*, *A. candidus*, *A. carneus*, *A. caesiellus*, *A. clavatus*, *A. glaucus*, *A. granulatus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. oryzae*, *A. quadrilineatus*, *A. restrictus*, *A. sydowi*, *A. terrus*, *A. ustus* e o *A. versicolor* (21).

O *Aspergillus sp* patogênico cresce facilmente e relativamente rápido em laboratório, em meios bacteriológicos e micológicos de rotina. Somente as espécies patogênicas necessitam de temperatura de 35°C a 37°C, e o *A. fumigatus*, em particular, pode crescer ainda em temperaturas mais altas, como a 50°C, por exemplo. A presença da *P. aeruginosa* pode inibir o crescimento do *Aspergillus sp* em meios laboratoriais. É recomendado o uso de meio de cultura micológico específico, além das culturas no meio bacteriológico, caso a suspeita de infecção fúngica esteja presente, aumentando, assim, o rendimento diagnóstico (18,22).



**Figura 1.** Ilustração esquemática do *Aspergillus fumigatus*

O *Aspergillus sp* pode causar múltiplas doenças nos seres humanos, como a aspergilose pulmonar invasiva, o aspergiloma e formas diferentes de hipersensibilidade (21,22). As pneumonias, devido ao *Aspergillus sp* e à aspergilose sistêmica, ocorrem principalmente nos pacientes com imunossupressão ou defeitos da resposta T e da fagocitose (18). A imunodeficiência detectada nesses pacientes pode ser congênita, adquirida ou iatrogênica.

Em situações onde há doença obstrutiva das vias aéreas e eliminação mucociliar deficiente, como ocorre na FC, os fungos, em especial o *Aspergillus sp*, podem proliferar e colonizar os pulmões. Apesar de muitos pacientes serem assintomáticos, alguns podem apresentar queixas ou agravamento dos sintomas pulmonares decorrentes da doença de base (23).

O *A. fumigatus* possui algumas características que podem contribuir para a patogenicidade (24), como o seu crescimento em temperatura, de 37°C, e o tamanho muito pequeno do esporo (3-5µm), o que permite

penetrar profundamente no pulmão, além de sua capacidade de interagir com as células epiteliais da superfície mucosa do brônquio, provocando descamação e estimulando a resposta inflamatória.

Os esporos são capazes de suportar condições atmosféricas adversas provavelmente pelo seu revestimento por uma proteína hidrofóbica. Apesar do exterior hidrofóbico, as conídias do *A. fumigatus* se ligam ao surfactante e a várias outras proteínas, dentre elas: a lamisina, a fibronectina e o fibrinogênio, e também ao C3. A surfactante favorece a fagocitação das conídias, assim como os diversos polimorfismos encontrados nas proteínas da surfactante pulmonar humana conduzem à especulação de que estas variações são responsáveis pelas diferenças de manifestações da aspergilose. (18)

A primeira barreira imunológica de defesa contra o *Aspergillus sp* no nariz e pulmão é o macrófago, e é capaz de destruir os esporos. Esta linha de defesa torna-se deprimida pelo uso de corticóide e por imunodeficiência de células T, possivelmente também diminuída por falha na função fagocítica e na produção de citocinas (25).

A segunda linha de defesa, uma vez que a conídia tenha germinado, são as ações dos neutrófilos e monócitos sobre as hifas, podendo isto ocorrer mesmo na ausência de opsonização ou da ativação, e tanto os mecanismos oxidativos quanto os de defesa parecem envolvidos. Os

esteróides suprimem esta linha de defesa provavelmente por supressão da resposta oxidativa e pela diminuição da mobilidade celular.

O *Aspergillus sp* produz um grande número de superóxido dismutase e, ao menos, duas catalases e manitol, e essas enzimas podem proteger o organismo dos danos do oxigênio, peróxido de hidrogênio e de outros radicais livres produzidos pelos fagócitos. Vários determinantes são atribuídos como causa da virulência do *A. fumigatus*. A conídia produz um inibidor da resposta oxidativa e da citocina pró-inflamatória. O fungo também produz diversas proteases, sendo algumas delas imunogênicas (o superóxido dismutase e a catalase B) (18).

A principal espécie causadora de problemas é o *A. fumigatus* (18, 21,22); este pode colonizar cavidades preexistentes, especialmente seqüelas de tuberculose e bronquiectasias presentes na FC, favorecendo o aparecimento de **aspergilomas** (26). O aspergiloma pode provocar tosse crônica e hemoptise, apresentando-se à avaliação radiológica como massa em formato de meia-lua, ocupando uma cavidade de paredes espessas. O fungo pode disseminar-se rapidamente nos imunocomprometidos, constituindo a **aspergilose invasiva**, que pode levar ao óbito. Ambas as formas de infecção têm sido descritas em pacientes com FC, mas são muito incomuns. Há relato de casos de **Aspergilose pulmonar invasiva** em portadores de FC (18, 21,22, 27, 28, 29).



A forma de aspergilose pulmonar mais encontrada na FC é a **ABPA**, na qual a agressão tecidual é decorrente da reação imune do hospedeiro (19,30). Esta doença é caracterizada por uma variedade de respostas clínicas e imunológicas aos antígenos do *A. fumigatus*, que coloniza a árvore brônquica, provocando uma inflamação alérgica, mediada por IgE, que resulta em obstrução brônquica. A resposta imune aos antígenos do *Aspergillus sp* é caracterizada por uma resposta tipo Th2 (18, 21, 22, 31, 32,33).

Alterações histológicas encontradas na ABPA, em espécimes pós-morte ou em lobectomia, têm as seguintes características: os mesmos aspectos histológicos da asma, hipertrofia do músculo brônquico, espessamento da membrana basal, hiperplasia de célula calicial, aumento de secreção de muco e infiltração do parênquima pulmonar com células inflamatórias; o processo contém linfócitos, monócitos e vários eosinófilos. O parênquima pulmonar é afetado por uma reação inflamatória marcada e difusa, mas centrada em torno das vias aéreas. As colorações com hematoxilina/eosina mostram envolvimento broncocêntrico, em vez de envolvimento angiocêntrico, com demonstração de ruptura de elastina no bronquíolo, além de pouca vasculite e deposição de complemento e imunoglobulina na parede da veia (34,35). Na FC sem ABPA há infiltração linfocítica de evidente distribuição peribrônquica, em contraste com a infiltração linfocítica intersticial que ocorre na FC com ABPA (35). Estão presentes bronquiectasias centrais, às vezes com rolhas de muco, abscesso,

destruição bronquiolar, granulomatose broncocêntrica, pleurite e pneumonia eosinofílica (36, 37, 38).

A imunopatogênese da ABPA em FC pode ser assim resumida:

A resposta imune aos antígenos do *Aspergillus sp* nos pacientes com ABPA, assim como em pacientes asmáticos e nos fibrocísticos, é uma resposta das células CD4 Th2. Propõe-se que a ABPA se desenvolve nesses pacientes porque há um aumento da frequência e/ou atividade de células CD4 Th2 específicas para o *A. fumigatus*. Os esporos são inalados pela árvore brônquica, ficam presos no muco, germinam e passam à forma de micélia. A micélia libera alérgenos que são processados como antígenos pelas células HLA-DR2 ou DR5 e apresentados a células T do tecido linfóide bronco-alveolar. A célula T responde aos alérgenos do *Aspergillus sp* através da secreção de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e ativação das CD4 Th2 (18).

Além do dano acarretado às células epiteliais brônquicas, por facilitar o transporte de antígenos e alérgenos através das células, estudos recentes mostram que as células do brônquio e dos alvéolos produzem citocinas pró-inflamatórias IL-8 e IL-6(18).

A liberação contínua dos antígenos e alérgenos do *Aspergillus sp* induz a ativação da resposta imune Th2 humoral, com produção muito elevada de anticorpos IgE total e IgE específica para o *Aspergillus sp*, além de adicionalmente ocorrer aumento da resposta Th1 celular, com formação de IgG e IgA contra o antígeno do *Aspergillus sp* (25).

Em lavado bronco-alveolar (BAL) de pacientes com ABPA há uma mistura de macrófago, eosinófilo e linfócitos semelhante à de indivíduos com asma. A infiltração eosinofílica é predominante, e estes estão ativados e liberam seus mediadores, tais como a proteína básica principal. É o eosinófilo a principal célula causadora da inflamação. Os linfócitos encontrados no BAL são compostos de células T, B e NK. As células T, por sua vez, são compostas por CD4 e CD8, numa relação de 2:1 (25).

Fatores predisponentes para ABPA nos fibrocísticos:

1. Outras infecções pulmonares que condicionam o uso de antibiótico para tratamento podem contribuir para o aparecimento da aspergilose (18). A prevalência de colonização por *Aspergillus* em FC é mais alta em pacientes que receberam antibioticoterapia profilática (oral, inalatória ou ambas) (39).

O uso de tobramicina inalada pode conduzir a uma taxa aumentada de isolamento do *Aspergillus* (40), o mesmo não ocorrendo com o uso da colistina inalada (18).

2. Maior suscetibilidade, sugerindo que as moléculas HLA-DR, DR2, DR5 e, possivelmente, DR4 ou DR7 contribuem para a suscetibilidade (18).
3. Tem-se sugerido a atopia (definida como IgE > 1 IU/mL para 1 alérgeno) como um fator de risco importante para o desenvolvimento de ABPA, com ocorrência em 22% de pacientes atópicos com FC, mas somente em 2% não atópicos (5).

## **Testes e marcadores específicos para diagnóstico de ABPA nos fibrocísticos**

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (tipo I) e tardia (tipo III) aos antígenos do *A. fumigatus* têm sido uma boa ferramenta de diagnóstico (41). No entanto, foram encontrados testes positivos em 31% de pacientes com FC sem ABPA (42), e em outros estudos, de 31% a 59% de positividade em populações de FC sem aspergilose (18). É sugerido um diâmetro de 4mm de endureção como positivo, enquanto que outros autores sugerem 3mm. O extrato de *A. fumigatus* para o teste cutâneo (aspergilina) deve ter uma concentração de 10 mg/mL (38). Os testes cutâneos de reatividade ao *A. fumigatus*, de leitura imediata, são baratos, rápidos, fáceis, altamente sensíveis e com valor preditivo negativo elevado (18).

Precipitados de anticorpos séricos (soroprecipitinas para *A. fumigatus*) são considerados marcadores sensíveis, ainda que estejam presentes também em fibrocísticos sem ABPA. Estudo realizado por Laufer e colaboradores (42) demonstrou precipitinas ao *A.spergilus sp* em 50% dos pacientes, diferindo de outros estudos que relatam 33% a 37%. Outra dificuldade é a constante flutuação dos níveis de precipitina (43).

Um estudo em adultos realizado por Mroueh e colaboradores (44) evidenciou uma discordância, quando o autor comparou resultados de dosagens de soroprecipitinas testados no laboratório do seu serviço, todos com resultados negativos, mas que, ao serem repetidos em outro

laboratório, apresentaram resultado positivo em 08 dos 11 soros testados. Esta discrepância foi atribuída pelo autor como decorrente do uso de antígenos de *A. fumigatus* mais potentes e/ou maior destreza por parte dos realizadores dos exames no segundo laboratório.

Outro problema relacionado à dosagem de soroprecipitinas é a flutuação dos níveis, resultante de características próprias da ABPA, que apresenta remissões e exacerbações.

Anticorpos antiprecipitinas podem ser encontrados, em particular IgG (subclasses IgG1, IgG2 e IgG4). Aumento dos níveis de IgA e IgM específicas para *A. fumigatus* também são possíveis de ser observados (18).

A dosagem de IgE total é uma medida valiosa para o diagnóstico; os valores normais variam com a idade. Os níveis considerados de elevação flutuam entre > 500 IU/ml e > 1000 IU/ml nos vários estudos. (4). Durante a infância, os níveis normais de IgE total aumentam ligeiramente, atingindo valores de adultos na segunda década da vida. De maneira geral, os níveis de IgE total aumentam não somente com o número de alergias de que seja portador, mas também com a exposição aos alérgenos relevantes (45,46).

Aumentos significativos podem ser encontrados em indivíduos sensibilizados por aspergilose pulmonar, mieloma IgE e durante o período do ciclo ativo de parasitas (25).

A avaliação de parâmetros imunes, como a IgE, constitui uma bateria sorológica com elevada especificidade, além de também estarem

disponíveis as dosagens séricas de IgE e IgG específicas para o *A. fumigatus* (22). Alguns pacientes com FC têm concentrações de IgE total baixa, tais como 100-200 ng/mL, mas, com níveis marcadamente aumentados de anticorpo específico para *A. fumigatus*, estes pacientes, algumas vezes, não preenchem critérios para ABPA, embora eventualmente se convertam em ABPA posteriormente (38).

A determinação de uma medida única de IgE elevada pode ocorrer na ausência de outros critérios para diagnóstico de ABPA, e a diminuição desses valores elevados pode acontecer espontaneamente, com ou sem uso de terapêutica com corticóide. Esta variabilidade justifica a indicação de seguimento desses pacientes, incluindo a observação de sintomas, para avaliação de um possível diagnóstico posterior de ABPA (6).

A redução dos níveis de IgE como resposta a esteróides também foi considerada um critério diagnóstico de ABPA (6). A IgE específica para *A. fumigatus* positiva correlacionou-se significativamente como resposta ao broncodilatador em provas de função pulmonar (47).

Anticorpos IgG específicos para *A. fumigatus* e subclasses de IgG (com exceção do G3) apresentaram níveis significativamente mais altos nos pacientes persistentemente colonizados por *A. fumigatus* e mais elevados ainda nos pacientes com ABPA, podendo ser este um exame importante para a triagem da doença (48). Há uma alta especificidade para IgG4 (88%) e uma sensibilidade entre 65% e 73% (48).

O método de ELISA para determinação sérica de IgG e IgE específicas para *A.fumigatus* é mais sensível em discriminar pacientes com FC e ABPA naqueles só com teste cutâneo positivo e soroprecipitinas positivas, na ausência de alterações radiológicas e evidências clínicas (49).

Os níveis de IgE específica decrescem durante as remissões de ABPA, enquanto que os de IgG e IgA específicas permanecem elevados (49).

Há uma associação de positividade dos testes imunológicos e apresentações mais graves da FC (46).

Na ausência de sintomas e de um padrão ouro diagnóstico, a sorologia positiva e/ou o teste cutâneo positivo não são evidências suficientes de ABPA (49).

A presença de obstrução de vias aéreas é um critério diagnóstico útil, mas tem especificidade baixa, e um grande percentual dos pacientes apresenta este sintoma, decorrente da doença de base (18).

A eosinofilia periférica tem um valor diagnóstico limitado, uma vez que pode ocorrer também em decorrência da infecção crônica por *P. aeruginosa*, parasitose intestinal e/ou alergias (18,43).

A cultura do escarro positiva para o *Aspergillus* foi considerada um marcador sensível para ABPA, ainda que seja vista como um critério menor (18).

A radiologia torácica convencional não é um bom método para diagnosticar ABPA em FC, pois a presença de infiltrados pulmonares e

bronquiectasias, além de ocorrer muito tarde na evolução de ABPA, está presente em 80% dos pacientes com FC (42).

Infiltrados pulmonares fugazes são comuns em ABPA associada com asma ou com FC, embora estejam presentes também na asma ou na FC, isoladamente (50).

As bronquiectasias, comumente com impactação mucóide em dedo de luva, são visualizadas na radiologia torácica quando as opacidades secundárias a infecções piogênicas associadas são resolvidas, mas, com o passar do tempo, se tornam menos proeminentes e tendem a se fundir na doença de base (4).

Utilizando dados de literatura por graus de evidência para avaliação dos dados radiológicos, como descrito na tabela abaixo (18,51), temos:

**Tabela I.** Consenso de literatura baseado em evidência

<b>Grau</b>	<b>Explicação</b>
<b>I</b>	Evidência obtida de pelo menos um estudo controlado randomizado.
<b>II-1</b>	Evidência obtida de estudos controlados sem randomização.
<b>II-2</b>	Evidência obtida de estudo de coorte ou estudo caso-controle, preferivelmente de mais de um centro ou grupo de pesquisa.
<b>II-3</b>	Evidência obtida de séries em múltiplos períodos, com ou sem intervenção; resultados dramáticos em experimentos não controlados também podem ser vistos como este tipo de evidência.
<b>III</b>	Opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em experiências clínicas, estudos descritivos ou comunicados de comitês de especialistas.

(51)

Podemos dividir as evidências radiológicas em:



**II-2** A distribuição central das bronquiectasias é comum em ABPA sem FC e rara nos pacientes com FC. As rolhas de muco são comuns em FC e em ABPA, isoladamente.

**III** Infiltrados na radiologia torácica simples são comuns em ambos, ABPA e FC; a melhora radiológica, parcial ou completa, ocorre em resposta ao uso de corticóide em FC, associado a ABPA, mais comumente do que na FC, isoladamente. As bronquiectasias centrais varicosas sugerem ABPA. A presença de tampões de muco é relatada em ABPA, e traduz-se por aparência de elevada atenuação na radiologia simples de pulmão. O espessamento pleural é observado em ABPA e em FC avançados, isoladamente.

O valor da Tomografia Computadorizada (TC) pulmonar, para precisar as imagens latentes, ocupa classe III de evidência no consenso. A TC é mais sensível que a radiologia torácica simples para detecção de bronquiectasias. No entanto, seu uso na avaliação de infiltrados pulmonares transitórios não é estabelecido. A avaliação da associação ABPA e FC é limitada por achados similares das duas doenças, e há uma limitação adicional na literatura pela grande variação de critérios diagnósticos de ABPA nos vários estudos.

Avaliando a eficiência da TC de pulmão para determinar se havia a associação entre FC e ABPA, Cartier e colaboradores (52) concluíram que um padrão de bronquiectasias bilaterais, predominantemente em lobo superior,

era encontrado tanto em pacientes com FC quanto em pacientes com ABPA, isoladamente. Reiff e colaboradores concluíram que as duas condições não podem ser diferenciadas pelo padrão das bronquiectasias (53).

As rolhas de muco, quando estão localizadas em brônquios de maiores calibres, podem ser visualizadas com a radiologia simples de tórax. Entretanto, é na TC que são mais bem identificadas. Quanto aos nódulos centro-lobulares e tampões mucosos de elevada atenuação, somente podem ser identificados por TC. Tanto a TC convencional quanto a TC de alta resolução têm vantagens para a avaliação de ABPA e asma. Porém, qual a melhor técnica a ser utilizada na ABPA associada a FC não está bem estabelecida (18); a escolha dependerá da alteração que se procura, para identificar mudanças nos padrões já existentes na FC.

Sintetizando, embora os achados de bronquiectasias císticas ou varicosas de localização central sejam mais comuns em ABPA, são suficientemente comuns nos pacientes com FC, o que limita o seu valor diagnóstico da associação (54, 55, 56, 57). A única imagem que é vista na avaliação radiológica simples em ABPA, e não nos pacientes com FC, é a presença de rolhas de muco de elevada atenuação.

Critérios diagnósticos de aspergilose pulmonar (3):

- 1) Aspergilloma:** Alterações radiológicas, com a presença no lobo superior do pulmão de massa intracavitária, móvel com aspecto em crescente, associado a espessamento pleural. Às vezes, a massa pode ser difícil

de se visualizar em radiologia simples, fazendo-se necessária a TC de pulmão. O exame direto do escarro pode detectar a presença do *Aspergillus sp*, mas este é negativo em 50% dos casos. A pesquisa de anticorpos IgG específica no soro é positiva em quase todos os casos; entretanto, pode haver falsos negativos em outros *Aspergillus sp* que não o *A. fumigatus*, ou em pacientes em uso de corticóide. A reação imediata para o *A. fumigatus* é positiva apenas na minoria dos casos.

**2) Aspergilose crônica necrotizante (ACN):** A radiologia de tórax mostra, geralmente, um processo infiltrativo de lobos superiores ou nos seguimentos superiores dos lobos inferiores. Uma bola fúngica pode ser vista na metade dos casos; o espessamento pleural adjacente é uma característica encontrada e pode ser uma indicação de um processo localmente invasivo. O diagnóstico é confirmado pela demonstração histológica de invasão do tecido pelo fungo e do crescimento da espécie do *Aspergillus sp* em uma cultura. Entretanto, o rendimento de espécimes de biópsias transbrônquicas ou aspirados percutâneos são relativamente pobres, e uma biópsia torácica a céu aberto raramente é realizada nesses pacientes. Um diagnóstico clínico de ACN pode ser feito utilizando-se os seguintes critérios:

- a- Características clínicas e radiológicas consistentes com o diagnóstico.
- b- Isolamento da espécie do *Aspergillus sp* pela cultura do escarro ou de amostras broncoscópicas ou percutâneas.

- c- Exclusão de outras condições, com apresentações similares; tais como: a tuberculose em atividade, a infecção por micobactéria, a histoplasmose cavitária crônica ou a coccidioidomicose.

Outros testes, embora não sejam diagnósticos, incluem anticorpos de IgG no soro dos pacientes, com resultados positivos em 90% dos pacientes e reação imediata cutânea positiva da pele para antígenos do *Aspergillus sp.*

### **3) Aspergilose broncopulmonar invasiva (ABI):**

Principalmente quando há comprometimento difuso do pulmão, o lavado bronco-alveolar (LBA) é útil no diagnóstico, sendo realizado o exame direto para fungo e a cultura. A especificidade de um resultado positivo no líquido do LBA é muito elevada, alcançando 97%, mas a sensibilidade na maioria dos trabalhos está aproximadamente entre 30% e 50%. A biópsia transbrônquica não deve ser realizada, uma vez que não adiciona muito ao LBA e está associada a riscos. As biópsias "a céu aberto" ou via toracoscopia estão associadas a resultados falsos negativos em imunocomprometidos. A sorologia não é útil no diagnóstico, pois a detecção do anticorpo para o *Aspergillus sp* é baixa, devido à resposta imune pobre e à rapidez com que as infecções ocorrem. A detecção do antígeno do *Aspergillus sp* no soro e nas amostras do LBA tem aumentado o interesse, com novas técnicas em desenvolvimento. O diagnóstico de ABI é definitivo quando a histopatologia do tecido expõe o fungo, com ou sem uma cultura positiva para o *Aspergillus sp*. O diagnóstico é provável quando o relato clínico é

compatível, e quando duas culturas do escarro, ou uma do LBA, ou uma cultura do lavado brônquico, ou uma cultura do escovado é positiva para espécies do *Aspergillus sp*, ou, ainda, o exame da citologia do líquido do LBA mostre as hifas características ou o antígeno do *Aspergillus sp* positivo no sangue ou no LBA (21).

**4) Aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA):**

Critérios clássicos de diagnóstico são divididos em: MAIORES - Resposta cutânea imediata ao antígeno do *A. fumigatus*, sorologia para o *Aspergillus sp*, elevação sérica da IgE total, episódios de obstrução brônquica, eosinofilia no sangue periférico, história de infiltrado pulmonar, elevação de IgE/IgG específicas para o *A. fumigatus*. MENORES - Presença de *Aspergillus sp* no exame direto do escarro ou em cultura, história de expectoração de moldes brônquicos, teste cutâneo de leitura tardia (tipo *Arthus*) para o *A. fumigatus*. Em adaptação dos critérios clássicos para a FC (3), o uso de 2 desses três critérios: resposta cutânea imediata ao antígeno do *A. fumigatus*, sorologia para o *Aspergillus sp*, elevação de IgE sérica acima de 1.000IU/mL; e 2 dos seguintes: broncoconstrição, eosinofilia periférica >1.000/uL, história de infiltrados pulmonares, elevação sérica de IgE/IgG específicas para o *A. fumigatus*, presença do *Aspergillus sp* no exame direto do escarro ou cultura e resposta a esteróides (3,18, 58, 59 ,60,61).

No consenso para diagnóstico e triagem de ABPA em FC elaborado pela *Cystic Fibrosis Foundation*, há a recomendação de que o diagnóstico clássico é obtido quando ocorre: deterioração clínica aguda ou subaguda sem

nenhuma outra causa atribuída, concentrações de IgE total >1000 IU/mL (2.400 ng/mL), teste cutâneo de reação imediata >3mm de diâmetro, anticorpo precipitina para o *A. fumigatus* ou anticorpo IgG sérico para o *A. fumigatus in vitro*, anormalidades recentes em radiografias de tórax que não apresentem remissão com uso de antibiótico ou fisioterapia padrão. Critérios mínimos são o quadro clínico, concentrações de IgE > 500 UI/mL e teste cutâneo (aspergilina) com 3mm de diâmetro, presença in vitro de IgE específica para *A. fumigatus* e um dos seguintes: precipitinas para *A. fumigatus* ou demonstração in vitro de anticorpo ao IgG ao *A. fumigatus*, alterações radiológicas (infiltrados ou rolhas de muco) ou TC de pulmão com bronquiectasias que não apresentem remissão com o tratamento.

Se há suspeita de ABPA e o nível de IgE total é de 200 a 500 UI/mL, é recomendado repetir o teste após 1 a 3 meses.

O consenso ainda recomenda para a triagem de ABPA em FC: manter alto índice de suspeição em paciente com idade acima de 6 anos; determinar o IgE total, anualmente, se a concentração for > 500 UI/mL; determinar a atividade do teste cutâneo de leitura imediata ao *A. fumugatus* ou usar um teste in vitro para o anticorpo IgE ao *A. fumigatus*; se o resultado for positivo, considerar o diagnóstico, tendo como base os critérios mínimos; se a concentração de IgE total for 200 a 500 UI/mL, deve ser repetida; se a suspeita persiste, devem ser realizados testes diagnósticos posteriores (teste de pele de leitura imediata, anticorpo IgE, soroprecipitinas, anticorpo IgG para *A. fumigatus*).

Outros fungos podem causar doenças alérgicas broncopulmonares, incluindo *Candida albicans*, *Curvularia sp*, *Helminthosporium sp*, *Torulopsis glabrata*, *Bipolaris sp*, *Cladosporiosis sp*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizophyllum commune* e *Tricosporon beigeli*. Se as culturas e os testes para *Aspergillus sp* são negativos, apesar de os aspectos clínicos e radiográficos serem sugestivos de ABPA, um outro fungo deve ser considerado no diagnóstico diferencial (62).

A FC pode ser um fator predisponente para outras infecções de vias aéreas causadas por outros microorganismos infreqüentes, e por isso a busca de micobactérias no escarro do paciente com FC deve ser rotina (63).

A doença pulmonar decorrente de micobactéria não tuberculosa pode ser pouco lembrada e de diagnóstico demorado, por apresentar sintomas como tosse, aumento de produção de escarro, febre baixa, mal-estar, hemoptise e radiologia anormal, sintomas freqüentes na FC (63, 64, 65). As micobactérias Mott de importância clínica são as seguintes: *M. Kansasii*, *M. genavense*, *M. marlnum*, *M. simiae*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. avium*, *M. haemophilum*, *M. intracellulare*, *M. malmoense*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* e raramente *M. smegmatis*. O *M. avium* e o *M. intracellulare* são conhecidos juntos como complexo *M. avium*, e são os causadores mais comuns de doença pulmonar, linfadenite e doença disseminada (66). Quatro síndromes clínicas podem ocorrer em quase todos os casos: doença pulmonar, linfadenite, lesão da pele, doença disseminada (nos imunocomprometidos) (66). Critérios recomendados pela

ATS (63) devem ser preenchidos para que o diagnóstico de doença devido a micobactérias não tuberculosas seja feito: pelo menos duas amostras de escarro devem ser positivas à cultura, associadas a exame direto positivo ou a 3 culturas positivas com exame direto negativo, assim diferenciando a colonização de infecção.

A distribuição de micobactérias não tuberculosas na FC varia na literatura de 13- 19,5% (64,65,67,68,69). Os pacientes com Fibrose Cística e culturas positivas para micobactéria não tuberculosa tendem a ser mais velhos e a ter comprometimento clínico pior do que aqueles sem micobacterioses (63).

A correlação, usualmente fraca na FC, entre *status* clínico e achados microbiológicos sugere que patógenos não evidenciados, além daqueles usualmente isolados, podem ter um papel importante na deterioração do pulmão (67). O papel da micobactéria não tuberculosa na evolução da FC não está bem estabelecido ainda (68). Há uma diferença de prevalência de infecção, devendo esta discordância estar relacionada à contaminação das amostras de escarro por *P. aeruginosa*, dificultando o diagnóstico (69). Há, ainda, maior controvérsia acerca da distinção entre a infecção micobacteriana e a simples colonização, dadas as dificuldades de interpretação dos achados clínicos que resultam do difuso e do complexo padrão de deterioração pulmonar dos pacientes com FC.(67).



## OBJETIVOS

A decorative graphic on the right side of the page. It features a vertical bar chart with four bars of varying heights (the first three are tall and similar, the fourth is much shorter). Below the chart is a horizontal line. The background of the graphic is a textured, greyish pattern.

1. Determinar a prevalência e forma de apresentação mais frequente de aspergilose pulmonar em pacientes do Centro de Referência para FC da Bahia.
2. Padronizar os exames a serem realizados para o diagnóstico de ABPA no Centro de Referência para FC da Bahia.
3. Identificar marcadores imunológicos que tenham valor preditivo para a ocorrência de ABPA.

# IV.

## JUSTIFICATIVA

---

Este estudo visa determinar a prevalência de aspergilose e sua forma de apresentação na população de portadores de FC, acompanhados no Centro de Referência da Bahia. Os relatos de literatura são muito variáveis, encontrando-se prevalência em torno de 10 a 13,6% sob a forma de ABPA, sua apresentação mais comum (2). Estudo epidemiológico envolvendo 14.210 pacientes estimou que a prevalência de ABPA na América do Norte é de 2% em portadores de FC, com variação regional de 0,9%, no Sudoeste, a 4%, no Oeste (3).

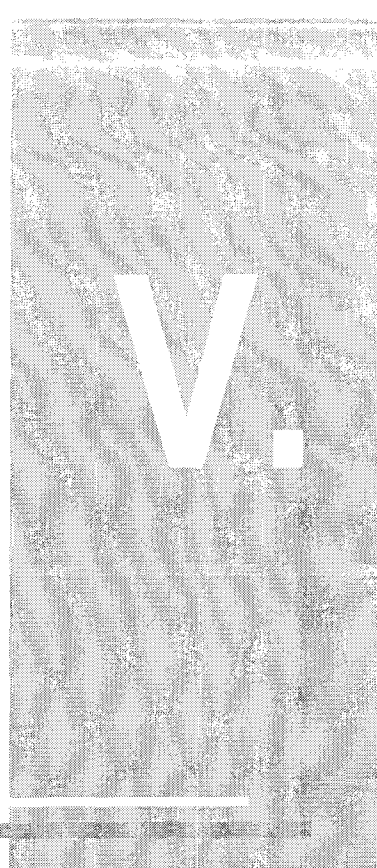
Um estudo epidemiológico europeu com 12.447 pacientes com FC, envolvendo 224 centros de referência em FC de nove países, demonstrou uma prevalência de ABPA de 7,8%, variando de 2,1%, na Suécia, a 13,6%, na Bélgica (4).

Não dispomos de dados nacionais de prevalência de ABPA em FC.

Está demonstrada a ocorrência da associação FC e aspergilose, com conseqüente aumento da morbi-mortalidade (59,61,62). Contudo, não conhecemos a prevalência desta associação em populações com características demográficas semelhantes às nossas e o impacto na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

Este estudo possibilitará informações para condutas preventivas e intervenções terapêuticas que minimizem os danos pulmonares. Nosso objetivo foi determinar a prevalência de aspergilose nos pacientes de FC do Centro de Referência da Bahia, buscando determinar qual a forma clínica de apresentação mais comum em nossa população, além de padronizar os exames para o diagnóstico e identificar associações preditivas da ocorrência da aspergilose. Estas informações possibilitarão o estabelecimento de medidas preventivas para evitar a colonização por este fungo, com conseqüente piora das alterações pulmonares, e viabilizar tratamento precoce dos pacientes acometidos por tal complicação. Com o término do estudo, ficarão padronizados os exames a serem realizados para o diagnóstico desta patologia no nosso centro; esta padronização local é uma orientação sugerida a todos os centros que trabalham com FC.

# CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS



## **V.1 Delineamento do Estudo**

Estudo de prevalência

## **V.2 População de Estudo**

A população deste estudo clínico constituiu-se de 74 pacientes com diagnóstico de FC confirmado através do Teste do Suor, realizado em 2 amostras consecutivas, com níveis de íon cloro acima de 60mEq/L, e/ou pacientes com diagnóstico genético (presença de mutação), e que preencham os critérios de inclusão.

### **V.2.1 Estratégia de Seleção da População**

Trata-se de inclusão por conveniência, selecionada no Serviço de Referência em Fibrose Cística da Bahia. Foram estudados os pacientes já

diagnosticados anteriormente e os que foram diagnosticados durante o período do estudo.

Formulamos as hipóteses de interesse: a prevalência de colonização aspergilar em portadores de FC no centro de referência da Bahia é diferente da encontrada em outras regiões.

### **V.3 Local do estudo**

Centro de Referência em Fibrose Cística da Bahia – Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM – SESAB)

#### **V.3.1 Características do Local de Estudo**

O Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM), que pertence à rede hospitalar da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, é referência para doenças respiratórias em todo o Estado da Bahia. O HEOM possui 180 leitos para internações de adultos (com 8 leitos em Unidade de Terapia Intensiva) e 30 leitos para internação pediátrica, contando também com atendimento ambulatorial de adultos e crianças para as variadas patologias respiratórias. O HEOM dispõe de serviços de apoio diagnóstico; tais como: Serviço de Radiologia, Laboratório para exames bioquímicos e microbiológicos, Serviço de Endoscopia e de Função Pulmonar. O Centro de Referência em FC do Estado da Bahia, criado em 1993, ocupa todo o primeiro andar do pavilhão infantil Hélio Fraga, sendo assim constituído: 3 consultórios clínicos, 1 consultório para atendimento pela equipe multidisciplinar (psicóloga, nutricionista, assistente social), voltado para o

atendimento de crianças e adultos, salas de fisioterapia para adultos e para crianças, setor de espirometria, sala de coleta do teste do suor, sala de espera e reunião, onde ocorrem as atividades de educação em FC.

Cerca de 200 pacientes estavam inscritos no Centro de Referência, no período em que foram coletados os dados deste estudo, 94 pacientes foram elegíveis, 20 pacientes não completaram o estudo ou por apresentarem apenas 1 teste do suor positivo, mesmo com características fenotípicas da doença, ou por residirem fora do perímetro urbano e apresentarem dificuldade de deslocamento, 74 pacientes completaram a avaliação, este número correspondendo a 79% dos pacientes elegíveis.

#### **V.4 Critérios de diagnóstico de fibrose cística**

Para o diagnóstico de FC foram utilizados os critérios descritos por Welsh (1995):

1. doença pulmonar supurativa obstrutiva e/ou;
2. exocrinopatia pancreática e/ou;
3. história familiar e/ou;
4. níveis de íon cloro no suor igual ou superior a 60 mEq/L.

Para coleta do suor, utiliza-se o método de iontoforese por pilocarpina (15) (Gibson-Cooke et al,1959) e para a dosagem do Íon cloro é utilizado o método titulométrico (Schales-Schales).

A presença da mutação  $\Delta F508$  (homozigoto) no estudo genético foi considerada também como critério diagnóstico para 1 paciente, que, devido ao estado nutricional comprometido, apresentava teste do suor limítrofe.

## **V.5 Critérios diagnósticos de aspergilose pulmonar:**

Aspergiloma, Aspergilose crônica necrotizante (ACN) e Aspergilose broncopulmonar invasiva foram investigadas conforme critérios diagnósticos descritos na revisão de literatura.

Para diagnóstico de ABPA, foram utilizados, em adaptação aos critérios clássicos para a FC (3,70), 2 dos critérios maiores: resposta cutânea imediata ao antígeno do *A. fumigatus* e elevação de IgE sérica acima de 1.000IU/mL, associados a 2 dos critérios menores: broncoconstrição, eosinofilia periférica acima de 1.000/uL, história de infiltrados pulmonares, elevação sérica de IgE específica para *A. fumigatus*, presença de *Aspergillus sp* no exame direto do escarro ou cultura, resposta a esteróides.

## **V.6 Critérios de Inclusão / Exclusão**

### **V.6.1 Inclusão**

- Diagnóstico confirmado de FC, por teste do suor positivo (duas dosagens), associado a quadro clínico compatível com a doença.
- Idade  $\geq 5$  anos.

- Concordância do paciente ou de seu representante legal (< 18 anos) em participar do estudo, caracterizada pela assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE).

### V.6.2 Exclusão

- Teste do suor limítrofe, mesmo na presença de sinais clínicos e epidemiologia positiva para FC.
- Não-concordância do paciente ou de seu representante legal (< 18 anos) em participar do estudo.
- Desistência do paciente de participar do estudo, a qualquer momento.
- Idade < 5 anos.

## V.7 Métodos

Foram preenchidas fichas clínicas de todos os pacientes (anexo 1) e realizados exame físico, teste de suor, exame radiológico de tórax em PA e perfil, exame radiológico de seios de face, exame direto e cultivo de escarro para fungos, piogênico e BK, provas de função pulmonar, coleta de 10 mL de sangue para dosagens de IgE total, IgE específica para *A. fumigatus*, teste cutâneo de reação imediata para *A. fumigatus*.

Foram realizados exames diretos do escarro com a coloração de Gram e cultivos das secreções respiratórias para piogênicos. As amostras coletadas de escarro espontâneo ou *swab* profundo, semeadas em Ágar



Sangue Probac e Ágar Sangue chocolate Probac, incubados por 24 a 48 horas, à temperatura de 37°C, e, a seguir, as colônias bacterianas identificadas pelo Kit NF II PROBAC, objetivando a identificação de bacilos gram-negativos (71,72). A avaliação das culturas foi expressa de forma quantitativa.

Foram realizados exames diretos para fungos, com identificação de estruturas fúngicas nas amostras de escarro espontâneo ou *swab* profundo, após clarificação e/ou coloração. As secreções foram examinadas a fresco. As culturas para fungos foram realizadas sistematicamente em todos os pacientes, semeando a secreção em dois tubos contendo Ágar Sabouraud, e a seguir colocados para incubar (um à temperatura ambiente e outro em estufa bacteriológica com temperatura em torno de 35°C). O método baseia-se no isolamento e identificação de fungos em amostras de escarro. A identificação dos fungos se baseia em uma somatória de dados obtidos pelo aspecto macroscópico das colônias e achados microscópicos (73,74,75,76,77). A identificação do *A. fumigatus* dá-se, predominantemente, pela visualização da conídias e conidioesporos (22).

Foram realizados, em todos os pacientes, exames diretos do escarro com coloração de Ziehl-Neelsen e culturas em meio sólido de Löwenstein-Jensen (73,74).

A dosagem de IgE total foi realizada com uso de diagnóstico *in vitro* com analisador IMMULLITE para a detecção quantitativa de imunoglobulina

específica (IgE) total, no soro. A imunoglobulina IgE funciona como o ponto de contato entre os alérgenos e células especializadas. As moléculas de IgE total são caracterizadas por uma massa molecular de aproximadamente 200.000 e ligam-se à superfície dos mastócitos e granulócitos basófilos. Como consequência desta ligação ocorre a liberação de histaminas e de outras substâncias vasoativas, que iniciam o processo de reação alérgica.

O princípio do procedimento foi imunoensaio seqüencial, com ciclos de incubação de 30 minutos. A coleta de sangue foi efetuada e após retração completa do coágulo foi realizada a centrifugação para obtenção de soro, num volume de amostra de 5µl soro, com estabilidade de 3 dias a 2º-8ºC, ou 6 meses a 20ºC. A alíquota foi congelada e acondicionada em freezer, e as dosagens foram realizadas, em média, 3 meses após a coleta.

Para os valores de referência foi realizado pelo fabricante do IMMULITE IgE total um estudo com amostras de indivíduos não atópicos. Os resultados são apresentados por idade, na tabela abaixo, com fator de conversão IU/mL x 2,4 ng/mL.

**Tabela II.** Valores de referência de IgE total

<b>Idade (anos)</b>	<b>Mediano (IU/mL)</b>	<b>95%ile (IU/mL)</b>	<b>n</b>
0-1	6,6	29	15
1-2	10,1	49	34
2-3	12,9	45	29
3-9	14,4	52	106
Adultos	20,4	87	48

A dosagem de IgE específica foi realizada com teste *in vitro* de IgE específica, utilizando o analisador IMMULITE 2000 para a quantificação de imunoglobulinas específicas (Universal 3g allergy TM). Este é um imunoensaio quimioluminescente com 2 passos reacionais, baseados numa tecnologia de fase-líquida e em esferas revestidas. Os alérgenos ligam-se a uma matriz solúvel polimérica/co-polimérica. Ciclo de incubação 2 X 30 minutos. Volume da amostra 50 µl de soro. Estabilidade por 3 dias a 2º-8ºC, ou por 6 meses a 20ºC. Os resultados obtidos são uma indicação da quantidade de IgE sérica produzida contra determinado alérgeno.

A tabela abaixo apresenta a interpretação dos resultados:

**Tabela III.** Valores de referência de IgE específica para *A. fumigatus*

<b>Classe</b>	<b>KU/L</b>	<b>Nível de anticorpo IgE</b>
0	<0,35	AUSENTE
I	0,35-0,69	BAIXO
II	0,70-3,49	MODERADO
III	3,5-17,49	ELEVADO
IV	17,5-52,49	MUITO ELEVADO
V	52,5-99,99	MUITO ELEVADO
VI	≥100	MUITO ELEVADO

As informações das técnicas laboratoriais empregadas para as dosagens de IgE total e IgE específica para *A. fumigatus* constam no bulário fornecido pelo fabricante dos dois *kits*.

As espirometrias foram realizadas nos pacientes ≥ 5 anos, idade que permite a realização deste exame. Este foi o motivo do ponto de corte

de inclusão no estudo ser nesta idade. Utilizou-se o aparelho Micro Medical, Microlab Spirometer 3.500UK, versão 5 XX. Os exames foram realizados sempre pelo mesmo técnico, obedecendo a normas da ATS e Consenso Brasileiro sobre espirometria (79, 80, 81, 82).

Foram avaliados os testes para capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no final do 1º segundo ( $VEF_1$ ), expressos como percentagem dos valores normais preditos, segundo as tabelas de Morris, para adultos, e de Knudson, para crianças e adolescentes. As mesmas medidas foram avaliadas após a inalação de broncodilatador, segundo normas da ATS (79,80).

Os distúrbios ventilatórios, baseando-se na espirometria, foram caracterizados em restritivos e obstrutivos(82).

As classificações da gravidade baseadas na espirometria respeitaram as normas da ATS (79), onde os distúrbios ventilatórios obstrutivos em indivíduos adultos podem ser categorizados em níveis de função percentuais.

Segundo as normas da ATS, a associação dos parâmetros  $VEF_1$  e  $VEF_1/CVF$  é o melhor critério para a classificação dos distúrbios ventilatórios obstrutivos. Admite-se, ainda, que, quando houver discordância entre os graus com base no  $VEF_1$  e na relação  $VEF_1/CVF$ , o distúrbio deverá ser classificado pelo grau mais acentuado. Considera-se, também, que, quando o  $VEF_1$  e a

relação VEF1/CVF são normais, com valores concomitantes do FEF25-75% abaixo de 70%, o distúrbio deverá ser classificado como leve (79).

O broncodilatador (BD) foi administrado a todos os pacientes que realizaram espirometria; foi utilizado o salbutamol, na dose de 400µg, sob a forma de dispositivo inalatório. Após a administração da droga, esperou-se pelo menos 15 minutos para repetição da prova. A resposta ao BD foi avaliada por variação do VEF1 e da CVF, sendo calculada conforme fórmula abaixo:

$$\% \text{ de resposta ao BD} = \frac{(\text{VEF1pós} - \text{VEF1pré}) \times 100}{\text{VEF1 pré}}$$

Foi considerado aumento significativo o percentual de 7%, ou aumento de valor absoluto maior ou igual a 200 mL, quando há obstrução nas condições basais, ou 300 mL, quando a espirometria basal é normal (81).

A saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) foi mensurada utilizando-se o oxímetro de dedo Oximed, com o paciente em repouso mínimo de dez minutos. A oximetria de pulso detecta a luz transmitida em dois comprimentos de onda, correspondendo a hemoglobina oxigenada e reduzida. O emissário da luz e seu detector são colocados à frente, separados pelo tecido de 5-10mm de espessura. O sinal é a diferença na absorbância entre a onda de pulso sistólica periférica e a diástole subsequente. Valores normais da PaO<sub>2</sub> foram considerados de 100mmHg

para pessoas saudáveis, aos 20 anos, e de 80mmHg, aos 70 anos, pois há uma queda média de cerca de 4mmHg a cada década vivida (82).

## **V.8 Metodologia**

### **V.8.1 Variáveis de Interesse**

As variáveis clínicas de interesse fazem parte do Banco de Dados do Serviço de FC. A ficha clínica padronizada contendo as variáveis que constam do banco de dados está reproduzida no Anexo I.

#### **Variáveis Independentes:**

1. Demográficas: idade, cor da pele e gênero
2. Clínicas: idade do diagnóstico, idade do início dos sintomas, estado nutricional, manifestações clínicas da doença pulmonar (hemoptise, supuração pulmonar, descarga pós-nasal, perda de peso, diarreia, dispnéia, sibilância, cianose, hipocratismo digital).
3. Antropométricas
  - a. IMC ( $\text{peso}/\text{altura}^2$ )
4. Radiológicas
  - a. Radiograma do tórax (PA e perfil) evidenciando bola fúngica
  - b. Radiograma dos seios paranasais

## 5. Espirométricas

- a. Capacidade vital forçada % (CVF% do previsto)
- b. Volume expiratório forçado no 1º segundo%(VEF1 % do previsto)
- c. Resposta ao broncodilatador

## 6. Saturação de pulso de O<sub>2</sub>

## 7. Laboratoriais

- a. Cultivo do escarro para piogênicos
- b. Cultivo do escarro para fungos
- c. Cultivo do escarro para micobactérias
- d. Reação cutânea imediata para *Aspergillus*
- e. IGE específica para *Aspergillus*
- f. IGE total

### **Variável Dependente**

Diagnóstico da associação FC e *Aspergillus sp.*

### **V.8.2 Operacionalização das Variáveis:**

Foram utilizados os dados clínicos e demográficos já disponíveis no banco de dados do Centro de Referência de FC da Bahia, acrescidos de preenchimento de ficha clínica e exame físico (anexo 2).

Os dados antropométricos (peso, estatura e IMC) foram coletados no momento de preenchimento da ficha clínica e do exame físico, baseados nas normas do NCHS, 1976(78).

IMC – O índice de massa corpórea foi calculado através da equação  $\text{peso/altura}^2$ .

Foram realizados radiogramas dos seios paranasais (incidências naso-mentoniana e fronto-nasal) e do tórax (PA e Perfil), avaliados por dois observadores (um radiologista e um pneumologista). As divergências interobservadores foram dirimidas através de consenso, com ajuda de um terceiro observador.

Foi elaborado um algoritmo com a distribuição dos achados que se enquadravam em critérios maiores e menores, fazendo o diagnóstico de ABPA naqueles que preenchessem os critérios.

## **V.9 Análise Estatística**

Foram calculadas as estatísticas descritivas para as variáveis estudadas, assim como as medidas de ocorrência epidemiológicas pertinentes (avaliação do perfil dos pacientes arrolados no estudo e



identificação dos critérios menores para diagnóstico de ABPA, como hiperreatividade e eosinofilia).

Os testes empregados foram: qui-quadrado de Pearson para as variáveis mensuradas ao nível qualitativo e a prova de Mann-Whitney para aquelas mensuradas ao mínimo em escala ordinal, quando comparadas 2 a 2 em grupos independentes (IgEcat).

Elaborou-se algoritmo para identificação de ABPA

Descreveu-se o perfil dos pacientes com a patologia.

## **V.10 Aspectos Éticos**

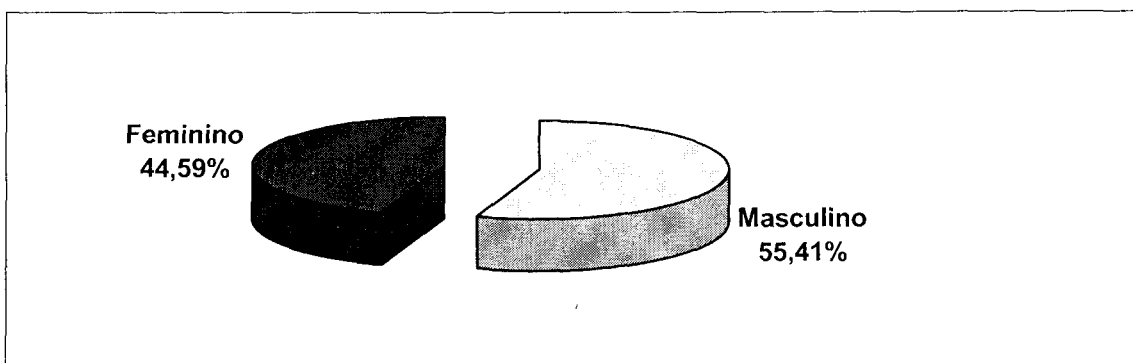
O estudo não envolveu riscos para os pacientes, pois os exames realizados fazem parte da rotina no serviço para o acompanhamento dos pacientes com FC. Todos os pacientes só foram admitidos mediante assinatura de TCLE (segundo a Resolução CONEP n. 196/96, Anexo 1).

Este projeto foi submetido ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação para o Desenvolvimento das Ciências, tendo sido aprovado sob Parecer n. 10/2003, Anexo 3.

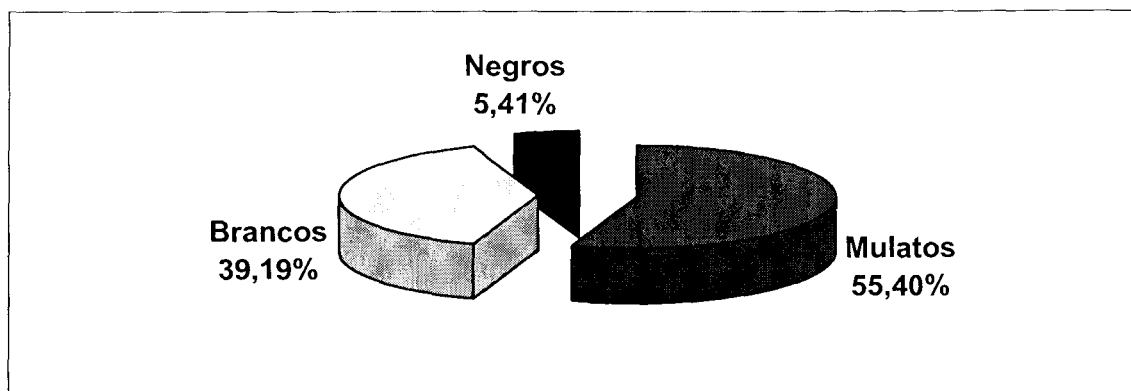
Os resultados dos exames realizados foram anexados aos prontuários dos pacientes, servindo como dados para tratamento e acompanhamento.

## RESULTADOS

No presente trabalho foram avaliados 74 pacientes com diagnóstico de FC. Dos pacientes avaliados, 41 eram do gênero masculino (55,41%) e 33 do gênero feminino (44,59%). A média de idade foi de  $25,55 \pm 20,24$  (Md 18,5), com variação entre 5 e 79 anos, sendo 41 mulatos (55,41%), 29 brancos (39,19%) e 4 negros (5,41%).



**Figura 2.** Distribuição dos 74 pacientes segundo o gênero



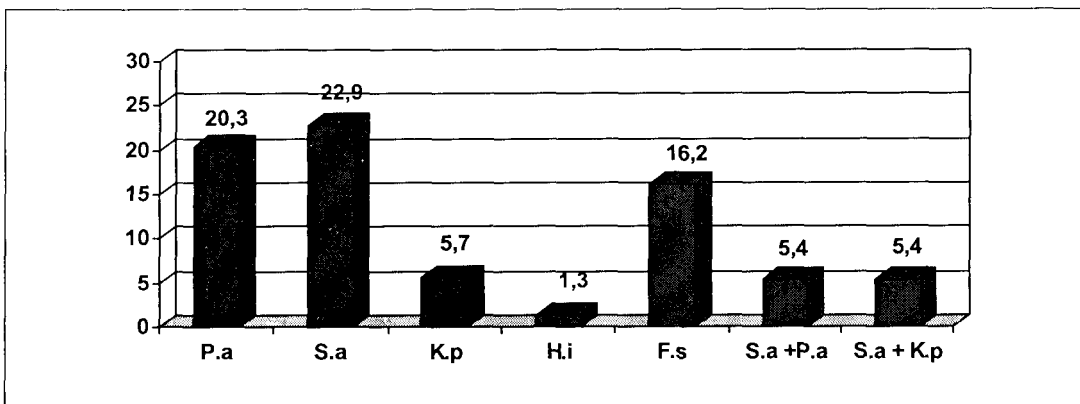
**Figura 3.** Distribuição dos 74 pacientes segundo a cor da pele

Os resultados demográficos estão descritos na tabela 1.

A idade de início dos sintomas de FC variou conforme discriminado na tabela 2. A suspeita diagnóstica de FC foi decorrente da presença de sintomas respiratórios isolados em 46 (62,16%), sintomas respiratórios associados a retardo do crescimento em 8 (10,81%), sintomas respiratórios e sintomas digestivos em 19 (25,68%), quando estratificados em menores de 16 anos e maiores de 16 anos, a distribuição de sinais e sintomas prevalentes vista na tabela 3. Assinala-se a presença de sintomas nasais predominantes em pacientes com idade acima de 16 anos, onde a sinusite esteve presente em 6,9% e a polipose nasal foi a única forma de apresentação em 1 paciente (3,4%). O início dos sintomas de FC ocorreu antes dos 2 anos de idade em 42 (56,8%) dos pacientes.

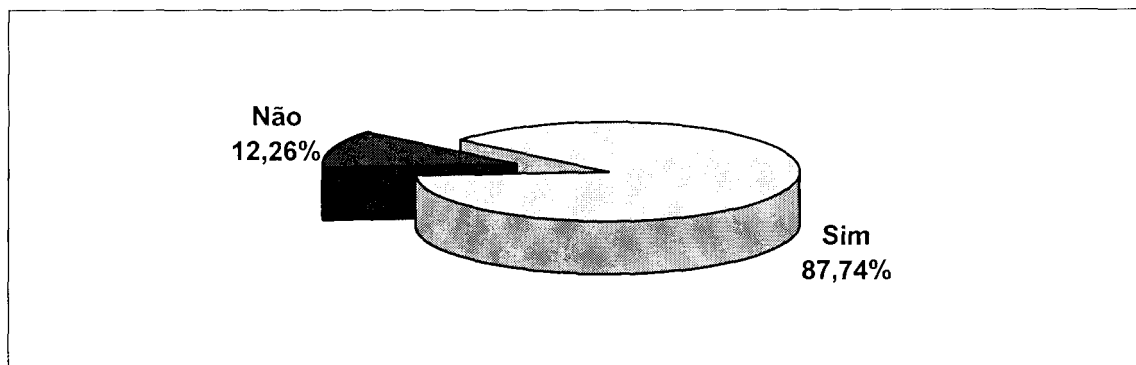
A avaliação do estado nutricional por IMC mostrou um perfil nutricional com valores médios de  $18,8 \pm 4,55$  (MD 18,8 e amplitude 12-33,8).

A avaliação do perfil microbiológico do escarro evidenciou a colonização por *P. aeruginosa* em 15 (20,3%), *S. aureus* em 17 (22,9%), *K. pneumoniae* em 5 (6,7%), *H. influenzae* em 1 (1,3%), flora saprófita em 12 (16,2%), a associação *S. aureus* e *P. aeruginosa* em 4 (5,41%), e a associação *S. aureus* e *K. pneumoniae* em 4 (5,41%). A maioria dos pacientes já apresentava colonização prévia ao estudo, evidenciada em exames de escarro anteriores, realizados na rotina do serviço. A presença de *S. aureus* resistente à metacilina foi verificada em 10 (40%) destes pacientes, e *pseudomonas multirresistentes* em 6 (31,5%).



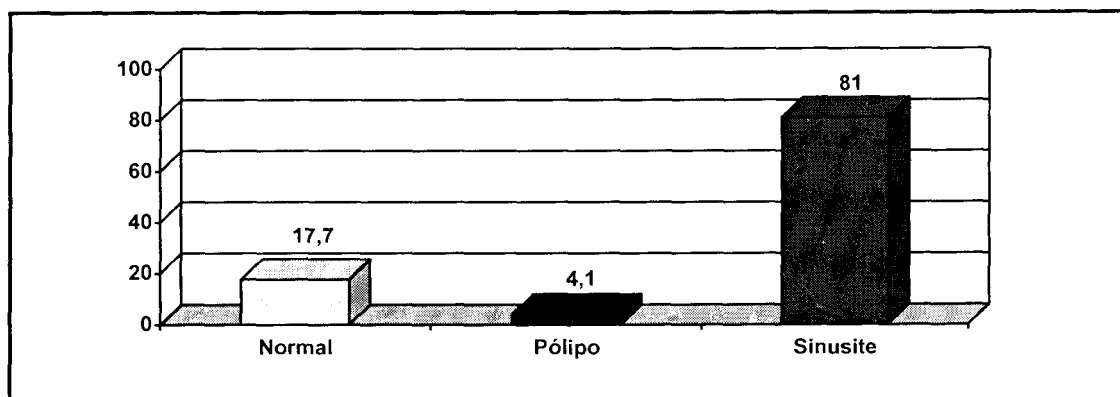
**Figura 4.** Distribuição da colonização bacteriana

O uso de antibiótico havia sido necessário nos últimos 12 meses em 87,7% dos pacientes, e nos últimos 03 meses, em 59,5%. Foram internados 12,7% dos pacientes no último ano, pelo menos duas vezes, por exacerbação das queixas respiratórias. Nessa população, 58 (78,4%) pacientes faziam uso de dornase alfa e 28 (37,8%) de enzimas pancreáticas.



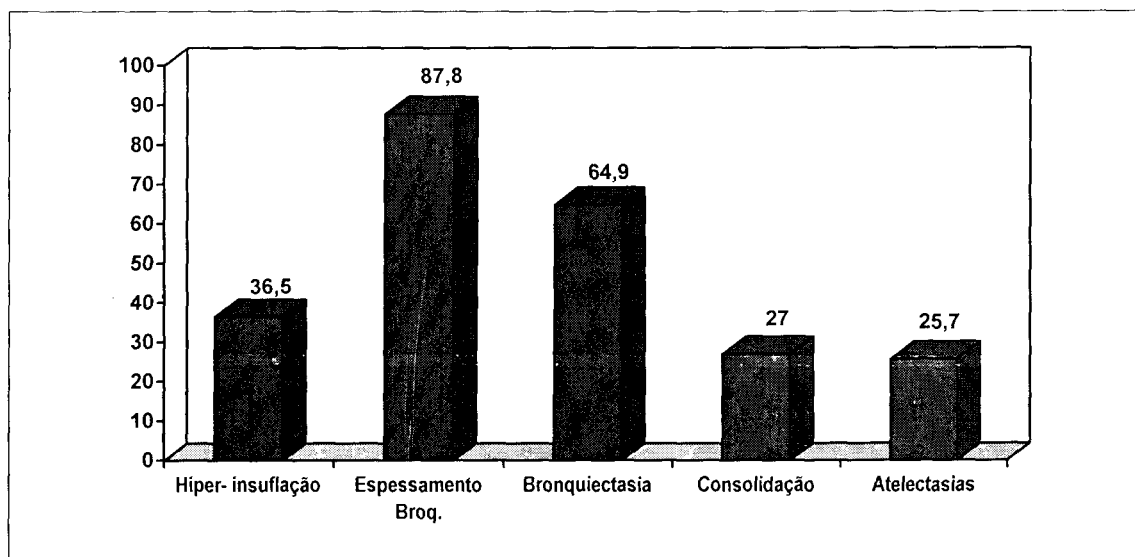
**Figura 5.** Uso de antibióticos nos últimos doze meses

A avaliação do estudo radiológico dos seios de face evidenciou exame normal em 13 pacientes (17,6%), sinusite em 60 (81%) e pólipos em 3 (4,1%).



**Figura 6.** Distribuição das alterações radiológicas de seios de face

A radiologia torácica apresentou-se alterada em 68 (92%) pacientes, sendo assim o padrão encontrado: hiperinsuflação em 27 (36,5%), espessamento de parede brônquica em 65 (87,8%), bronquiectasias em 48 (64,9%), consolidação em 20 (27%) e atelectasias em 19 (25,7%), com estas alterações podendo ser encontradas tanto isoladamente quanto associadas.



**Figura 7.** Distribuição das alterações evidenciadas à radiologia torácica

As queixas clínicas indicativas de hiperreatividade brônquica, como a presença de sibilos, foram investigadas durante o acompanhamento, estando presentes em 60 (81,1%) dos pacientes. A espirometria apresentava em 47(63,5%) dos pacientes distúrbio ventilatório obstrutivo, com média de VEF1 de  $1,45 \pm 0,85$  e Md de 1,3 L/min, variando de grau leve a acentuado. A resposta imediata ao broncodilatador foi positiva em 24 (32,4%) dos pacientes.

A eosinofilia esteve presente em 21(28,4%) dos pacientes.

O teste cutâneo para hipersensibilidade imediata ao *A. fumigatus* (aspergilina) foi positivo em 19 (25,7%) dos pacientes. A tabela 4 mostra a variabilidade da resposta imune nos 74 pacientes estudados.

Dois dos setenta e quatro pacientes estudados preencheram os critérios sugeridos para o diagnóstico de ABPA (40). Assim, a prevalência de aspergilose pulmonar em FC na Bahia foi de 2,7%, e a única forma

encontrada foi a ABPA. Esses pacientes eram do sexo masculino, 1 branco (50%) e 1 mulato (50%), tendo iniciado ambos os sintomas de FC antes dos dois anos de idade. Os dois pacientes tiveram o diagnóstico de FC sugerido pela associação sintomas respiratórios e digestivos, e vinham sendo tratados antes do diagnóstico de FC e encaminhamento ao Centro de Referência, com sintomas respiratórios (infecção e/ou pneumonia de repetição). As tabelas 5 e 6 demonstram as características dessa população, com diagnóstico de aspergilose (ABPA).

Observamos o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para o *Aspergillus positivo* em 17 (22,9%) dos pacientes sem aspergilose, e IgE >1000 UI/mL em 15(20,3 %) dos pacientes sem aspergilose.

A tabela 7 demonstra a análise dos 17 casos com IgE >1000 UI/mL, de acordo com as variáveis que caracterizam imunorreatividade para aspergilose. Neste grupo encontram-se os 2 pacientes com diagnóstico de ABPA.

A tabela 8 demonstra a análise dos 19 casos com reação de hipersensibilidade imediata para o *A. fumigatus*, conforme as variáveis que caracterizam imunorreatividade em aspergilose. Neste grupo encontram-se os 2 pacientes com diagnóstico de ABPA.

Ao realizar o algoritmo para o diagnóstico de ABPA, 4 pacientes apresentaram 2 critérios maiores, sendo que dois deles preencheram apenas

1 critério menor, não permitindo o diagnóstico de ABPA. Estes 2 casos estão descritos juntamente com os dois casos diagnosticados. Tabela 9.

Na tabela 10 estão correlacionadas as características demográficas, clínicas, laboratoriais e espirométricas com os níveis de IgE total.

Por cultivo, houve crescimento do *Aspergillus sp* em 3 pacientes (4,1%); em nenhum destes foi confirmada a aspergilose como doença.

Presença de baciloscopias (BAAR) positivas em 3 destes pacientes (4,05%). Culturas positivas para micobactérias foram demonstradas em 4 pacientes na amostra estudada, apontando uma prevalência de 5,4% no nosso meio para micobacteriose. Em dois pacientes foram isolados *Mycobacterium tuberculosis*, e em 2 (2,7%) pacientes cresceram micobactérias não tuberculosas (MOTT), sendo uma delas identificada como complexo *chelonae/abcessus*.

**Tabela 1.** Características demográficas do grupo estudado.

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Gênero</b>		
Masculino	41	55,41
Feminino	33	44,59
<b>Cor:</b>		
Mulato	41	55,41
Branco	29	39,19
Negro	04	5,41
<b>Idade Média (mínimo-máximo)</b>	18,5(5-79)*	
<b>Total</b>	74	

\*Md(mínimo-máximo)



**Tabela 2.** Idade de início dos sintomas de FC

<b><i>Início dos sintomas</i></b>	<b><i>N</i></b>	<b><i>%</i></b>
< 2 anos	42	56,76
2 – 5 anos	12	16,22
5 – 10 anos	3	4,05
10 – 16 anos	3	4,05
Adulto	14	18,92

**Tabela 3.** Sintomas que motivaram o diagnóstico de FC

	<b>≤16a</b>		<b>&gt; 16a</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sugeriu o Diagnóstico de FC</b>				
Sintomas Respiratórios	23	54,8	24	75
Sintomas. Respiratórios + atraso do Crescimento	6	14,2	2	6,3
Sintomas. Respiratórios + Sintomas Digestivos	13	31,0	6	18,7
Asma	7	16,7	4	12,5
Sinusite	0	0	3	9,4
<b>Tratamento Anterior ao Diagnóstico de FC</b>				
Infecção respiratória / Pneumonia de repetição	29	69	14	43,7
Polipose	0	0	1	3,0
Tosse crônica persistente	0	0	3	9,4
Bronquiectasia	6	14,3	7	22,0

**Tabela 4.** Variabilidade da resposta imune para *Aspergillus sp* em 74 pacientes com FC

	<b>Total</b>	<b>%</b>
Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata	19	25,7
Níveis séricos de IgE total >1000 UI/mL	17	23
Níveis séricos de IgE específica para <i>A.fumigatus</i>	2	2,7
Eosinofilia	21	28,4
Total	59	80

**Tabela 5.** Características dos pacientes com ABPA

<b>Características</b>	<b>N</b>
Gênero	
Masculino	2
Cor	
Mulato	1
Branco	1
Início dos sintomas < 2 anos	2
Motivo que sugeriu o diagnóstico:	
Sintomas Respiratórios + Sintomas Digestivos	2
Diagnóstico anterior à confirmação de FC:	
Infecção respiratória - Pneumonia de Repetição	2
Diarréia (Presente)	1
Hemoptise (Presente)	0
Supuração pulmonar (Presente)	2
Sibilância (Presente)	2
Hipocratismo Digital (Presente)	0

**Tabela 6.** Características dos exames diagnósticos nos pacientes de ABPA

<b>Características</b>	<b>N</b>
Achados da radiologia de face	
Sinusite	1
Achados da radiologia de tórax	
Hiper-insuflação	2
Espessamento brônquico	2
Bronquiectasia	2
Consolidação	1
Bola fúngica	0
IgE Total < 1000 IU/mL	2
Eosinofilia periférica < 6 %	1
Teste de hipersensibilidade imediata para <i>A. fumigatus</i> (positivo)	2
IgE específica para <i>A. fumigatus</i> (positiva)	1
Microbiologia	
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>S. aureus</i>	0
Cultura para fungos ( <i>Aspergillus</i> )	0

**Tabela 7.** Análise dos 17 casos com IgE elevada de acordo com as variáveis que caracterizam imunoreatividade

<b>IGE</b>	<b>CASOS</b>	<b>SIBILOS</b>	<b>EOSINO- FILIA</b>	<b>ASPER- GILINA</b>	<b>IGE ESPECÍFICA Af</b>	<b>CVF %</b>	<b>VEF1 % Prev</b>	<b>RESP BD</b>
2000	7	SIM	NÃO	SIM	NÃO	34%	38%	SIM
2000	8	SIM	SIM	NÃO	NÃO	77%	73%	NÃO
1656	23	SIM	SIM	NÃO	NÃO	72%	77%	SIM
2000	26	SIM	SIM	NÃO	NÃO	88%	88%	SIM
2000	27	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	59%	47%	NÃO
2000	28	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	86%	88%	NÃO
2000	34	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	98%	76%	SIM
2000	36	SIM	SIM	NÃO	NÃO	100%	82%	SIM
1776	39	SIM	SIM	NÃO	NÃO	59%	54%	NÃO
1538	56	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	35%	39%	NÃO
2000	57	SIM	NÃO	SIM	SIM	74%	75%	SIM
1371	60	SIM	SIM	SIM	NÃO	100%	100%	NÃO
2000	61	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	47%	35%	SIM
2000	62	SIM	SIM	NÃO	NÃO	72%	67%	NÃO
1157	63	SIM	NÃO	SIM	NÃO	89%	84%	NÃO
2000	67	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	70%	78%	NÃO
2000	69	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	72%	69%	NÃO

**Tabela 8.** Análise dos 19 casos com aspergilina positiva de acordo com as variáveis que caracterizam imunoreatividade

CASOS	SIBILOS	>6%	IGE	IGE	CVF	VEF %	RESP
		EOSINÓFILO	TOTAL	ESP Af	%	PREV	BD
7	SIM	NÃO	2000	NÃO	34%	38%	SIM
12	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	56%	43%	NÃO
14	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	84%	77%	SIM
19	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	87%	81%	SIM
25	SIM	SIM	< 1000	NÃO	31%	21%	SIM
33	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	49%	56%	NÃO
44	NÃO	NÃO	< 1000	NÃO	66%	67%	NÃO
47	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	22%	23%	SIM
49	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	90%	95%	NÃO
50	NÃO	NÃO	< 1000	NÃO	64%	46%	SIM
54	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	44%	51%	SIM
57	SIM	NÃO	2000	SIM	74%	75%	SIM
59	NÃO	NÃO	< 1000	NÃO	88%	92%	NÃO
60	SIM	SIM	1371	NÃO	100%	100%	NÃO
63	SIM	NÃO	1157	NÃO	89%	84%	NÃO
66	SIM	NÃO	< 1000	NÃO	100%	95%	NÃO
70	SIM	SIM	< 1000	NÃO	40%	47%	NÃO
71	NÃO	NÃO	< 1000	NÃO	68%	60%	SIM
74	SIM	SIM	< 1000	NÃO	91%	89%	NÃO

**Tabela 9.** Análise dos 4 casos em que 2 critérios maiores para ABPA estiveram presentes

CASOS	SIBILOS	EOSINO-FILIA	ASPER-GILINA	IGE TOTAL	IGE	CVF %	VEF1 %	RESP BD
					ESPECÍFICA Af			
	SIM	NÃO	SIM	2000	NÃO	34%	38%	SIM
ABPA*	SIM	NÃO	SIM	2000	SIM	74%	75%	SIM
ABPA*	SIM	SIM	SIM	1371	NÃO	100%	100%	NÃO
	SIM	NÃO	SIM	1157	NÃO	89%	84%	NÃO

\*Aspergilose Broncopulmonar alérgica

**Tabela 10.** Características demográficas, clínicas, laboratoriais e espirométricas de acordo com o nível da IgE total sérica

	Nível sérico de IgE		Total	P
	≥ 1000UI/mL	< 1000UI/mL		
Idade de diagnóstico (anos)				
Média ± DP	10,6 ± 16,1	25,3 ± 21,6	21,9 ± 21,3	0,011*
Variação	1 - 69	1 - 78	1 - 78	
Sibilância, n/N (%)	12/17 (70,6)	48/57 (84,2)	60/74 (81,1)	0,208**
Nº de internamentos ao ano				
Média ± DP	1,0 ± 1,27	0,67 ± 1,21	0,7 ± 1,2	0,087**
Variação	0,0 - 5,0	0,0 - 5,0	0,0 - 5,0	
Uso de antibióticos				
n/N (%)	16/17 (94,1)	49/57 (86,0)	65/74 (87,8)	0,367**
VEF1%				
Média ± DP	69,7 ± 21,2	67,3 ± 28,4	1,5 ± 0,8	0,832**
Variação	35,0 - 115,0	20,0 - 120,0	0,4 - 3,8	
Resposta ao Broncodilatador				
Média ± DP	8,7±8,8	4,8±4,6	5,6 ± 6,0	1,120**
Variação	0,0 - 28,0	0,0/25,0	0,0 - 28,0	
Aspergilina n/N (%)	4/17 (23,5)	15/57 (26,3)	19/74 (25,7)	0,817**
IGE específica Af				
n/N (%)	1/17 (5,9)	1/57 (1,8)	2/74 (2,7)	0,159**
Cultura para micobactéria (tuberculose) n/N (%)	1/17 (5,9)	1/57 (1,8)	2/74 (2,7)	0,729**
Cultura para micobactéria (atípica) n/N (%)	0/17 (0,0)	2/57 (3,5)	2/74 (2,7)	0,729**
Cultura para fungos ( <i>Aspergillus sp</i> )	0/15 (0,0)	3/54 (5,6)	3/69 (4,3)	0,351**
Cultura para piogênicos	3/15 (20,0)	16/54 (29,6)	19/69 (27,5)	0,460**

\* Estatisticamente significativa

\*\* Estatisticamente não significativa

# VII.

## DISCUSSÃO

---

A prevalência de aspergilose no Centro de Referência para FC da Bahia é de 2,7%, e a ABPA foi a sua forma de apresentação mais freqüente. Observou-se também que o grande número de parâmetros clínicos e laboratoriais para a confirmação diagnóstica é o principal fator complicador para estabelecer uma rotina de investigação. Ademais, a falta de padronização para o diagnóstico da associação, aceita por todos os centros de atendimento à FC, torna mais difícil o reconhecimento da doença. A associação FC e ABPA é uma complicação já reconhecida, embora existam dados de prevalência muito variáveis nos diversos estudos. Esta condição é possivelmente subdiagnosticada como a própria doença subjacente (68). Na prática, ela é suspeitada no paciente com FC quando há uma deterioração clínica aguda ou subaguda não atribuída a outra etiologia e/ou existam falhas nas tentativas de reverter infiltrados radiológicos com o tratamento

antimicrobiano para as bactérias isoladas em cultura. Nestes casos, devemos sempre considerar a possibilidade de diagnóstico de aspergilose (45, 69).

Há na literatura um grande número de variações de associação de critérios para diagnóstico de ABPA em FC. O *Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis* (ESCF) estudo de prevalência de ABPA, realizado nos Estados Unidos e Canadá, sugere ser necessário dois dos três critérios seguintes: 1- reatividade cutânea imediata ao *A. fumigatus*; 2- anticorpo precipitinas ao *A. fumigatus*; e 3- IgE total >1000 IU/mL, além de, ao menos, 2 dos seguintes: 1- broncoconstrição; 2- eosinofilia periférica >1000 eosinófilos /mL; 3- história de infiltrados pulmonares; IgE ou IgG específica para *A. fumigatus*; 5- presença do *A. fumigatus* no escarro, em exame direto ou cultura; 6- resposta a esteróides (3).

No *European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis* (ERCF), quatro critérios diagnósticos eram necessários: 1- reação cutânea imediata ao *A. fumigatus*; nível de IgE total >1000 IU/mL; 3- anticorpo precipitinas ao *A. fumigatus*; 4- suspeita clínica baseada na presença de, ao menos, um destes: broncoespasmo ou asma reversível, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica (>1000 eosinófilos /mL), presença de *A. fumigatus* no escarro, em exame direto ou cultura, ou resposta ao corticóide (4).

No presente trabalho, utilizamos 2 dos critérios maiores propostos, tendo sido pesquisados níveis séricos de IgE total e teste cutâneo de leitura imediata. Não foi realizada a dosagem de soroprecipitinas para o *A.*

*fumigatus*, pela dificuldade de realização e interpretação de resultados desse exame. Estudos em adultos constataram uma grande variabilidade dos resultados de dosagens de soroprecipitinas (45). Outro problema relacionado a estas dosagens é a flutuação dos níveis séricos, resultantes de características próprias da ABPA, que apresenta remissões e exacerbações.

Nosso estudo foi precedido por dosagem "piloto" de soroprecipitinas, com coleta de sangue de 24 pacientes com FC. Este soro foi estudado no Laboratório do Serviço de Micologia do Hospital Santa Rita-UFRGS, e todos os resultados foram negativos. Concluímos, a partir de tais observações e de dados da literatura, que o método não nos traria acréscimo em diagnóstico.

Os critérios aqui utilizados são semelhantes aos sugeridos em literatura, e foram adequados para o serviço, conforme sugere a *Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference* (18).

Nosso trabalho demonstrou uma prevalência semelhante à encontrada na Suécia (2,1%) (4), e na média da América do Norte, de 2% (3), devendo observar-se a existência de uma grande variação na distribuição regional, nos trabalhos de prevalência referidos na literatura. Em estudo realizado na Itália, a prevalência encontrada foi de 6,18%; o ERCF demonstrou uma prevalência de 7,8, variando de 2,1, na Suécia, a 13,6%, na Bélgica. O ESCF em pacientes com FC acima de 4 anos de idade estimou



a prevalência de ABPA na América do Norte de 2%, com variação regional de 0,9%, no Sudoeste, a 4%, no Oeste.

Todos os levantamentos de prevalência citados anteriormente possuem uma casuística grande, com compilação de dados de vários centros de referência, diferindo do nosso levantamento, cujos dados foram coletados apenas no único centro de referência do Estado da Bahia, portanto, com uma pequena casuística. Não dispomos de dados nacionais de prevalência de ABPA e FC para compararmos com os nossos dados.

A ABPA pode ocorrer em pacientes com vários graus de gravidade de apresentação de FC, incluindo aqueles com forma branda da doença. No entanto, há referência na literatura de associação entre a presença de ABPA com estados nutricionais e a função pulmonar mais comprometida (4). A nossa casuística, por ser pequena, não permitiu inferir qual o predomínio quanto à gravidade, embora ambos os pacientes apresentassem estado nutricional comprometido, com IMC 16; um paciente apresentava leve insuficiência ventilatória obstrutiva, com prova farmacodinâmica positiva, e outro, espirometria normal.

O diagnóstico de ABPA em fibrocísticos é difícil e pode ser retardado porque muitos dos critérios diagnósticos se sobrepõem com manifestações comuns da Fibrose Cística. Ao contrário da asma, na FC, a presença de infiltrados pulmonares, bronquiectasias e doença obstrutiva pulmonar é uma manifestação comum da doença no pulmão, resultante das infecções

recorrentes e crônicas que acontecem na FC, com ou sem ABPA associada. Assim, também em nossa avaliação estavam presentes achados de alterações radiológicas em 92% dos pacientes estudados, tornando este critério de pouca significância para o diagnóstico da associação.

Em nosso levantamento, a presença de sintomas como sibilos esteve presente em 80% dos pacientes sem ABPA, valores mais elevados que os dados de literatura que apontam para a presença de dispnéia e tosse em 46% dos pacientes (31). Por outro lado, o ESCF (3) encontrou taxas de dispnéia sibilante(17%) e de asma mais baixas do que a esperada no grupo de ABPA (30%), onde os nossos dois pacientes apresentavam sibilos.

Como é de consenso na literatura, no que se refere aos exames considerados indicadores de ABPA, também foi possível observar na nossa amostra que os mesmos podem estar alterados em pacientes com FC sem ABPA.

No nosso grupo de pacientes com FC, observamos que testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para o *A. fumigatus* foram positivos em 17 (22,9%) dos pacientes sem aspergilose, menor que o observado em um estudo longitudinal com 118 pacientes com FC, em que Hutcheson e colaboradores encontraram que 42% dos pacientes sem ABPA tinham resultado positivo para o teste cutâneo para o *A. fumigatus*.

A presença de atopia de uma variedade de respostas imunes desencadeadas aos antígenos do *A. fumigatus*, em fase muito precoce da

vida do portador de FC, também complica a interpretação de vários parâmetros sorológicos para o diagnóstico de ABPA. Observamos níveis elevados de IgE total em nossa população sem diagnóstico de ABPA. Foram encontrados valores  $> 500$  IU/mL em 27,1% dos pacientes, e em 20,3% dos pacientes, valores  $\geq 1\ 000$  IU/mL. Alguns desses pacientes apresentavam valores muito elevados, chegando a até 2 000 IU/mL. Dados de literatura apontam que 23% dos pacientes com FC sem ABPA apresentam níveis de IgE  $> 500$  IU/mL (6), e níveis de IgE total  $\geq 1\ 000$  IU/mL em 45% (31).

Os níveis elevados de IgE total no grupo que não teve diagnóstico de ABPA despertam a atenção na busca ativa de patologias, como a ABPA, pois estes poderiam se enquadrar em situações de doença subclínica, com possibilidade posterior de surgimento da patologia.

A cultura para fungos com evidência de crescimento para o *Aspergillus sp* foi encontrada em 3 (4,1%) dos pacientes do nosso estudo, apesar de nenhum deles ter preenchido os critérios para o diagnóstico de aspergilose. Nossos achados confirmam as evidências da literatura que mostram que a cultura positiva tem um papel de soma, embora não seja por si só diagnóstico. O *A. fumigatus* é freqüentemente isolado nas vias aéreas inferiores de pacientes com CF, mas aparentemente não causa manifestações clínicas(46). No ESCF foi isolado o *A. fumigatus* no escarro de 34% dos pacientes com ABPA e 8% dos portadores de FC sem ABPA (3).

As altas taxas de colonização em pacientes com FC acontecem pela propensão de o *A. fumigatus* crescer em secreções espessas, que ocorrem em pulmão doente. A presença de *A. fumigatus* em cultura foi comparada por Milla e colaboradores, com aumento de risco de doença pulmonar mais avançada e dois indicadores de atopia (IgE total e eosinofilia), embora o autor não tenha estabelecido associação entre as variáveis (84).

A colonização induz a estimulação antigênica crônica através da mucosa respiratória, já doente, podendo provocar a sensibilização subsequente no hospedeiro susceptível, como em um paciente atópico (45). Pacientes com ABPA usualmente são atópicos, como visto na série onde 13 dos portadores de ABPA tinham história prévia de rinite alérgica, asma ou ambos. (45).

Alguns autores assinalam a possibilidade de que ocorra uma inflamação pulmonar subclínica ainda sem a presença de critérios diagnósticos de ABPA, principalmente a ausência de sintomas clínicos, e que mais tarde podem vir a apresentar todos os critérios necessários ao diagnóstico. Então, os níveis elevados de IgE total, IgE e IgG específica para o *A. fumigatus* serviriam como determinantes de uma maior atenção para estes pacientes, que devem ter seus exames repetidos com uma periodicidade freqüente, sendo sugeridos anualmente (87,88). Nossos dados evidenciam elevados níveis de IgE, o que, pelo exposto acima, torna essa população, em especial aqueles com a presença de colonização fúngica e atopia, mais susceptível a desenvolver ABPA em algum período da vida. No

entanto, tais associações ainda não estão bem estabelecidas na literatura, sendo consenso a sugestão de observar com mais atenção esses pacientes.

Foi observada em nossa casuística a colonização por *P. aeruginosa* em 1 paciente com ABPA. Esta associação é descrita em literatura e referida com taxas altas de colonização microbiana por *P. aeruginosa*, *B. cepacia* e *S. maltophilia* (4).

Em nossos pacientes com FC, observamos a presença de cultura positiva para micobactérias em 4 pacientes, apontando uma prevalência de 5,4% para micobacteriose. O crescimento de micobactérias não tuberculosas ocorreu em 2 (2,7%) dos pacientes. Contudo, uma delas foi considerada apenas como colonização, uma vez que, repetidas as culturas, não foi encontrada novamente, não preenchendo, assim, os critérios da ATS para diagnóstico de infecção (71). No outro caso foi caracterizado como doença, pois a cultura foi positiva em duas vezes e tipificada como complexo *chelonae/abcessus*, estando, dessa forma, nossa observação abaixo da prevalência relatada na literatura, ou seja, de 13 a 19,5%.

Há 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 de 40 anos (89). Além disso, um número crescente de adultos tem obtido diagnóstico após os 16 anos, sendo isto verificado, em especial, em nosso meio. A ABPA tem sido correlacionada a uma tendência de maior concentração nas idades mais

elevadas(adolescência) (3) e relatada em pacientes adultos(90), tornando-se, assim, a busca desta patologia uma preocupação pertinente a todos os centros de tratamento de FC, para que o diagnóstico seja precoce, evitando maior dano pulmonar.

# VIII.

## LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

---

Assinalamos a não-realização de dosagens de soroprecipitinas neste levantamento como uma dissonância da orientação geral de critérios diagnósticos sugeridos na literatura. No entanto, há referências de grandes discrepâncias nos resultados dos exames de sorologia para *Aspergillus sp*, na dependência da técnica utilizada para os mesmos. Em nossa avaliação prévia no "estudo-piloto", não encontramos títulos de positividade de soroprecipitina nos 24 pacientes estudados, o que nos levou à conclusão de que o método de que dispúnhamos não era sensível, e por esse motivo optamos pelo seu não-uso.

Nosso estudo contou com a dosagem de valores totais de IgE e de IGE específica para *A. fumigatus*. No entanto, não foi realizada dosagem de IgG específica para *A. fumigatus*, esta pode estar elevada tanto durante a fase de atividade, quanto em fases de remissão da ABPA (50,86). Como não

quantificamos a IgG, existe a possibilidade de que a falta desta informação não nos tenha possibilitado identificar casos de exposição e sensibilização anteriores ao *A. fumigatus*.

A nossa população é pequena, uma vez que investigamos apenas pacientes de um único centro de referência, e todos os estudos descritos em literatura utilizaram vários centros de referência de FC, aumentando, assim, a casuística. Diagnosticamos apenas dois pacientes com a associação FC e ABPA, número de casos insuficiente para permitir fazer correlações com a idade mais freqüente de aparecimento de ABPA, predomínio de gênero, comprometimento da função pulmonar, gravidade da apresentação da FC e colonização por piogênicos. Este estudo, porém, dá início à investigação direcionada para ABPA nos pacientes do nosso centro, além de registrar, pela primeira vez, os valores de prevalência locais e nacionais da associação FC e ABPA.

Uma monitorização periódica de IgE total sérica pode ser eficiente para selecionar pacientes com FC com possibilidade de evolução para ABPA associada, especialmente em populações como a nossa, em que níveis séricos de IgE total elevados foram detectados em 23% dos pacientes estudados.

A oscilação espontânea dos parâmetros imunes pode caracterizar um perfil de sensibilidade de provável evolução para ABPA em FC. Esta variabilidade exacerba a importância de se obter estudos de



acompanhamento de pacientes ao longo do tempo, incluindo a observação de sintomas clínicos e presença de atopia (5,6). É propósito desta investigadora acompanhar esses pacientes com elevados níveis de IgE e manter uma triagem contínua de pacientes, procurando evidências de atopia. Promovendo, assim, uma busca ativa de pacientes com maior risco de evolução para ABPA.

# IX.

## CONCLUSÕES

---

- 1) Concluimos que a forma de apresentação de aspergilose pulmonar nos pacientes do Centro de Referência para FC da Bahia é a ABPA. Determinamos que a prevalência de ABPA na população estudada é de 2,7%. Foi padronizada uma rotina de investigação diagnóstica de aspergilose pulmonar e um algoritmo para detecção de ABPA.
- 2) Durante o estudo foram detectados níveis elevados de IgE sérica acima de 1.000IU/mL em 23% dos pacientes, mesmo naqueles sem critérios clínicos de ABPA. Este registro, como indica a literatura (5,6), é um importante marcador de risco de desenvolvimento de ABPA futuramente, devendo estes pacientes serem monitorizados para um possível aparecimento da doença.



X.

## SUMMARY

### **Pulmonary Aspergillosis prevalence in a Cystic Fibrosis Reference Center in Bahia**

Cystic Fibrosis is the most common genetic disease in the white race. Its phenotypic presentation is very variable and its clinical and laboratorial characteristics have varied much in its understanding in the last decades (1). The morbid/mortality is correlated to the complications associated to this pathology. The objective of the present dissertation was to study clinical characteristics of prevalence of the CF and aspergillosis association, in the population of the CF Reference Center of Bahia.

A transversal study of the observed patients from the Reference Center ambulatory was carried out during the period from November 2003 to March 2005. The patients were evaluated by the main researcher by filling out a specific standard questionnaire and submitting to clinical evaluation, blood collection, spirometry and radiological exam.

Seventy-four patients were studied, 41 (55.41%) of which were males and 33 (44.59%) were females. The ethnic groups were distributed as follows: 41 mulattos (55.41%), 29 white people (39.19%) and 4 (5.41%) black people.

The age at which symptoms appeared varied: 60 (81%) in childhood and 14 (19%) in adulthood. The motives that suggested the diagnostic were isolated respiratory symptoms in 46 (62.16%) patients, respiratory symptoms associated with growth retard in 8 (10.81%), respiratory and digestive symptoms associated in 19 (25.68%).

The patients were evaluated for the diagnostic possibility of Aspergillosis, in its various presentations. An algorithm for the identification of "ABPA" was applied; the disease was considered to be present if 2 major criteria and 2 minor criteria were met, in adaptation of the classical criteria for CF (3). The major criteria were: immediate cutaneous response to the Aspergillus antigen and elevated total serum IgE concentration over 1.000ng/mL; and the minor criteria (among which at least 2 should be satisfied) were: bronchi constriction, peripheral blood eosinophilia over 1.000/uL, history of pulmonary infiltrates, elevated serum IgE/IgG specific for *A. fumigatus*, *A. fumigatus* detected in sputum by direct examination or culture, and response to steroids.

Other presentations of Aspergillosis were not found in our study, except as "ABPA", a reaction of hyper sensibility to the antigens of *A. fumigatus*, which causes an inflammation mediated by IgE that leads to an obstruction of the airways. We identified 2 cases, indicating a prevalence of 2.7%.

Studies in other CF populations (such as a group of 14.210 patients with CF (3), aged over 4 years and who were studied between 1993 and 1996) estimated the prevalence of ABPA in North America of 2% for CF patients, with regional variation that ranges from 0,9%, in the southwest, to 4%, in the west. Another relevant study was the survey of the CF European epidemiological record (ERCF) (4) that comprised 12.447 patients with CF, involving 224 CF reference centers from 9 countries, and that demonstrated an ABPA prevalence of 7.8%, ranging from 2.1%, in Sweden, to 13.6%, in Belgium.

We observed diagnostic difficulties, like the ones described in the literature, due to both the high number of diagnostic criteria to be evaluated and the difficulty of finding one diagnostic pattern.

We concluded that the ABPA prevalence in our population is of 2.7%. The recognition of these values is important for both the standardization of the diagnostic investigation of Aspergillosis in our Reference Center, as a controlling element of our patients' prognostic evolution. During the study, certain characteristics of our patients were observed, such as elevated serum IgE levels over 1.000IU/mL in 23%, even in patients without clinical criteria of ABPA. This record in turn is one important indicator of risk of developing ABPA in the future (5, 6).

**Key words:** 1 – Pulmonary Aspergillosis; 2 – Cystic Fibrosis

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenstein BJ. What is Cystic Fibrosis Diagnosis? *Clinics in Chest Medicine* 1998; 19(3):423-441.
2. Hutcheson PS, BA, Rejent AJ, Slavin RG. Variability in parameters of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *J Allergy Clin. Immunol* 1991; 88:390-4.
3. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. *Chest* 1999; 116: 639-46.
4. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J, et al. Allergic Bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. *Eur Respir J* 2000; 16: 464-71.
5. Nepomuceno IB, Esrig S, Moss RB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: role of atopy and response to itraconazole. *Chest* 1999; 115: 364-70

6. Hutcheson PS, Knutsen AP, Rejent AJ, Slavin RG. A 12-year longitudinal study of *Aspergillus* sensitivity in cystic fibrosis patients. *Chest* 1996; 110: 363-6
7. Cystic Fibrosis: Medical Care. David M. Orenstein, MD; Beryl J. Rosenstein, MD; Robert C. Stern, MD. Lippincott Williams & Wilkins , Philadelphia- USA, 2000
8. Taussing, L.M. Cystic fibrosis: an overview. New York: thieme-stratton, 1984; 1-9.
9. Wood RE, Boat TF, DoershukCF. Cystic fibrosis: State of the art. *Am.Rev.Respir Dis*, 1976; 113: 833-78.
10. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry: Annual Data Report 2001  
Available from: <http://www.cff.org>.
11. EWGCFG (European Working Group on Cystic Fibrosis Genetics). No evidence for segregation distortion of cystic fibrosis alleles among sibs of cystic fibrosis patients. *Eur J Hum Genet*, 1995;(3):324-5.
12. Raskin S. Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da Fibrose Cística em populações brasileiras [Tese de Doutorado] Universidade Federal do Paraná; 2001
13. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ.Mechanisms of Disease Cystic Fibrosis. *N. Engl. J. Med* 2005;352:1992-2001
14. Elborn, JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991; 46(12) 881-5.
15. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of eletctrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959; (23): 23-62.

16. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J. Pediatr* 132 (Pt 4): 589-95.
17. Leal T, Lebacq J, Lebecque P, Cumps J, Wallemacq P. Modified method to measure nasal potential difference. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41 (1): 61-67.
18. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37( Suppl 3):225-64.
19. Hiller EJ. Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 397-8.
20. Ayman OS The Clinical Spectrum of Pulmonary Aspergillosis. Ayman O. Soubani, MD;and Pranatharthi H. Chandrasekar, MD . *Chest* 2002;121: 1988-99.
21. Stevens DA, Judson MA, Dummer S, Bennett JE, Patterson TF. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Inf Dis* 2000; 30: 696-709.
22. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 310-50.
23. Hiller EJ. Pathogenesis and management of aspergillosis in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 397-8.
24. Tomee JF, Kauffman HF. Putative virulence factor of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 476-84.

25. Knutsen AP, Slavin RG. In vitro T cell responses in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J. Lab Clin Med* 1989;113: 428-35.
26. Maguire C P, Hayes JP, Hayes M, Masterson J, FitzGerald M X Three cases of pulmonary aspergilloma in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1995; 50: 805-806.
27. Chow L. Na Unusual Case of Pulmonary Invasive Aspergillosis in a Cystic Fibrosis Patient Cured With Voriconazole. Sixteenth Annual North American CF Conference Cystic Fibrosis Foundation 2002; 6.
28. Brown K, Rosenthal M, Bush A. Fatal Invasive Aspergillosis in an adolescent with Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1999; 27:130-3.
29. Talavera IG, Negrín LP, Castilla TJL. Aspergilosis necrosante crônica y fibrosis quística. A servicio de neumología, hospital universitario Nuestra Señora de Candelária. Tenerife. 2000, 36 (1): 59-9.
30. Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-Pulmonary Aspergillosis. A review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7: 317-333.
31. Cunningham S, Madge SL, Dinwiddie R. Survey of criteria used to diagnose allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:89-93.
32. Rosenstein BJ, Eney D, Newball HH. Cystic Fibrosis Presenting as Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *State Med J* 1982; 48-9.
33. Kastelik JA, Aziz I, Redington AE, Morice AH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 156



34. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Navarro J et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17:1052-3.
35. Posadas AS. Exacerbación respiratoria y aspergilosis broncopulmonar alérgica em fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 301-3.
36. Knutsen AP, Chauhan B, Slavin RG. Cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis . *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:575-99.
37. Patterson R, Greenberger PA, Harris KE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18: 471-9
38. Zeaske R, Bruns T, Fink JN, Greenberger PA, Colby H, Kliotta JL et al. Immune responses to *Aspergillus* in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:73-7.
39. Bargon J, Dauletbaev N , Kohler B, Wolf M, Posselt HG, Wagner OF Prophylactic antibiotic therapy is associated with na increased prevalence of *Aspergillus* colonization in adult cystic fibrosis patients. *Respiratory Medicine* 1999; 93:835-8.
40. Burns JL, Van Daltsen JM, Shawar RM, Otto KL, Garber RL, Quan JM et al. Effect of chonic intermittent administration of inhaled tobramycin on respiratory microbial flora in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1999;179:1190-6.
41. Nikolaizik WH, Cramer R, Blaser K, Schoni MH. Skin test reactivity to recombinant aspergillus fumigatus allergen I/a in patients with cystic fibrosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111: 403-8.

42. Laufer P, Fink JN, Burns WT, Unger GF, Kalbfleisch JH, Greenberger PA et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73:44-8.
43. Vlahakis NE, Aksamit TR. Diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis *Mayo Clin Proc.* 2001;76:930-8.
44. Mroueh S, Spock A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 105: 32-6.
45. Schonheyder H, Jensen T, Hoiby N, Andersen P, Koch C. Frequency of *Aspergillus fumigatus* isolates and antibodies to aspergillus antigens in cystic fibrosis. *Acta path. microbiol. immunol.* 1985; 93: 105-112, 1985.
46. Nelson LA, Callerame ML, Schwartz RH. Aspergillosis and atopy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:863-73.
47. Nicolai T, Arleth S, Spaeth A, Harms RMB, Harms K. Correlation of IgE antibody titer to *Aspergillus fumigatus* with decreased lung function in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1990;8: 12-15 .
48. Skov M, Pressler T, Jensen HE, Hoiby N, Koch C. Specific Ig G subclass antibody pattern to *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Thorax* 1999; 54: 44-50.
49. Taccetti G, Procopio E, Marrianielli L, Campana S. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in Italian cystic fibrosis patients: Prevalence and percentage of positive tests in the employed diagnostic criteria. *European Journal of Epidemiology* 2000;16: 837-842.
50. Schwartz HJ, Greenberger PA. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma,

determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk .  
J Lab Clin Med 1991;117:138-42.

51. Williams W. Guide to clinical preventive services . United States Preventive Services Task Force. Baltimore. 1989:263.
52. Cartier Y, Kavanagh PV, Johkoh T, Mason AC, Muller NL. Bronchiectasis: accuracy of high-resolution CT in the differentiation of specific diseases AJR Am J Roentgenol 1999;173:47-52
53. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, Cole PJ, Hansell DM. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. AJR Am J Roentgenol 1995;165:261-7.
54. Phelan MS, Kerr IH. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis:the radiological appearance during long-term follow-up. Clin Radiol 1984;35:385-92
55. Bhalla M, Turcios N, Aponte N, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al Cystic Fibrosis: Scoring System with thin-section CT. Radiology 1991; 179:783-8 .
56. Mendelson EB, Fisher MR, Mintzer RA, Halwing M, Greenberger PA. Roentgenographic and clinical staging of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 1985;87:334-9.
57. Greene KE, Takasugi JE, Godwin DJ, Richardson ML, Burke W, Aitken ML. Radiographic changes in acute exacerbations of cystic fibrosis in adults: A pilot study. AJR 1994; 163: 557-562.
58. Patterson R, Greenberger PA, Harris KE. Allergic Bronchopulmonary aspergillosis. CHEST 2000; 118: 7-8 .

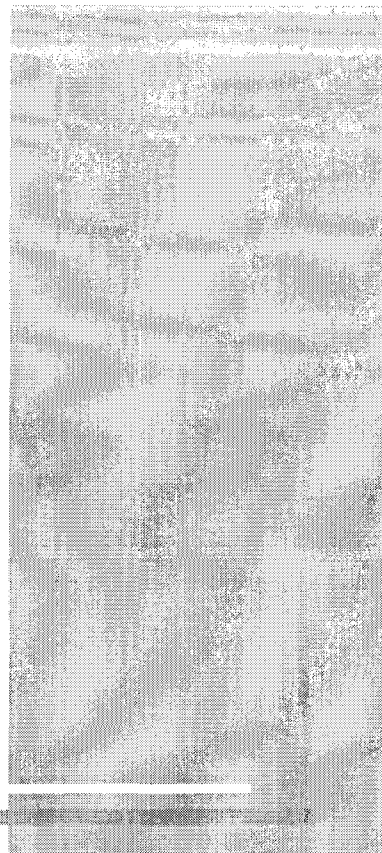
59. Slavin RG. ABPA in CF: a devastating combination. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21:1-2.
60. Skov M, Koch C, Reimert MC, Poulsen KL. Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis. *Allergy* 2000;55:50-8.
61. Becker CJ, Burke W, McDonald G, Greenberger PA, Henderson WR, Aitken M. Prevalence of Allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* . 1996; 109:1536-40.
62. Zander DS. Allergic bronchopulmonary Aspergillosis. *Arch. Pathol Lab Med.*2005;129:924-8
63. American Thoracic Society. Diagnosis and Treatment of Disease caused by Nontuberculous Mycobacteria American. *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 156( 2 Pt 2 ).
64. Kilby MJ, Gilligan PH, Yankaskas JR, Hisghsmith EW, Edwards LJ, Knowles MR. Nontuberculus mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992;102:70-5.
65. Olivier KN, Yankaskas JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. *Sem. Respir. Infect.* 1996; 11:272-84.
66. Horsburgh CR. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria. . *Sem. Respir. Infect.* 1996; 11:244-51. .
67. Oliver A, Maiz L, Canton R, Escobar H, Baquero F, Mampaso E G. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *CID* 2001: 32 1298-303.

68. Aitken M. L., Burke W, McDonald G, Wallis C., Ramsey B., Nolan C. Nontuberculous Mycobacterial Disease in Adult Cystic Fibrosis Patients. *Chest* 1993;103:1096-99.
69. Fauroux B, Delaisi B, Clement A, Saizou C, Moissenet D, Pernet CT, et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:354-8.
70. Diagnosis and treatment of ABPA / Editorial/. *Am Journal of respiratory and critical care medicine* 2003;168:938.
71. Sidrim JJ. Fundamentos Clínicos e laboratoriais da Micologia Médica. Editora Guanabara 1999.
72. Lacaz CS. Microbiologia Médica: Fungos, actinomicetes e algas de interesse médico 8ª. Edição 1991
73. Koneman EW, Roberts GD. *Practical Laboratory Microbiology* 1997
74. Plustil CP, Zoccoli GM, Tobouti N R, Sinto SI. Procedimentos básicos em Microbiologia Clínica Editora Savier 1ª.ed 2000.
75. Midgley G, Clayton YM, Hay RJ. Diagnóstico em cores Micologia Médica Editora Manole Ltda 6ª. Ed 1998.
76. Oliveira, J. C. *Micologia Médica*. Rio de Janeiro 1ª. Ed, 1999.
77. Milla CE, Wielinski CL, Regelman WE. Clinical significance of the recovery of aspergillus species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. *Pediatric Pulmonology* 1996; 21: 6-10.
78. Andrade EF, Fonseca DLO, Silva FAA, Barreto SSM. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística . *Barreto J Pneumol* 2001; 27(3):130-136.

79. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991;144: 1202-18.
80. American Thoracic Society . Standards for diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 1995;152:77-120.
81. I Consenso Brasileiro sobre espirometria 1996. *Jornal de pneumologia.*1996; 22 Suppl 3.
82. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal de pneumologia* 2002; 28, Suppl 3.
83. Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, Pittman S, Salinas-Madriral L, Tsai CC. et al. A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81: 718-25.
84. Brueton M J, Ormerod L P, Shah K J, Anderson CM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating cystic fibrosis in childhood . *Arch. of Dis. in Child.* 1980; 55: 348-53.
85. Schuyler MR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis *Clin Chest Med* 1983;4:15-22.
86. Knutsen AP, Mueller KR, Hutcheson PS, Slavin RG. Serum anti-*Asperillus fumigatus* antibodies by immunoblot and ELISA in cystic fibrosis with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:926-31.
87. Kurup VP, Banerjee B, Hemmann S, Greenberger PA, Blaser K, Cramer R. Selected recombinant *Aspergillus fumigatus* allergens bind specifically to IgE in ABPA. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:988-93.

88. Knutsen AP, Hutcheson PS, Mueller KR, Slavin RG. Serum Ig E and IgG anti- *Aspergillus fumigatus* antibody in cystic fibrosis patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis J Lab Clin Med 1990;116: 724-7.
89. Doull IJM. Recent advances in cystic fibrosis. Arch Dis Child 2001;85:62-6.
90. Vilar MEB, Najib NM,, Chowdhry I, Bassett CW, Silverman BA, Giusti RJ et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis as presenting sign of cystic fibrosis in an elderly man. Annals of Allergy, Asthma, Immunology 2000; 85: 70-3.

# ANEXOS





## Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

---

### CONSENTIMENTO INFORMADO

(segundo a resolução CONEP no 196/96)

### PROJETO: "PREVALENCIA DE ASPERGILOSE EM PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA NO CENTRO DE REFERENCIA DE FC DA BAHIA"

Durante a leitura do documento abaixo fui informado(a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas e o meu melhor esclarecimento.

Eu \_\_\_\_\_

declaro ter sido informado(a) sobre os objetivos do trabalho de pesquisa "**Prevalência de Aspergilose em portadores de fibrose Cística no Centro de referência de FC da Bahia**". Fui informado(a) também sobre os possíveis riscos ou desconforto, benefícios e os meus direitos. Fui informado(a) que os meus dados serão mantidos em sigilo, sendo utilizados, resguardando a minha identificação, para fins de publicações científicas em revistas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições de pesquisa, ou seja, os dados serão publicados em revista médica sem constar o meu nome (ou iniciais do meu nome) e o meu endereço. Fui informado(a) que no caso de decidir não participar da pesquisa não sofrerei qualquer tipo de prejuízo quanto a tipo e qualidade da assistência, não havendo modificação do esquema de medicamentos usados para tratar minha doença.

Além de ter acesso às **informações escritas que seguem abaixo**, tive também a oportunidade de fazer perguntas para saber mais sobre a pesquisa.

Você está sendo acompanhado no Centro de Referência para Fibrose Cística do Hospital Octávio Mangabeira (HOM). Esta doença é um defeito genético que acomete as glândulas exócrinas do organismo, fazendo com que as secreções produzidas, causem obstrução, principalmente nos pulmões e pâncreas. Com o objetivo de melhorar o entendimento sobre esta doença e aumentar a nossa capacidade de tratá-la com sucesso têm sido desenvolvidos diversos trabalhos no Hospital Octávio Mangabeira.

**O trabalho atual tem como objetivo identificar a presença da colonização/ infecção pelo fungo *Aspergillus*. Caso você concorde em participar deste estudo, um membro da equipe do projeto (estudante de medicina, assistente social do HEOM ou Dra. Ana Cláudia C. Carneiro), coordenado pela Dra. Ana Cláudia Costa Carneiro CREMEB 8760, médica do Hospital Octávio Mangabeira,**



Assinatura ⇒

**Ou**  
(impressão digital ou datiloscópica)

Testemunhas:

1. NOME: \_\_\_\_\_

Assinatura ⇒

2. NOME: \_\_\_\_\_

Assinatura ⇒

\_\_\_\_\_  
Ana Cláudia Costa Carneiro – CREMEB 8760

## Anexo 2 – Questionário de Fibrose Cística X Aspergilus

---

- Q1.(REGISTRO)\_\_\_\_\_
- Q2.(NOMÃE):NOME DA MÃE\_\_\_\_\_
- Q3. (NOME)nome do paciente\_\_\_\_\_
- Q4. (CIPROCED) cidade de procedência\_\_\_\_\_
- Q5. (DATANASC) data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Q6. (SEXO) 1. ( ) MASC 2. ( ) FEM
- Q7. (COR) 1. ( ) BRANCA 2. ( ) MULATA 3. ( ) NEGRO 4. ( ) OUTRAS
- Q8. Idade inicio no HOM (IDADINI): \_\_\_\_\_anos
- Q9. Inicio dos sintomas(IDISINT)\_\_\_\_\_anos, meses
- Q10. Diagnóstico sugerido por (DIAGSUG):
- 1.[ ] Sintomas respiratórios
  - 2.[ ] História Familiar
  - 3.[ ] Ritmo intestinal alterado
  - 4.[ ] Retardo do crescimento
  - 5.[ ] Dificuldade de ganho de peso
  - 6.[ ] Desidratação
  - 7.[ ] IRT elevado\_\_\_\_\_
  - 8.[ ] Doença Hepato-biliar
  - 9.[ ] Sem Informação
  - 10.[ ] Sint. Resp. + retardo do crescimento
  - 11.[ ] Sintomas respiratórios + sint. digestivo
  - 12.[ ] Distensão abdominal
  - 13.[ ] Outros\_\_\_\_\_
- Q11. Idade do diagnóstico (IDDIAG): \_\_\_\_\_ anos, meses
- Q12. Idade atual (IDATUAL)\_\_\_\_\_anos, meses ‘
- Q14. (ALTURA): \_\_\_\_\_ cm      Q15. (PESATUAL): \_\_\_\_\_ Kg
- Q16. (IMC) \_\_\_\_\_
- Q17.Diagnóstico respiratório que vinha sendo tratado(DIAGRESP)
- 0.[ ] Ausente
  - 1.[ ] Asma

- 2.[ ] Sinusite
- 3.[ ] Infecções respiratórias ou pneumonias de repetição
- 4.[ ] Pneumonia estafilocócica
- 5.[ ] Pólipos nasais
- 6.[ ] Tosse crônica persistente
- 7.[ ] Persistentes anormalidades no tórax
- 8.[ ] Hipocratismo digital
- 9.[ ] Sem Informação
- 10.[ ] Bronquiectasias
- 11.[ ] Outros \_\_\_\_\_

**Q18. (HEMOPTIS)e:**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q19. Supuração pulmonar (SUPURPUL):**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q20. Descarga pós nasal (DESCPNAS):**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q21. Perda de peso (PERDAP):**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q22. (DIARREIA):**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q23. (DISPNEIA):**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q24. (SIBILANC)ia:**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q25. (CIANOSE):**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q26. Hipocratismo digital (HIPOCDIG):**

- 1.[ ] Sim                      2.[ ] Não                      9.[ ] Sem informação

**Q27. Cloretos no suor na 1ª amostra (CLSUOR1):** \_\_\_\_\_ MEq/l

**Q28. Cloretos no suor na 2ª amostra (CLSUOR2):** \_\_\_\_\_ MEq/l

**Q29. Cloretos no suor na 3ª amostra (CLSUOR3):** \_\_\_\_\_ MEq/l

**Q30. Cloretos no suor na 4ª amostra (CLSUOR4):** \_\_\_\_\_ MEq/l

**Q31. (ESCARRO)**

- 0.[ ] Ausente
- 01.[ ] P. aeruginosa
- 02.[ ] S. aureus
- 03.[ ] Klebsiella
- 04.[ ] H. influenza
- 05.[ ] Flora saprófita
- 06.[ ] S.aureus+ Pseudomonas
- 07.[ ] S. aureus + Klebsiella
- 08.[ ] S. maltophilia
- 09.[ ] Sem informação
- 10.[ ] B. cepacea
- 11.[ ] Aspergillus
- 12.[ ] Sem escarro

13.[ ] Outros \_\_\_\_\_

14.[ ] Micobactéria \_\_\_\_\_

**Q32. Número de Culturas de escarro (NUCULTESC):**

- 1.[ ] Uma      2.[ ] Duas      3.[ ] Três ou mais  
4.[ ] Não realizado      9.[ ] Sem informação

**Q33. Estafilococos(ESTAFILO)**

- 0.[ ] Ausente  
1.[ ] Sensível  
2.[ ] Resistente a metacilina  
3.[ ] Resistente a vancomicina  
4.[ ] Não realizado  
9.[ ] Sem informação

**Q34. Pseudomonas multirresistente**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Não realizado      9.[ ] Sem informação

**Q35. Consistência das fezes (CONSEFEZ)**

- 1.[ ] Normal      2.[ ] Alterada      9.[ ] Sem informação

**Q36. Rx da Face (RXFACE):**

- 1.[ ] Normal      2.[ ] Sinusite      3.[ ] Pólipos      9.[ ] Sem informação

**Q37. Rx Tórax anormal (RXANORM):**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      9.[ ] Sem informação

**Q38. (HIPERRXT)suflação no Rx do Tórax:**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      9.[ ] Sem informação

**Q39. Espessamento de parede brônquica (ESPPB):**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      9.[ ] Sem informação

**Q40. (BRONQUIE)ctasia:**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      9.[ ] Sem informação

**Q41. (CONSOLID)ação:**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      9.[ ] Sem informação

**Q42. Atelectasia (ATELECRX):**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      9.[ ] Sem informação

**Q43. Bola fúngica (BOLAFUNG):**

- 1.[ ] Sim      2.[ ] Não      9.[ ] Sem informação

**Q44. (CVF)\_\_\_\_\_ %**

**Q45. Porcentagem do previsto da CVF (CVFPERC)\_\_\_\_\_ %**

**Q46. VEF 1 \_\_\_\_\_ %**

**Q47 (VEF1/CVF)\_\_\_\_\_ %**

**Q48. % do declínio anual do VEF1 (DECLVEF1)\_\_\_\_\_ %**

**Q49. (RESPBD)em porcentagem\_\_\_\_\_ %**

**Q50. Saturação de pulso do O2 (SATPO2)\_\_\_\_\_ %**

**Q 51. (LEUCOG)**rama\_\_\_\_\_

**Q52. % de eosinófilos(LEUCOEOS)**\_\_\_\_\_

**Q53. (IGE):** \_\_\_\_\_

**Q54. Reação imediata para aspergilus (REACIMED)**

1.  Positivo 2.  Negativo 9.  Sem informação

**Q55. IGE especifica para aspergilus (IGEESPEC)**\_\_\_\_\_

**Q56. Numero de internações no último ano (NINTANUA)**\_\_\_\_\_vezes

**Q57. Uso de antibióticos nos últimos 12 meses(ATBULTAN)**

1.  Sim 2.  Não 9.  Sem informação

**Q58. Uso de antibióticos nos últimos 3 meses(ATBTRIM)**

1.  Sim 2.  Não 9.  Sem informação

**Q59. Tratamento para Tuberculose (TRATTUB)**

1.  Sim 2.  Não 3.  Não sei 9.  Sem informação

**Q60. Tratamento com ressecção pulmonar (TRATRPUL)**

1.  Sim 2.  Não 3.  Não sei 9.  Sem informação

**Q61. (TABAGISM)o :**

0. ( ) ausente 1. ( ) mãe 2. ( ) pai 3. ( ) pai e mãe

4. ( ) outro no domicílio 5. ( ) paciente 9. ( ) sem informação

**Q62. Usa (PULMOZ)yme**

1. ( ) Sim 2. ( ) Não 3. ( ) Sem informação

**Q63. Tempo de uso (TEMPOUSO)**

1. ( ) 1 mês 2. ( ) 2 meses 3. ( ) 3 meses 4. ( ) 4 a 6 meses

5. ( ) 7 a 12 meses 6. ( ) 13 a 24 meses 7. ( ) 25 a 36 meses

8. ( ) 37 a 48 meses 9. ( ) 49 a 60 meses

9.99. ( ) Não se aplica 10. ( ) Sem informação

**Q64. Uso de enzimas pancreáticas (USOENZIMA)**

1. ( ) Sim 2. ( ) Não 3. ( ) Sem informação

**Q65. Último escarro coletado (ESCARCOL)**

- 0.[  ] Ausente
- 1.[  ] P. aeruginosa
- 2.[  ] S. aureus
- 3.[  ] Klebsiella
- 4.[  ] P. Aeruginosa + S. aureus
- 5.[  ] S. aureus + Klebsiella
- 6.[  ] B. cepacea
- 7.[  ] Flora Saprófita
- 8.[  ] Outros \_\_\_\_\_
- 9.[  ] Sem informação
- 10.[  ] Sem escarro
- 11.[  ] Não realizado

**Q66. Exame direto para fungos**

- 1.[  ] Candida
- 2.[  ] Aspergillus
- 3.[  ] Outros
- 4.[  ] Negativo
- 9.[  ] Sem informação

**Q67. Cultura para fungos**

- 1.[  ] Candida
- 2.[  ] Aspergillus
- 3.[  ] Outros
- 4.[  ] Negativo
- 9.[  ] Sem informação

**Q68. Cultura para micobactérias**

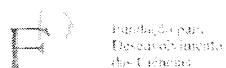
- 1.[  ] Tuberculose
- 2.[  ] Atípica
- 3.[  ] Negativo
- 9.[  ] Sem informação

Dados colhidos por \_\_\_\_\_

Data:



## Anexo 3 - Ofício do comitê de ética e pesquisa



propriedade intelectual da Fundação para o Desenvolvimento da Bahia

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA  
ESCOLA BAHIANA DE ADMINISTRAÇÃO  
COORDENADORIA GERAL

### CEP da FDC

### PARECER N. 10/2003

### PROJETO DE PESQUISA

“Prevalência de Aspergilose Pulmonar em Pacientes com Fibrose Cística em um Centro de Referência na Bahia”.

### PESQUISADORA RESPONSÁVEL:

Mestranda Ana Cláudia Costa Carneiro.

### PROFESSORES ORIENTADORES:

Dr. Antônio Carlos Lemos e Dr. Sérgio Arruda.

### INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES:

Centro de Referência de Fibrose Cística da Bahia  
Hospital Especializado Octávio Mangabeira-SESAB  
Hospital Santa Rita-Serviço de Micologia  
Da Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
HUPES-UFBA – Serviço de Imunologia  
NUPEP – Núcleo de Pesquisa em Pneumologia

### DISCUSSÃO E VOTAÇÃO DO PROJETO

Após a Análise Ética e a Verificação da Adequação Metodológica do Projeto, os membros do CEP da FDC julgaram APROVADO o Projeto supracitado.

Salvador, 20 de novembro de 2003

  
PROF. DR. NORIVAL DE SOUZA SAMPAIO  
Coordenador do CEP da FDC