

# ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA: PANORAMA ATUAL

---

SOLANGE O. R. VALLE

ALFEU T. FRANÇA

---

## RESUMO

Fungos são fontes de alérgenos comuns largamente prevalentes tanto intra como extradomiciliarmente. Uma consequência da exposição a esses alérgenos é a bem reconhecida síndrome aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA).

ABPA complica a asma e a fibrose cística e resulta da hipersensibilidade ao fungo *Aspergillus fumigatus*, causando uma resposta imune intensa. Ela apresenta inúmeras características clínicas, imunológicas e radiológicas. O curso clínico é o de exacerbações recorrentes caracterizadas por infiltrados pulmonares evidentes no raio X e associadas a tosse, sibilos e expectoração. Marcadores específicos imunológicos e radiológicos da doença incluem elevação dos níveis de IgE sérica total, presença de anticorpos IgE para o *Aspergillus* e a ocorrência de bronquiectasia central. O diagnóstico da ABPA é baseado na presença da combinação de critérios clínicos, biológicos e radiológicos. Corticosteroides orais são o tratamento de escolha.

ABPA é uma desordem pulmonar subdiagnosticada e os diagnósticos só são geralmente

feitos depois de um longo tempo de início da doença asmática. Uma vez que a asma é uma doença comum, clínicos necessitam manter um alto índice de suspeição para ABPA e ter em mente suas diversas manifestações. Esta revisão discute aspectos clínicos, radiológicos, investigativos além da patogenia e do tratamento da ABPA.

**PALAVRAS-CHAVES:** *Asma; Aspergilose broncopulmonar alérgica; Aspergillus fumigatus.*

## 1. INTRODUÇÃO

Os fungos estão presentes universalmente em ambientes intra e extradomiciliares, podendo a exposição ocorrer por meio de inalação, ingestão ou contato<sup>13,29</sup>. Os fungos podem causar enfermidades através de processos alérgicos, infecciosos, irritativos ou tóxicos<sup>13</sup>.

O gênero *Aspergillus* é um dos principais causadores de doenças respiratórias na espécie humana. Além dos quadros invasivos infecciosos que são comuns em indivíduos imunocomprometidos, o gênero *Aspergillus* também é responsável por reações alérgicas, como rinoconjuntivite, sinusite fúngica, asma,

pneumonite de hipersensibilidade e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), sendo esta a mais frequente<sup>13</sup>. Embora a fisiopatologia das várias manifestações pulmonares relacionadas ao *Aspergillus* ainda não esteja totalmente definida, a gravidade está relacionada à quantidade e virulência do *Aspergillus* que foi inalada assim como à imunidade do hospedeiro<sup>27</sup>.

Os primeiros casos de ABPA foram descritos na Inglaterra em 1952<sup>11</sup>. Posteriormente Pepys e cols conceituaram a ABPA como uma asma de longa duração apresentando testes cutâneos positivos com antígenos do *A. fumigatus* (imediatos e semitardios) e a presença no soro de anticorpos precipitantes<sup>18</sup>. No Brasil, os primeiros casos de ABPA foram descritos por França, em 1974, em sua Tese de Livre Docência<sup>7</sup>. Em 1965 foi identificada a associação da ABPA com fibrose cística<sup>16</sup>. No Brasil, esta associação foi descrita na década de noventa<sup>4,30</sup>.

A ABPA ocorre em asmáticos atópicos, imunocompetentes e pacientes com fibrose cística (FC) que desenvolvem reações por imunocomplexos causando inflamação crônica. É uma enfermidade não invasiva, mas com alto poder destrutivo pulmonar. As manifestações clínicas podem variar de asma leve a doença pulmonar fibrótica fatal<sup>9</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de ABPA entre os asmáticos corticodependentes varia de 7% a 28%<sup>22</sup>. Serpa, ao pesquisar os critérios de ABPA em 56 pacientes asmáticos sensíveis ao Af do Serviço de Imunologia do HUCFF-UFRJ, encontrou uma prevalência de 19%<sup>24</sup>. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas a maioria dos pacientes diagnosticados é adulta. Não foi observada predileção por sexo ou raça. Na FC esta prevalência varia de 2% a 15%<sup>3,32</sup>. Valle identificou uma frequência de 12,5% nos pacientes acompanhados no Centro de Referência de FC do Instituto Fernandes Figueira<sup>30</sup>.

## 3. ETIOPATOGENIA E FISIOPATOGENIA

Embora o gênero *Aspergillus* inclua mais de 130 espécies, o *Aspergillus fumigatus* é o agente etiológico identificado em cerca de 80% das doenças humanas causadas por este fungo<sup>1</sup>. As espécies *flavus*, *nidulans*, *niger*, *tenuis* e *oryzae* também podem ser patogênicas<sup>2</sup>.

O *A. fumigatus* é um fungo sapróbio, de distribuição universal, podendo ser encontrado na atmosfera em todas as estações do ano, no solo, em vegetais ou na matéria orgânica em decomposição aeróbica. É termo tolerante (cresce entre 12° e 52°C) e possui conídios que medem em torno de 2 a 3,5 micra de diâmetro, que aderem com facilidade ao epitélio inflamado das vias respiratórias mais calibrosas<sup>9</sup>. Esta característica favorece a sua permanência prolongada no pulmão dos pacientes asmáticos e dos com FC, onde podem germinar e produzir metabólicos, que causam mais danos tissulares e maior penetração de alérgenos<sup>21</sup>. A espécie *fumigatus* é produtora de micotoxinas e metabólitos tóxicos que interferem com os mecanismos de defesa celulares e não-celulares do hospedeiro. Entre estes metabólitos estão incluídas endotoxinas, fumagilina, gliotoxina, ácido helvólico, aflatoxinas e fator inibidor do complemento. Estas substâncias causam diminuição dos batimentos ciliares, danos teciduais diretos pela reação inflamatória local, redução da aderência e da atividade fagocítica dos macrófagos e inibição do complemento, com conseqüente diminuição da opsonização<sup>28</sup>.

O *A. fumigatus* também se caracteriza pela produção de uma grande variedade de enzimas, tais como nucleases, fosfatases, peptidases, proteases e superóxido-dismutase, cujos papéis na patogênese da ABPA ainda não foram completamente elucidados<sup>21</sup>.

Os antígenos do *A. fumigatus*, ao se combinarem com os anticorpos reagínicos ligados aos receptores de alta afinidade presentes nas superfícies dos mastócitos e basófilos pulmonares, levam a desgranulação destes, com liberação de mediadores químicos pré e neoformados. Estes mediadores são responsáveis pela vasodilatação com aumento da permeabilidade vascular,

broncoconstrição e quimiotaxia de eosinófilos, neutrófilos, monócitos e linfócitos. A contração da musculatura lisa pulmonar aumenta a retenção de esporos nos brônquios.

A ativação do sistema do complemento pode ocorrer pela via clássica, através dos complexos imunes formados pelos antígenos do *A. fumigatus* e as subclasses de IgG (1 e 3), ou pela via alternativa, quer seja pela IgA ou pela ação das enzimas proteolíticas geradas pelos fungos. Estas enzimas, juntamente com os produtos biologicamente ativos produzidos pela ativação do complemento, lesam ainda mais o epitélio e favorecem a adsorção de antígenos. Os complexos imunes formados na ABPA agem apenas localmente, não sendo circulantes<sup>7</sup>.

A fisiopatologia da ABPA não está totalmente esclarecida sendo a genética considerada como um dos fatores importantes. Alguns antígenos HLA, especialmente os HLA-DR2/DR5 e possivelmente os DR4/DR7 parecem predispor alguns indivíduos para ABPA, enquanto, o HLA-DQ2 parece ter um efeito protetor. A variabilidade genética pode, por isso, proteger ou aumentar a suscetibilidade a ABPA. Além disso, os pacientes com ABPA sem FC apresentam uma frequência aumentada da mutação da proteína reguladora da condutância transmembrana (CFTR), que é um canal de cloro, e é a principal alteração presente nos pacientes com FC.

Polimorfismos associados ao aumento da síntese de IL10 pelas células dendríticas apresentadoras de antígenos parecem ser responsáveis pela maior susceptibilidade ao desenvolvimento da ABPA<sup>27</sup>.

Em adição aos fatores genéticos, o muco excessivo e espesso nas vias respiratórias dos pacientes com FC e asma também contribuem para a retenção dos esporos do *A. fumigatus*, que germinam e liberam proteínas antigênicas. Isto provoca uma resposta do hospedeiro que é predominantemente mediada pelo linfócito TH2. Este subtipo de célula atua no sítio inflamatório secretando as interleucinas 4, 5, e 13, que aumentam a síntese e secreção de IgE, a produção, maturação e ativação de eosinófilos,

e a expressão de VCAM-1 nas células endoteliais e de seu ligante VLA-4 nas células T e eosinófilos<sup>14</sup>. A IL 10 inibe o crescimento dos eosinófilos e promove sua apoptose, exercendo assim efeitos anti-inflamatórios.

Na ABPA tem sido demonstrada redução dos níveis desta interleucina favorecendo o infiltrado eosinofílico<sup>31</sup>. As proteases liberadas pelo Af induzem a síntese de IL8 pelas células epiteliais. Esta interleucina promove influxo de neutrófilos e ativação de eosinófilos. O escarro de pacientes com ABPA apresenta maior expressão do gen da IL8 e esta está relacionada com o grau de neutrofilia e obstrução brônquica. Logo, a IL8 parece ser um importante mediador para o desenvolvimento de lesões brônquicas e do parênquima pulmonar<sup>31</sup>. A resposta inflamatória TH2 também resulta em aumento da secreção de muco nas vias respiratórias e remodelamento das vias aéreas. Pacientes com ABPA têm níveis elevados de IgE assim como de anticorpos IgE, IgG e IgA específicos para *A. fumigatus*.

## 4. PATOLOGIA

Na ABPA existe um intenso processo inflamatório misto que pode causar bronquiectasias centrais. Outros achados morfológicos nestes pacientes incluem síndrome de impactação mucoide, bronquiolite obliterante, pneumonia eosinofílica, bronquite e bronquiolite exsudativas eosinofílicas, vasculite e fibrose pulmonar<sup>7,9,17</sup>. Em muitos casos fatais de ABPA são observadas presença de fibrose pulmonar disseminada com bronquiolite obliterante, o que clinicamente se manifesta como cor pulmonale .

O tampão mucoso é constituído de muco amarelo esverdeado, espesso e viscoso, sendo denominado por alguns de mucina alérgica. Na microscopia observam-se fibrina, cristais de Charcot-Leyden e eosinófilos degenerados. Utilizando-se colorações histoquímicas apropriadas podemos visualizar hifas fragmentadas de *A. fumigatus*. A coloração pela prata de metenamina é a mais indicada<sup>12</sup>.

## 5. QUADRO CLÍNICO

A ABPA tem como principal manifestação clínica a asma, que pode variar de leve intermitente até asma grave de difícil controle.

Na sua fase de agudização podemos observar tosse produtiva com expectoração acastanhada e espessa, febre, mal-estar, anorexia, emagrecimento, hemoptise, dor torácica e eliminação de tampões mucosos.

Os pacientes que evoluem para fibrose pulmonar podem apresentar hipoxemia, cianose e insuficiência respiratória<sup>7</sup>.

## 6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da ABPA deve ser baseado na história clínica, testes cutâneos de hipersensibilidade, provas laboratoriais e achados radiográficos.

Para o diagnóstico da ABPA nos pacientes asmáticos é necessário que estes preencham no mínimo cinco dos critérios essenciais já estabelecidos (Tab. 1)<sup>9,20</sup>. Os critérios para o diagnóstico de ABPA em pacientes com FC foram revistos em 2003 pela Fundação Americana de Fibrose Cística (Tab.2)<sup>25</sup>.

Naqueles que não preencheram os critérios, está indicado o rastreamento anual para os que mantiverem a suspeita clínica para ABPA, os que apresentarem níveis de IgE sérica total > 500 kU/l, reatividade cutânea imediata para Af ou IgE específica para Af e nos com IgE sérica total < 500 kU/l se houver suspeita clínica importante.

O teste de puntura é o exame de escolha para início da investigação da ABPA. A reatividade cutânea aos antígenos do Af pode ser imediata e semitardia. Na reação imediata observa-se eritema e pápula, que surgem cerca de 15 a 20 minutos após, no local da inoculação do antígeno, desaparecendo a seguir. O teste intradérmico, considerado mais sensível, deve ser realizado quando o teste de puntura for negativo. Em 30% dos pacientes pode ocorrer também uma reação semitardia, com início 3 a 4 horas após, atingindo o máximo em aproximadamente 8 horas e desaparecendo em 24 a 36 horas. Nesta reação estão presentes edema apreciável, pouco prurido e eritema variável, configurando

a clássica reação de Arthus. É desnecessário prosseguir a investigação para ABPA quando não há reação pela via intradérmica.

Cerca de 23 a 28% dos asmáticos e 29% dos pacientes com FC apresentam teste cutâneo imediato para antígenos do *A. fumigatus*, o que significa apenas a presença de IgE específica, mas não estabelece o diagnóstico de ABPA<sup>3,15,22</sup>. A pesquisa de anticorpos precipitantes é positiva em cerca de 90% dos pacientes nas fases de agudização da doença. Quando negativa, deve ser repetida com soro concentrado cinco vezes.

A IgE sérica total encontra-se elevada em níveis acima de 1.000 ng/ml ou 400 kUI/ml, exceto após uso de corticosteroides, nos estágios de remissão da doença ou fibrose pulmonar.

Os índices de IgE e IgG específicas para o Af são importantes para diferenciar os pacientes com ABPA daqueles asmáticos apenas sensibilizados ao Af<sup>9</sup>. Estes índices têm valor quando acima de 2 e são calculados com base na relação entre as dosagens de IgE e IgG específicas no soro do paciente estudado e nos soros de pacientes asmáticos sensíveis aos antígenos do Af mas sem ABPA<sup>17</sup>. Este exame não é utilizado rotineiramente apenas com propósito de pesquisa, entretanto o diagnóstico de ABPA pode ser firmado independente deste procedimento.

A eosinofilia, embora frequente, não é considerada um critério diagnóstico essencial por sofrer influências diversas, podendo estar presente em várias condições, como nas doenças atópicas, parasitoses intestinais, reações adversas a drogas e neoplasias.

As recomendações para investigação sequencial de pacientes com asma e suspeita de ABPA encontram-se no fluxograma abaixo (Fig.1).

As telerradiografias simples de tórax podem ser normais, o que não exclui o diagnóstico de ABPA, ou nelas podemos encontrar alterações transitórias e permanentes. Entre as alterações transitórias, as mais comumente observadas são os infiltrados pulmonares (Fig.2) e as impactações mucoides, que refletem atividade de doença. As impactações mucoides podem gerar

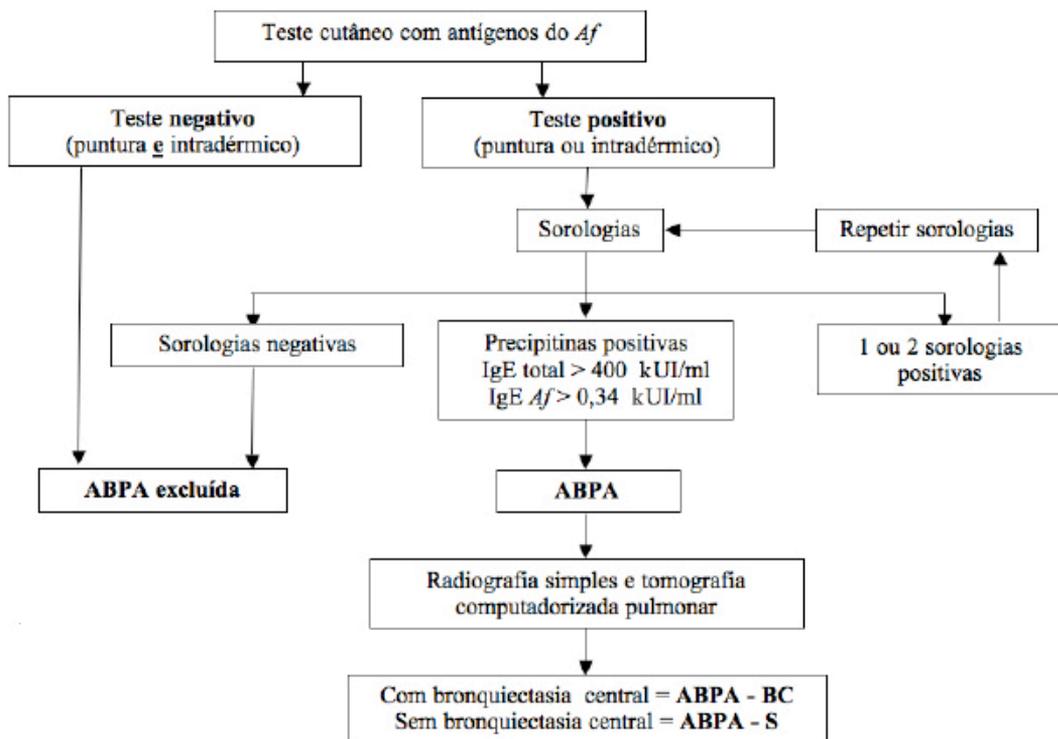
**TABELA 1. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ABPA NOS PACIENTES ASMÁTICOS.**

<p><b>ABPA com bronquiectasia central</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asma</li> <li>2. Bronquiectasia central</li> <li>3. Reatividade cutânea imediata a antígenos do Af ou Aspergillus sp</li> <li>4. IgE total elevada (acima de 1.000 ng/ml ou 400 kUI/L)</li> <li>5. IgE e/ou IgG específicas elevadas para Af</li> </ol> <p><b>ABPA sorológica</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Asma</li> <li>2. Reatividade cutânea imediata a antígenos do Af ou Aspergillus sp</li> <li>3. IgE total elevada (acima de 1.000 ng/ml ou 400 kUI/L)</li> <li>4. IgE e/ou IgG específicas elevadas para Af</li> </ol>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

OUTROS CRITÉRIOS SÃO INFILTRADOS PULMONARES, EOSINOFILIA, PRECIPITINAS PARA Af E TAMPÕES MUCOSOS CONTENDO Af.

**TABELA 2. CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE ABPA NOS PACIENTES COM FC.**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deterioração clínica (aumento da tosse, sibilância, intolerância ao exercício, aumento do escarro, piora da função pulmonar)</li> <li>2. Reatividade cutânea imediata a antígenos do Af ou IgE específica para Af</li> <li>3. IgE total acima de 1.000 kUI/l</li> <li>4. Anticorpos precipitantes para Af ou IgG específica para Af</li> <li>5. Rx de tórax alterado (infiltrado, tampão mucoso ou mudança em relação aos exames anteriores)</li> </ol>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



**FIGURA 1. FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO DE ABPA.**

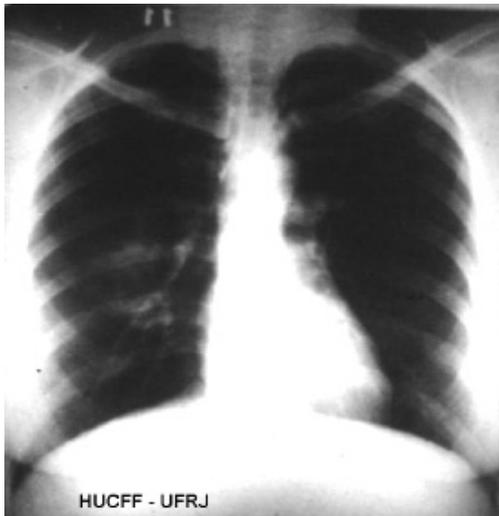


FIGURA 2. TELERRADIOGRAFIA DE TÓRAX EM PA MOSTRANDO INFILTRADO TRANSITÓRIO PERI-HILAR À DIREITA (SERVIÇO DE IMUNOLOGIA - HUCFF/UFRJ).

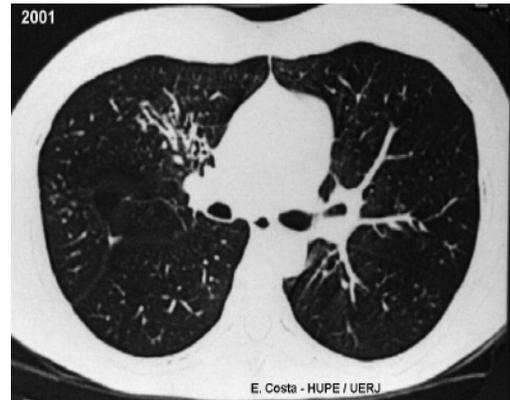


FIGURA 3. TC DE TÓRAX MOSTRANDO BRONQUIECTASIA CENTRAL EM FASE INICIAL NO LOBO SUPERIOR DIREITO (SETOR DE ALERGIA E IMUNOLOGIA - HUPE/UERJ).

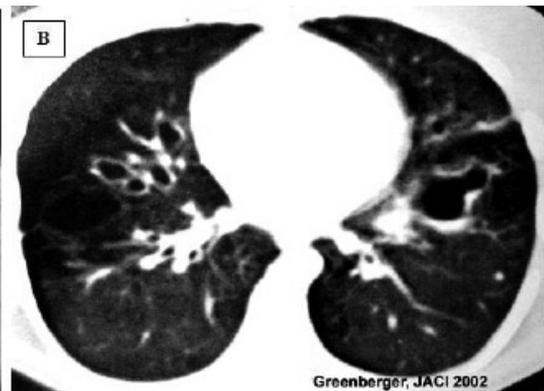
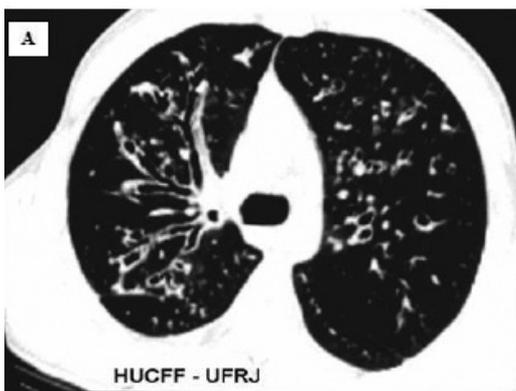


FIGURA 4. TCS DE TÓRAX MOSTRANDO BRONQUIECTASIAS CENTRAIS BILATERAIS (A - SERVIÇO DE IMUNOLOGIA - HUCFF/UFRJ; B - GREENBERGER ET AL. J ALLERGY CLIN IMMUNOL, 2002).

imagens ditas em “dedo de luva”. Outras alterações transitórias mais raramente encontradas são as consolidações homogêneas, atelectasias, níveis hidroaéreos, pneumotórax e espessamento pleural. Os infiltrados peri-hilares resultantes de brônquios proximais dilatados e preenchidos de muco podem simular adenopatias<sup>10</sup>.

As bronquiectasias centrais são as principais alterações radiográficas permanentes visualizadas na ABPA (Fig. 3 e 4), as quais podem definir o diagnóstico em pacientes asmáticos sem FC. Cabe ressaltar que bronquiectasias centrais também são comuns em pacientes com FC sem ABPA. As imagens ditas em “anéis” e em

“linhas paralelas” ou “linha de trem” significam presença de dilatação de brônquios centrais com espessamento peribronquial<sup>10</sup>.

A tomografia computadorizada de alta resolução é universalmente aceita como padrão ouro para avaliação das imagens do tórax. O estudo tomográfico é mais sensível e capaz de detectar anormalidades iniciais discretas e se obtêm melhor avaliação das bronquiectasias centrais, com sensibilidade de 95% e especificidade em torno de 90% em algumas séries de casos<sup>10</sup>.

Ward e cols. identificaram três tipos de imagens que podem auxiliar na diferenciação entre os pacientes asmáticos daqueles com ABPA:

- bronquiectasias: que podem ser varicosas ou císticas e que acometem brônquios segmentares ou subsegmentares. Essas imagens são descritas em aproximadamente 90% dos pacientes com ABPA e em menos de 30% dos asmáticos. Nos asmáticos quando as bronquiectasias estão presentes estas são cilíndricas.

- impaction mucoide: segmentar ou subsegmentar ocorre em 67% dos pacientes com ABPA e em apenas 4% dos asmáticos.

- nódulos centrolobulares: anormalidades das pequenas vias aéreas na forma de nódulos centrolobulares, que acometem 93% dos pacientes com ABPA e 28% dos asmáticos.

O rastreamento da ABPA por meio da tomografia computadorizada deve ser realizado nos pacientes asmáticos sensíveis ao *A. fumigatus* com o objetivo de se fazer o diagnóstico na fase inicial da doença.

## 7. ESTAGIAMENTO

A ABPA pode ser dividida conforme sua manifestação clínica em cinco estágios, que não representam fases da doença (Tab.3)<sup>8</sup>.

A ABPA pode ser classificada em ABPA – BC, quando estão presentes as bronquiectasias centrais e em ABPA-S quando as bronquiectasias estão ausentes, mas os critérios clínicos e sorológicos definem o diagnóstico<sup>9</sup>. Pacientes

do grupo ABPA-BC podem encontrar-se em qualquer estágio da doença, confirmando que estes estágios não são evolutivos.

## 9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da ABPA deve incluir outras condições que também cursam com broncoespasmo, eosinofilia periférica, IgE sérica total elevada, infiltrados pulmonares e bronquiectasias, tais como asma não controlada, fibrose cística, sarcoidose, parasitoses, alveolite alérgica extrínseca, pneumonia eosinofílica, síndrome de Churg – Strauss, entre outras<sup>33</sup>.

Em consequência do frequente envolvimento dos segmentos posteriores dos lobos pulmonares superiores na ABPA e da alta prevalência de tuberculose no Brasil muitas vezes os casos de ABPA são equivocadamente diagnosticados como tuberculose<sup>9</sup>.

Nas diferentes micoses broncopulmonares alérgicas (MBPA) encontramos quadro clínico semelhante ao da ABPA, porém causados por outros fungos tais como *Candida albicans*, *Penicillium sp*, *Curvularia*, *Helminthosporium* e *Pseudallescheria boydii* entre outros<sup>33</sup>.

## 10. TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A terapêutica da ABPA visa o controle da asma, o tratamento das exacerbações e, principalmente, a prevenção das lesões pulmonares irreversíveis.

TABELA 3. ESTAGIAMENTO DA ABPA.

Estágios	Clínica	Biologia	Radiologia
I – agudo	febre, tosse, expectoração, dor torácica, hemoptise	IgE total elevada, eosinofilia periférica	infiltrados pulmonares
II – remissão	assintomático, asma estável	IgE total normal	sem infiltrados pulmonares
III – exacerbação	sintomas do estágio agudo ou assintomático	IgE total elevada eosinofilia periférica	infiltrados pulmonares
IV – asma corticodependente	asma persistente grave	IgE total elevada ou normal	com ou sem infiltrados pulmonares
V – Fibrose	cianose, dispneia grave	IgE total elevada ou normal	lesões cavitárias, bronquiectasias, fibrose

A prednisona é a droga de escolha no tratamento da ABPA, pois promove a rápida redução dos sintomas de broncoespasmo e da secreção pulmonar, além da resolução dos infiltrados pulmonares, diminuição da eosinofilia sérica e dos níveis de IgE sérica total<sup>9,31</sup>.

Os planos terapêuticos variam de acordo com os diferentes estágios da doença. Nos estágios agudo (I) e de exacerbação (III), preconiza-se o uso de 0,5mg/kg/dia de prednisona, em dose única matinal, durante 7 a 14 dias, passando então esta mesma dose para uso em dias alternados por 6 a 8 semanas. Diminuição ou resolução dos infiltrados pulmonares ocorre entre 1 a 2 meses e é esperada redução de 35% ou mais na concentração sérica de IgE total após 6 semanas do início do tratamento<sup>9,17,8</sup>. Não se deve administrar a prednisona indefinidamente na expectativa de se reduzir a IgE total aos níveis normais. A dosagem da IgE total deve ser realizada em 6 a 8 semanas e posteriormente a cada 8 semanas durante um ano para se determinar o nível basal. O aumento > 100% do nível basal indica exacerbação da doença. A retirada da prednisona, após o tratamento da fase aguda da ABPA ou de suas exacerbações, deve ser feita lentamente. Recomenda-se a diminuição de 5 a 10 mg a cada 2 semanas.

A radiografia de tórax ou a TC deve ser realizada após 4 a 8 semanas para avaliação do infiltrado pulmonar. Não ocorrendo melhora do quadro clínico pulmonar, está indicada a manutenção da corticoterapia diária ou mesmo aumento da dose, até a resolução dos infiltrados<sup>17</sup>.

No estágio IV (asma córticodependente), mantém-se a prednisona na menor dose necessária para controle dos sintomas, de preferência em dias alternados. A corticoterapia pode ser útil mesmo na fibrose pulmonar (estágio V), porém, nestes casos, devemos lembrar que os infiltrados pulmonares podem ser de origem bacteriana, justificando o emprego de antibióticos, oxigênio e fisioterapia respiratória<sup>12,17</sup>.

No primeiro ano de tratamento recomenda-se a monitorização mensal dos níveis de IgE sérica total pois, por refletir atividade da doença, é

considerado um bom marcador de exacerbações ou melhora da mesma. É importante lembrar que os níveis séricos de IgE total raramente retornam aos limites considerados normais, sendo importante considerarmos como parâmetros de comparação o nível basal individual de cada paciente durante a fase de remissão. Na ausência de alterações séricas de IgE, radiografias de tórax de controle devem ser solicitadas a cada 3 a 6 meses no primeiro ano de tratamento e depois anualmente, assim como as provas funcionais respiratórias<sup>33</sup>.

É de grande importância controlar o processo inflamatório da asma, visando a diminuição das condições que favorecem a germinação dos conídios. O emprego de corticosteroides tópicos inalatórios, agentes beta-2 agonistas adrenérgicos, xantinas, cromoglicato dissódico e nedocromil são úteis para o controle da asma, mas não têm ação como terapêutica específica da ABPA. A imunoterapia específica é ainda matéria de estudo<sup>19</sup>.

Alguns agentes antifúngicos têm sido empregados no tratamento da ABPA, porém sem boa resposta como monoterapia. Entretanto, o itraconazol tem sido considerado uma droga adicional no tratamento da ABPA, uma vez que sua utilização leva à diminuição da necessidade de corticoterapia, redução dos níveis de IgE sérica e melhora nas provas funcionais respiratórias<sup>5,26</sup>. A definição de esquemas terapêuticos com estes medicamentos ainda dependem de melhor avaliação da eficácia da droga, além da dose e tempo de tratamento ideais.

A profilaxia deve ser feita orientando-se o paciente a evitar ambientes com altas concentrações do fungo, tais como locais com grandes quantidades de adubo químico, matéria orgânica em decomposição ou grãos estocados e o uso de *Canabis sativa*<sup>33</sup>. Porém, como o Af é um fungo bastante prevalente tanto intra quanto extradomiciliariamente, torna-se difícil evitar o contato dos indivíduos sensíveis com o mesmo.

## 11. CONCLUSÃO

A ABPA é uma manifestação frequente nos

pacientes com asma e FC. Entretanto, muitas vezes não é investigada na sua fase inicial por ter como manifestação clínica apenas asma leve. Posteriormente, como as complicações existentes são comuns a diversas enfermidades, esta condição clínica não é suspeitada.

O curso da ABPA é insidioso, com períodos de agudização e, se não diagnosticada e tratada precocemente, pode evoluir para um quadro potencialmente fatal. Além disso, a presença de sensibilização ao *Aspergillus* aumenta a gravidade da asma justificando a pesquisa de ABPA em todos os pacientes asmáticos.

## REFERÊNCIAS

- ARRUDA, L.K., MANN, B.J., CHAPMAN, M.D. Selective expression of a major allergen and cytotoxin, Asp f 1, in *Aspergillus fumigatus*: implications for the immunopathogenesis of *Aspergillus*-related diseases. *J Immunol*, v. 149, p. 3354-9, 1992.
- BANERJEE, B., KURUP, V.P. Molecular biology of *Aspergillus* allergens. *Immunol Allergy Clin North Am*, v. 18, p. 601-18, 1998.
- BECKER, J.W., BURKE, W., MC DONALD, G. et al. Prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis and atopy in adult patients with cystic fibrosis. *Chest*, v. 109, p. 1536-40, 1996.
- DAMACENO, N., RODRIGO, M.C., MURUMATU, L., ROJAS. Aspergilose broncopulmonar alérgica em pacientes com fibrose cística – relato de caso. *J Pneumol*, v. 23, (Supl 2), p. S29, 1997.
- DENNING, D.W., VAN WYE J.E., LEWISTON, N.J. et al. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with itraconazole. *Chest*, v. 100, p. 813-819, 1991.
- FRANÇA, A.T. Asma brônquica: importância do *Aspergillus fumigatus*. Tese de Livre Docência. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1974.
- GREENBERGER, P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: MIDDLETON E., REED C.E., ELLIS E.E. et al. *allergy: principles and practice*, 5th ed. St. Luis, Mosby, p. 981-993, 1998.
- GREENBERGER, P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*, v. 110, p. 685-92, 2002.
- GREENBERGER, P.A., PATTERSON, R. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy*, v. 56, p. 444-448, 1986.
- GREENE, R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Medical Mycology Supplement I*, S.147-S.154, 2005.
- HINSON, K.F.W., MOON, A.J., PLUMMER, N.S. Bronchopulmonary aspergillosis: a review and report of eight new cases. *Thorax*, v. 7, p. 317-33, 1952.
- KANE, G.C., SALAZAR, A., ISRAEL, H.L. Aspergillosis: expanding spectrum of pulmonary disease. *Clin Pulm Med*, v. 5, p. 151-157, 1998.
- KIM, J.J., MAZUR, L.J., Spectrum of noninfectious health effects from molds. *Pediatrics*, v.118, n. 6, p. 2582-6, 2006.
- KNUTSEN, A.P., CHAUHAN, B., SLAVIN, R.G. Cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am*, v. 17, p. 575-599, 1998.
- MAURYA, V., GUGNANI, H.C., SAMA P.U. et al. sensitization to *Aspergillus* antigen and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest*, v. 127, p. 1252-1259, 2005.
- MEARNS, M., YOUNG, W., BATTEN, J. Transient pulmonary infiltrations in cystic fibrosis due to allergic aspergillosis. *Thorax*, v. 20, n. 5, p. 385-92, 1965.
- GREENBERGER P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: GRAMMER L.C., GREENBERGER P.A. (Ed), *Patterson's Allergic Diseases*, 6TH ed. Philadelphia, Lippincot, Williams & Wilkins, 2002 p.529-554.
- PEPYS, J. Hipersensitivity disease of the lungs due to fungi and organic dust. In: Karger S, ed. *Monographs in Allergy*. Basel. 1969. p. 1-147.
- RICKETTI, A.J., GREENBERGER, P.A., MINTZER, P.A. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*, v. 86, p. 773-778, 1994.
- ROSENBERG, M., PATTERSON, R., MINTZER. R. et al. Clinical and immunological criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Int Med*, v. 86, p. 405-414, 1977.
- SARMA, P.U., BANERJEE, B., BIR, N. et al. Immunodiagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am*, v. 18, p. 525-547, 1998.
- SCHWARTZ, H.U., GREENBERGER, P.A. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serological and radiologic

- criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med*, v. 117, p. 138-42, 1991.
23. SCWARTZ, H.J., GREENBERGER, P.A. The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med*, v. 117, p. 138-42, 1991.
  24. SERPA F.S. Aspergilose broncopulmonar alérgica: prevalência e critérios diagnósticos em pacientes asmáticos sensíveis ao *Aspergillus fumigatus*. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 75 p, 1997.
  25. STEVENS D.A., MOSS R.B., KURUP V.P. et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: State of the art. *Clin Infect Dis*, vol. 37, suppl. 3, p. S225-69, 2003.
  26. STEVENS, D.A., SCHWARTZ, H.J., LEE, J.Y. et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*, v. 342, p. 756-62, 2000.
  27. TILLIE-LEBLOND, I., TONNEL, A.B. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*, v. 60, p. 1004-13, 2005.
  28. TOMEI, J.F.C., KAUFFMAN, H.F. Putative virulence factors of *Aspergillus fumigatus*. *Clin Exp Allergy*, v. 30, p. 476-84, 2000.
  29. TOVEY, E.R., GREEN, B.J. Measuring environmental fungal exposure. *Medical Mycology Supplement I*, v. 43, p. S.67-S.70, 2005.
  30. VALLE, S.O.R. Identificação de aspergilose broncopulmonar alérgica nos pacientes com fibrose cística e reatividade cutânea aos antígenos do *Aspergillus fumigatus*. Tese de Mestrado. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 101 p, 1998.
  31. WARK, P.A.B., GIBSON, P.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: New concepts of pathogenesis and treatment. *Respirology*, v. 6, p. 1-7, 2000.
  32. WOJNAROWSKI, C., EICHLER, I., GARTNER, C. et al. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* and lung function in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med*, v. 155, p. 1902-7, 1997.
  33. ZANDER, D.J. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. An Overview. *Arch Pathol Lab Med*, v. 129, p. 924-8, 2005.

## ABSTRACT

Fungi are common fonts of allergens widely prevalent both indoors and outdoors. One consequence of exposure to these allergens is the well-recognized allergic bronchopulmonary aspergillosis syndrome (ABPA).

ABPA complicates asthma and cystic fibrosis and results from hypersensitivity to the fungus *Aspergillus fumigatus*, causing an intense systemic immune response. It is characterized by a number of clinical, immunological and radiological features. The clinical course is one of recurrent exacerbations characterized by pulmonary infiltrates evident on chest x-rays and associated with cough, wheeze and sputum. Specific immunologic and radiologic disease markers include elevation of the total serum IgE levels, presence of *Aspergillus* IgE antibodies, and the occurrence of central bronchiectasis. The diagnosis of ABPA is based on the presence of a combination of clinical, biological and radiological criteria. Oral corticosteroids are the treatment of choice.

ABPA is an underdiagnosed pulmonary disorder and diagnoses are not generally made until a long time after the initiation of the asthmatic disease. Since asthma is a common disease, clinicians need to maintain a high index of suspicion for ABPA and keep in mind its diverse manifestations. Early diagnosis and early therapy avoid lung damage. This review discusses some clinical, radiologic, investigational aspects, besides pathogenesis and treatment of ABPA.

**KEYWORDS:** Asthma; Allergic bronchopulmonary aspergillosis; *Aspergillus fumigatus*.

# TITULAÇÃO DOS AUTORES

## EDITORIAL

### **EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

Mestre em Imunologia Clínica pela UFRJ  
Chefe da Divisão de Atenção à Saúde da Diretoria  
Geral de Saúde do CBMERJ  
Chefe do Setor e Coordenador do Curso de  
Aperfeiçoamento em Alergia e Imunologia Clínica  
do HU Pedro Ernesto/UERJ.

Endereço para correspondência:  
Setor de Alergia e Imunologia – HU Pedro Ernesto.  
Av. 28 de setembro, 77/3º andar, Vila Isabel  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefones: (21) 2587-6631, (21) 2587-6414 -  
E-mail: eduardocostamd@hotmail.com

## ARTIGO 1: RINITE ALÉRGICA E COMORBIDADES

### **EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## ARTIGO 2: EXAME DA CAVIDADE NASAL E TRATAMENTO CIRÚRGI- CO DA OBSTRUÇÃO NASAL

### **ROBERTO CAMPOS MEIRELLES**

Mestre em ORL pela UFRJ

Doutor em ORL pela USP  
Livre -Docente em ORL pela UERJ e pela UNIRIO  
Professor Associado de ORL da FCM/UERJ

Endereço para correspondência:  
Unidade Docente-assistencial de ORL – HU Pedro  
Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/5º andar, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ. CEP 20551-030  
Telefones.: (21) 2587-6220, (21) 2587-6210  
E-mail: rcmeirelles@gmail.com

## ARTIGO 3: Asma Brônquica

### **EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## ARTIGO 4: DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO FUNCIONAL DA ASMA BRÔNQUICA

### **Agnaldo José Lopes**

Doutor em Medicina pela FM/UERJ  
Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia  
da FCM/UERJ.  
Chefe do Setor de Provas de Função Pulmonar do

HU Pedro Ernesto/UERJ

Endereço para correspondência:  
Unidade Docente-assistencial de Pneumologia –  
HU Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77 /2º andar, Vila Isabel  
Rio de Janeiro - RJ, CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2587-6537  
E-mail: phel.lop@uol.com.br

### **José Manoel Jansen**

Professor Titular da Disciplina de Pneumologia da  
FCM/UERJ.

Endereço para correspondência:  
Unidade Docente-assistencial de Pneumologia –  
HU Pedro Ernesto.  
Av. 28 de Setembro, 77/2º andar, Vila Isabel.  
Rio de Janeiro - RJ, CEP 20551-030  
Telefone: (21) 2587-6537

## **ARTIGO 5: ASPERGILOSE BRONCOPULMONAR ALÉRGICA: PANORAMA ATUAL**

### **Solange O. R. Valle**

Mestre em Imunologia pela UFRJ  
Médica do Serviço de Imunologia do Hospital  
Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ  
Médica da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de  
Janeiro.

Endereço para correspondência:  
Rua Miguel Lemos, 44 / sala 1002, Copacabana.  
Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22071-000  
Telefone: (21) 2521- 2649  
E-mail: rodriquesvalle@terra.com.br

### **Alfeu T. França**

Livre-docente em Imunologia pela FM/UFRJ  
Chefe do Serviço de Alergia do Hospital São  
Zacharias

Endereço para correspondência:  
Av. Carlos Peixoto, 124, Botafogo.  
Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22290-090  
Telefone: (21) 2295 4848  
E-mail: alfeu@hucff.ufrj.br

## **ARTIGO 6: SINUSITE FÚNGICA ALÉRGICA - RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA**

**EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## **ARTIGO 7: IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA EM ALERGIA RESPIRATÓRIA**

**EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## **ARTIGO 8: TERAPIA ANTI-IGE EM ALERGIA RESPIRATÓRIA**

**Nelson Guilherme Cordeiro**

Médico da Clínica de Alergia da Policlínica Geral  
do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência:  
Av. Nilo Peçanha, n. 38 / sobreloja, Centro  
Rio de Janeiro - RJ, CEP 20020-100  
Telefone: (21) 2517 4200  
E-mail: nelsongbc@uol.com.br

**EDUARDO COSTA DE FREITAS SILVA**

(Vide Editorial)

## **ARTIGO 9: : EDUCAÇÃO INTEGRADA NO MANEJO DAS ALERGIAS RESPIRATÓRIAS**

**Fátima Emerson**

Médica da Clínica de Alergia da Policlínica Geral  
do Rio de Janeiro.

Endereço de correspondência:  
Av. Nilo Peçanha, n. 38 – sobreloja – Centro – Rio  
de Janeiro - RJ, CEP 20020-100  
Telefone: (21) 2517 4200  
E-mail: femerson@gmail.com