

SENSIBILIZAÇÃO FÚNGICA PARA ASPERGILLUS FUMIGATUS E FUSARIUM SP. EM PACIENTES ASMÁTICOS DE SÃO LUÍS - MA*

SENSITIZATION TO ASPERGILLUS FUMIGATUS AND FUSARIUM SP FUNGI IN ASTHMATIC PATIENTS OF SÃO LUIS - MA

SENSIBILIZACIÓN A HONGOS PARA ASPERGILLUS FUMIGATUS Y FUSARIUM SP. EN PACIENTES ASMÁTICOS DE SAO LUIS – MA

José Alvaro Amaral Júnior

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão/UFMA

Maria do Rosario da Silva Ramos Costa

Doutora em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo

André Luiz de Araújo Mendes

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão/UFMA

Denicy Alves Pereira Ferreira

Doutor em Fisiopatologia Clínica e Experimental pela UERJ

RESUMO: A sensibilização a fungos tem associação documentada com as doenças alérgicas respiratórias e podem desencadear crise de asma em pacientes predispostos. Esse estudo se propôs a estudar influência ambiental no controle e gravidade da asma, analisando a sensibilização fúngica ao *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium sp.* Trata-se de um estudo observacional analítico caso controle em portadores de asma, assistidos no “Programa de Assistência ao Paciente Asmático do Hospital Universitário Presidente Dutra” (PAPA-HUPD). Foram incluídos no estudo 83 pacientes com asma brônquica e 46 não asmáticos como controles. Foi realizado o teste de sensibilização específica para fungos estudados através do mé-todo ELISA. Os dados de controle foram obtidos através do Teste de Controle da Asma (ACT) e os dados clínicos dos prontuários. Quanto à classificação de gravidade, 67 (80,7%) asmáticos tinham diagnóstico de asma moderada e 16 (19,3%) de asma grave. Quanto ao nível de controle da asma, 88,0% estavam com asma controlada. A sensibilização específica por fungos anemófilos mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre asmáticos e não asmáticos para os fungos *Aspergillus fumigatus* ($p < 0,004$) e *Fusarium sp* ($p < 0,001$). Os pacientes asmáticos graves (93,8%) e moderados (70,1%), sensibilizados com *Aspergillus fumigatus*, apresentaram uma maior associação com a gravidade do que os pacientes sensibilizados com *Fusarium sp.* Não foi observado relação de sensibilização fúngica com o controle da asma.

Palavras-chave: Asma. *Aspergillus fumigatus*. *Fusarium sp.* Sensibilização. PAPA.

ABSTRACT: Sensitization to fungi has been documented in association with respiratory allergic disease and can trigger asthma attacks in susceptible patients. This study aimed to study environmental influence in the control and severity of asthma by analyzing fungal sensitization to *Aspergillus fumigatus* and *Fusarium sp.* This is an analytical observational case-control study in asthma patients who attended on Asthmatic Patient Assistance Program Asthmatic in University Hospital Presidente Dutra (PAPA - HUPD). Eighty-three patients with bronchial asthma and forty-six without asthma as controls were included in the study. Testing of specific sensitization to fungi studied by the ELISA method was performed. The disease control data were obtained from the Asthma Control Test (ACT) and clinical data from medical records.

About classification of severity, 67 patients (80.7 %) had a diagnosis moderate asthma and 16 patients (19.3 %) of severe asthma. Regarding the level of asthma control, 88.0 % patients had controlled asthma. The specific sensitization to airborne fungi was statistically significant ($p < 0.05$) between asthmatics and non-asthmatics to *Aspergillus fumigatus* fungi ($p < 0.004$) and *Fusarium sp* ($p < 0.001$). The severe asthmatic patients (93.8%) and moderate asthmatic patients (70.1 %) with sensitization to *Aspergillus fu-*

* Trabalho premiado durante o XXV Encontro do SEMIC, realizado na UFMA, entre os dias 18 a 22 de novembro de 2013. Artigo recebido em fevereiro de 2014
Aprovado abril de 2014

migatus showed a greater association with severity than the patients with sensitization to *Fusarium sp.* It was not observed relationship between fungal sensitization and asthma control.

KEYWORDS: Asthma. *Aspergillus fumigatus*. *Fusarium sp.* Sensitization. PAPA.

RESUMEN: : La sensibilización fúngica ha sido documentado asociada con la enfermedad alérgica respiratoria que puede generar ataques de asma en pacientes susceptibles. El presente estudio tuvo como objetivo estudiar la influencia del ambiente con el control y la gravedad del asma analizando la sensibilización a hongos *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium sp.* Se trata de un estudio caso-control observacional analítico en pacientes asmáticos que asisten el “ Programa de Asistencia al Paciente Asmático de la Universidad del Hospital Universitario Presidente Dutra” (PAPA- HUPD). Fueron incluidos ochenta y tres pacientes con asma bronquial y cuarenta y seis sin asma como controles. Se realizaron pruebas de sensibilización específica a los hongos estudiados por el método de ELISA. Los datos de control se obtuvieron a través de la prueba de control del asma (ACT) y los datos clínicos de los registros médicos. Para la clasificación de gravedad, 67 (80,7 %) tenían un diagnóstico de asma moderada y 16 (19,3%) de asma grave. Cuanto al nivel de control del asma, el 88,0% tenía asma controlada. La sensibilización específica por hongos en el aire fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre asmáticos y no asmáticos a los hongos *Aspergillus fumigatus* ($p < 0,004$) y *Fusarium sp* ($p < 0,001$). Los pacientes asmáticos graves (93,8 %) y moderados (70.1 %) sensibilizados a *Aspergillus fumigatus* mostraron una mayor asociación con la gravedad en comparación con los pacientes sensibilizados con *Fusarium sp.* Se observó relación sensibilización a hongos con el control del asma.

PALABRAS CLAVE: Asma. *Aspergillus fumigatus*. *Fusarium sp.* Sensibilización. PAPA.

1 | Introdução

A asma é definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual muitas células e elementos celulares têm participação. A inflamação crônica está associada à hiper-responsividade das vias aéreas, que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são uma consequência da obstrução do fluxo aéreo intrapulmonar generalizado e variável, reversível espontaneamente ou com tratamento (GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, 2010).

Ainda que a predisposição genética esteja presente, a doença só se manifestará quando ocorrer a sensibilização a um ou mais alérgenos no meio ambiente (HOLGATE, 1995). A sensibilização a fungos tem associação documentada com as doenças alérgicas respiratórias e dermatite atópica (CHANG et al., 2011). Existem várias provas contundentes de que a exposição ambiental a fungos ou aos seus derivados proteicos pode desencadear crise de asma em pacientes predispostos. A sensibilização a fungos do ambiente exterior tem sido associada à presença, persistência e gravidade da asma (PORTNOY; AMADO, 2008; ZUREIK et al., 2002).

A característica fundamental da hipersensibilidade é a presença de anticorpos IgE específicos para determinado antígeno, o que pode ser verificado através de provas séricas (IgE específica no soro) (SOUZA; VIEIRA; GOMES, 2008; ROITT; BROSTOFF; MALE, 1993). Em um estudo envolvendo pacientes com asma na Europa, verificou-se que níveis elevados de IgE estão fortemente associados à asma moderada e grave (MARCO et al., 2006).

Os fungos são organismos eucarióticos uni ou multicelulares que apresentam duas fases de vida, uma sexuada e outra assexuada, dependendo do tipo de esporulação produzida. São organismos heterotróficos que crescem rapidamente e formam filamentos celulares microscópicos denominados hifas, cujo conjunto vai constituir o micélio, tecido próprio dos fungos e responsável pela sua função vegetativa (FERNANDES et al., 1996; SILVA et al., 2009; HORNER et al., 1995).

A prevalência da sensibilização a fungos varia de 6 a 25% na população em geral (TARIQ et al., 1996) e de até 44% (COREY; KAISERUDDIN; GUNGOR, 1997) em indivíduos atópicos. Em pacientes asmáticos, há uma variação de 5% a 86% com maior incidência entre os adultos (GAMBALE, 1998). Também foi verificado que, na população geral, a porcentagem de pacientes com asma e com responsividade das vias aéreas é mais elevada entre indivíduos com altos níveis de IgE do que entre indivíduos com baixos níveis (SUNYER et al., 1996).

Em São Luís do Maranhão, um grupo de pesquisadores mapeou a presença de fungos em cinco regiões da cidade (Norte, Sul, Leste, Oeste e região Central), identificando os gêneros mais prevalentes nessas zonas residenciais — *Aspergillus sp*, *Penicillium sp*, *Cladosporium sp*, *Curvularia sp* e *Fusarium sp*. (BEZERRA, NASCIMENTO, 2008).

2 | Objetivos

2.1 | Geral

Estudar a sensibilização fúngica associada ao controle e gravidade da asma.

2.2 | Específico

Verificar a prevalência da sensibilização por fungos *Aspergillus sp*, *Penicillium sp*, *Fusarium sp* e *Neurospora sp* em pacientes com asma grave e moderada.

3 | Metodologia

O estudo foi realizado no Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA), que funciona em um ambulatório anexo do Hospital Universitário, Unidade Presidente Dutra (HUUPD), da Universidade Federal do Maranhão. Trata-se de um estudo observacional analítico caso controle em portadores de asma assistidos no PAPA do HUPD.

Foi incluída nesse estudo uma amostra de 83 pacientes com diagnóstico de asma grave e moderada. O grupo controle foi formado de 46 indivíduos considerados normais, ou seja, grupo dos não asmáticos. Participaram do estudo pacientes com asma grave e moderada, controlada e/ou não controlada, com idade superior a 18 anos, sem outras comorbidades respiratórias, ser não fumante ou ex-fumante há mais de 5 anos e estar sendo acompanhado no PAPA há pelo menos um ano.

A classificação de gravidade foi baseada na quantidade de medicamento necessária para manter o controle de acordo com a V Diretriz para o Manejo da Asma. A avaliação do controle da asma foi feita com aplicação do Teste de Controle da Asma (ACT). Entretanto, para efeito deste estudo, foram consideradas apenas duas categorias: os pacientes controlados (categoria que incluiu os pacientes totalmente controlados e os pacientes parcialmente controlados) e os pacientes não controlados.

Para a dosagem de IgE, foi coletado sangue periférico para a determinação sérica da Imunoglobulina E específica para os fungos *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium sp.*

4 | Resultados

A tabela 1 mostra as características demográficas dos grupos avaliados, e a tabela 2 descreve as características clínicas dos pacientes asmáticos.

Tabela 1 - Características demográficas dos indivíduos não asmáticos assistidos no PAPA. São Luis, 2013

Variáveis	Asmáticos		Não asmáticos	
	n (83)	%	n (46)	%
Gênero				
Masculino	31	37,3	16	34,8
Feminino	52	62,7	30	65,2
Faixa etária				
18-29 anos	5	6,0	4	8,7
30-39 anos	11	13,2	8	17,4
40-49 anos	21	25,3	12	26,0
50-59 anos	29	35,0	13	28,2
60+	17	21,5	9	19,5

Fonte: Elaborado pelos autores

No grupo dos pacientes asmáticos, 62,7% eram do gênero feminino e a faixa etária mais prevalente foi de 50 a 59 anos (35,0%). Entre os não asmáticos houve também maior frequência do sexo feminino (65,2%) e a faixa etária de maior prevalência foi a de 50 a 59 anos (28,2%).

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes assistidos no PAPA. São Luis, 2013

Variáveis	n (83)	%
Classificação de gravidade		
Grave	16	19,3
Moderados	67	80,7
Nível de Controle		
Não controlado	10	12,0
Controlados	73	88,0
Tempo de asma		
5 a 19 anos	15	18,0
20 a 34 anos	22	26,5
35 a 49 anos	25	30,2
50 +	21	25,3

Fonte: Elaborado pelos autores

Quanto à classificação de gravidade, 67(80,7%) asmáticos tinham diagnóstico de asma moderada e 16 (19,3%) de asma grave. Quanto ao nível de controle da asma, 88% estavam com asma controlada. A maioria dos pacientes possuía tempo de asma acima de 20 anos (82%). Apesar de todos os pacientes serem moderados e graves na amostra estudada, 73 pacientes (88,0%) estão controlados segundo os critérios do ACT.

A sensibilização específica por fungos anemófilos mostrou resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) entre asmáticos e não asmáticos com relação ao teste Elisa para os fungos *Aspergillus fumigatus* ($p < 0,004$) e *Fusarium sp* ($p < 0,001$). Observa-se que a maioria dos pacientes asmáticos têm sensibilização tanto para o *Aspergillus fumigatus* quanto para o *Fusarium sp* variando em torno de 76% do percentual de asmáticos. Isso não ocorre na amostra de pacientes não asmáticos que varia em torno de 54% de sensibilização fúngica.

Tabela 3 - Sensibilização específica pelo antígeno *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium sp*,. São Luis. 2013

Antígeno específico	Asmáticos				Não asmáticos				p valor
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	62	74,7	21	25,3	38	46,9	43	53,1	0,004
<i>Fusarium sp</i>	65	78,3	18	21,7	36	44,4	45	55,6	0,001

Fonte: Elaborado pelos autores

A tabela 4 mostra a sensibilização fúngica entre os pacientes com asma grave e moderada, com diferença estatisticamente significativa para os fungos *Aspergillus sp* ($p < 0,005$). Os pacien-

tes com asma grave apresentaram maior proporção de sensibilização para os dois gêneros. Os pacientes asmáticos graves, sensibilizados com *Aspergillus fumigatus* (93,8%) e os pacientes moderados (70,1%) parecem ter mais associação com a gravidade do que os pacientes sensibilizados com *Fusarium sp*.

Tabela 4 - Sensibilização específica (IE) pelo antígeno *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium sp*. entre os pacientes com asma grave e moderada. São Luis. 2013

Antígeno específico	Graves (IE)				Moderados (IE)				p valor
	Positivo		Negativo		Positivo		Negativo		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	15	93,8	1	6,0	47	70,1	20	29,9	0,005
<i>Fusarium sp</i>	65	78,3	18	21,7	34	50,7	33	55,6	0,321

Fonte: Elaborado pelos autores

4 | Considerações finais

Verificou-se ainda que fatores ambientais podem estar associados à gravidade da asma. Houve associação entre sensibilização aos fungos do gênero *Aspergillus* e *Fusarium* com expressão mais grave da doença.

A sensibilização aos fungos pode estar estreitamente associada com doenças alérgicas respiratórias e a asma é uma delas (NOLES et al., 2001). Observou-se que, na análise de sensibilização entre asmáticos e não asmáticos, as diferenças foram estatisticamente significantes para os gêneros *Aspergillus fumigatus* e *Fusarium sp*.

Os dados corroboram com o estudo realizado por Bezerra et al. (2008) que verificou que 49,2% tinham sensibilização específica para os fungos analisados com reatividade aumentada predominantemente para os gêneros *Fusarium sp* e *Aspergillus fumigatus*. No entanto a sensibilização fúngica em pacientes com asma é bem maior em comparação com os pacientes do grupo de controle.

Os dados deste estudo em relação à gravidade da asma mostrou que houve associação significativa ($p \leq 0,005$) entre pacientes asmáticos graves e moderados, sensibilizados por *Aspergillus sp*.

O Programa de Assistência ao Paciente Asmático (PAPA), por meio do acompanhamento trimestral realizado por equipe de saúde multidisciplinar, monitorização de sintomas, plano de ação escrito e educação sobre o uso correto dos dispositivos inalatórios, obtém bons resultados clínicos sobre o controle da asma. Mesmo polissensibilizados, os pacientes conseguem permanecer com a asma controlada, correspondendo a 88% da amostra estudada, entre pacientes com asma grave e moderada.

Referências

- BEZERRA, G. F. B. Biodiversidade dos fungos do ar de São Luís-Maranhão. 2011. Dissertação (Mestrado em Saúde) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2011.
- CHANG, F. Y. et al. Analysis of the serum levels of fungi-specific immunoglobulin e in patients with allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol.*, v. 154, n. 1, p. 49-56, 2011.
- COREY, J. P.; KAISERUDDIN, S.; GUNGOR, A. Prevalence of mold-specific immunoglobulins in a Midwestern allergy practice. *Otolaryngol Head Neck Surg*, v. 117, n. 5, p. 516–520, Nov. 1997.
- FERNANDES, A. L. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. *Eur Respir J.*, v. 14, n. 4, p. 908-14, 1999.
- GAMBALE, W. Fungos contaminantes. In: ZAITZ, C. et al. *Compêndio de micologia médica*. Rio de Janeiro: Medsi, 1998. p.113-121.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2010 Update. 2010. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf>. Acesso em: 9 jan. 2013.
- HOLGATE, S. T. Cells, cytokines, and inflammation in asthma. *Postgraduate Syllabus and asthma consultant's course. Amer.A Allergy Immunol*, p. 1-38, 1995.
- HORNER, W. E. et al. Fungal Allergens. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 8, n. 2, p.161-179, 1995.
- MARCO, R. et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.*, v. 117, n. 6, p. 1249-56, 2006.
- NOLES, G. et al. Prevalence of immunoglobulin e for fungi in atopic children, *Clinical & Experimental Allergy*, v.31, n. 10, p. 1564-1570, Oct. 2001.
- PORTNOY, J. M.; AMADO, M. Evidence-based allergy diagnostic tests. *Curr Allergy Asthma Reports.*, v. 6, n. 6, p. 455-61, Nov. 2006.
- ROITT, I. M.; BROSTOFF, J.; MALE, D. K. *Imunologia*. 3. ed. São Paulo: Manole, 1993.
- SILVA, C. H. M. et al. Quality of life in children and adolescents with allergic rhinitis. *Braz J. Otorhinolaryngol.*, v.75, n. 5, p. 642-649, Sep./Oct. 2009.
- SOUZA, A. E. F. ; VIEIRA, K. V. M. ; GOMES, L. F. A. V. Isolamento e identificação da microbiota fúngica anemófila em diversos setores do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual da Paraíba. *Revista de Biologia e Farmácia*. v. 2, n. 2, p. 35-43, 2008.
- SUNYER, J. et al. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J.* v. 9, n. 9, p. 1880–1884, Sep. 1996.
- TARIQ, S. M. et al. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* by the age of 4 years. *Clin Exp Allergy*. V. 26, n. 7, p. 794–798, Jul. 1996.
- ZUREIK, M. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European community respiratory health survey. *BMJ*, v. 325, n. 7361, p. 411-441, 24 Aug. 2002.