

INQUÉRITO COM PARACOCCIDIOIDINA EM UMA POPULAÇÃO DA BAHIA (BRASIL)

Jacy Amaral F. de ANDRADE (1), Tarciso Matos de ANDRADE (1), Carlos da Silva LACAZ (2), Maria Conceição RODRIGUES (2), Martim PREUSS (3), Rosemarie LORENÇO (4) e Roberto BADARÓ (5)

RESUMO

No Município de Una, localizado ao Sul do Estado da Bahia, em área com registro freqüente de casos de leishmaniose tegumentar, foram estudados 177 indivíduos, na faixa etária entre três meses e 73 anos, através de provas intradérmicas com paracoccidioidina (antígeno péptido-polissacarídico do *Paracoccidioides brasiliensis*). Positividade foi obtida em dez indivíduos (5,6%). Somente foi considerada positiva a reação que apresentava endureção igual ou maior que 5 mm. Em nenhum dos casos positivos à paracoccidioidina havia evidência clínica de lesões blastomicóticas. Com os soros dos indivíduos positivos à paracoccidioidina, foram realizadas provas de imunodifusão dupla e contraímuno-elektroforese, com resultados negativos para anticorpos circulantes anti-*P. brasiliensis*. Este dado indica que, em nenhum dos reatores à paracoccidioidina, havia processo infeccioso em atividade. O percentual de positividade obtido com a paracoccidioidina, em que pesem eventuais reações cruzadas com histoplasmose, sugere a ocorrência da paracoccidioidomicose na área estudada.

INTRODUÇÃO

Os inquéritos com paracoccidioidina já realizados em vários países da América Latina evidenciam a ocorrência de infecções assintomáticas provocadas pelo *P. brasiliensis*. Como os antígenos utilizados em tais provas possuem composição química muito diversa, com leituras que variam, também, de 24 a 48 horas, torna-se difícil uma comparação de todos os resultados já obtidos. Para mostrar, todavia, o valor de tais reações, com suas causas de erro (reações cruzadas, leitura precoce), podemos citar pesquisas realizadas no Chile e Checoslovaquia (respectivamente por AGUIRRE¹ e MANYCH¹⁸), onde nenhum caso de blastomicose sul-americana foi assinalado, coincidindo com a negatividade à prova intradérmica com a pa-

racoccidioidina. A primo-infecção paracoccidioidica, geralmente de natureza pulmonar, já foi demonstrada em casos de necropsia com a presença de granulomas paracoccidioidicos (ANGULO-ORTEGA⁴; FIALHO^{8,9}; SEVERO²⁵).

Outro dado importante, sugerindo a ocorrência da paracoccidioidomicose-infecção vem a ser a descrição de casos de paracoccidioidomicose em áreas não endêmicas da doença, casos ditos de "patologia exótica", bem estudadas por GREER & RESTREPO¹¹.

Como parte do Projeto Leishmaniose que está sendo realizado por alguns de nós no Projeto Integrado de Colonização — Una (Bahia),

Trabalho realizado com o auxílio do Instituto de Cacau da Bahia, sob a coordenação do Prof. Rodolfo Teixeira

- (1) Médicos residentes do Hospital Prof. Edgard Santos, Salvador, Bahia. Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal da Bahia, Brasil
- (2) Do Laboratório de Micologia Médica do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo e do L.I.M./53 do HC-FMUSP
- (3) Acadêmico de Medicina
- (4) Médica pesquisadora do convênio UFBA-Cornell University na área de Doenças Endêmicas Parasitárias
- (5) Professor assistente da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias, UFBA.

utilizamos a paracoccidioidina para avaliar a incidência da paracoccidioidomicose — infecção numa pequena população, heterogênea do ponto de vista étnico. O Município de Una fica localizado ao Sul da Bahia, distante 253 km de Salvador. Nesta área, graças ao trabalho de uma equipe coordenada pelo Prof. Rodolfo Teixeira, desenvolvem-se pesquisas, principalmente sobre leishmaniose tegumentar.

No que diz respeito ao problema da paracoccidioidomicose na Bahia, um dos trabalhos citados na literatura é o de TEIXEIRA²⁷, analisando 27 casos por ele observados no Hospital das Clínicas de Salvador, bem como no Hospital Aristides Maltez. Incluídos mais oito casos diagnosticados na Fundação Gonçalo Moniz, bem como duas observações de PIRAJÁ DA SILVA²¹, a de GUIMARÃES¹⁰, e a de BITTENCOURT⁶, verifica-se que todos os pacientes eram do sexo masculino, predominantemente na faixa etária de 50 a 60 anos, lavradores em sua maioria, procedentes dos mais variados municípios da Bahia. Três núcleos principais foram considerados: o primeiro, mais numeroso, abrangendo Salvador, todo o Recôncavo e cidades do sudoeste não muito afastadas da capital; o segundo, correspondendo a Itabuna e cidades vizinhas, não só as litorâneas, bem como centros afastados da costa, e o terceiro, no nordeste do Estado, correspondendo a Jaco-

bina e Esplanada. Doenças associadas com blastomicose foram também verificadas, em especial a concomitância com tuberculose, em 21,4% dos casos. A impressão de TEIXEIRA²⁷ é a de que a paracoccidioidomicose deve ser mais freqüente na Bahia, sugerindo novos estudos para se avaliar a extensão do problema naquele Estado.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados 177 indivíduos residentes em Una (Bahia), na área correspondente ao Projeto Integrado de Colonização (PIC). As características geográficas do Município de Una são as seguintes: localizado na zona cacauceira do Estado da Bahia, distante da Capital 253 km. As coordenadas geográficas da Sede Municipal são: 15° 17' 47" de latitude sul e 39° 04' 28" de longitude W.Gr.; a altitude é de 6 metros. A topografia do município é plana na região litorânea e montanhosa no interior. Uma das principais serras é a do Javi, com 700 metros de altura. O clima é quente no verão, atingindo temperatura máxima de 28°C, e úmido no inverno, com temperatura mínima de 18°C, sendo a temperatura média 24°C. O solo em sua maioria é do tipo alcalino; a pluviometria excede 900 mm e a vegetação é tipo mata atlântica (Quadro I).

Q U A D R O I
Fatores climáticos e fisiográficos do Município de Una

Temperatura Mn — Mx	Pluviometria mm/ano	Altitude	Vegetação	Tipo de solo
18 — 28°C	Acima de 900	6-700 m	Mata Atlântica	Alcalino em sua maioria

A área do PIC foi distribuída em duas partes distintas: uma central, correspondente ao eixo leste-oeste e outra mais periférica, denominada Lino. Esta escolha foi baseada em critérios que visam o estudo da leishmaniose tegumentar: freqüência de notificação de casos, área de derrubada de mata, plantação de árvores de grande porte etc. No eixo leste-oeste, a amostra foi obtida por seleção casual simples, com escolha de habitantes de casas próximas (intervalo de 10 casas). Na área do Lino, por ser periférica e ter um número reduzido de casas, tentou-se abranger a maior amostragem possível.

Dos 177 indivíduos estudados, 75 eram do sexo masculino e 102 do sexo feminino, distribuídos em faixa etária compreendida entre 3 meses e 73 anos, sendo os adultos trabalhadores rurais em sua maioria.

Para a prova intradérmica, o antígeno em pregado foi a paracoccidioidina, antígeno solúvel, péptido polissacarídico, obtido de cultura da fase leveduriforme do *P. brasiliensis*, usado na diluição previamente padronizada de 1:10, fornecido pelo Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. A dose injetada na região do antebraço foi de 0,1 ml com leitura realizada após

48 horas. Reação positiva foi considerada quando se demonstrou presença de enduração maior ou igual a 5 mm de diâmetro, sendo considerada fortemente positiva a reação que atingiu diâmetro maior ou igual a 10 mm. Pelo mesmo critério, todos os indivíduos foram submetidos à prova intradérmica de Montenegro, com antígenos da *Leishmania mexicana*.

Os indivíduos que apresentaram reação positiva à paracoccidiodina foram também estudados quanto à imunidade humoral frente ao antígeno puro, não diluído, de filtrado de culturas da fase leveduriforme do *P. brasiliensis*. Para isto foram utilizadas as provas de precipitação em gel de ágar ou agarose: imunodifusão dupla e contraímunoeletroforese. Para ambas as provas foi usado um soro controle positivo, de paciente com paracoccidiodomicose em atividade.

Os 177 soros foram também estudados frente ao antígeno da *Leishmania mexicana*, através de provas imunoenzimáticas (ELISA).

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão expressos na Tabela I.

TABELA I
Positividade à paracoccidiodina

N.º de indivíduos	Positivos	(%)
177	10	5,6

Positividade foi obtida em 10 indivíduos (5,6%), sendo oito do sexo masculino e dois do feminino. Um indivíduo com reação de 4 mm de diâmetro foi considerado negativo e excluído.

A distribuição por faixa etária dos casos positivos pode ser observada na Tabela II.

TABELA II
Distribuição etária dos casos positivos à paracoccidiodina

Grupo etário (anos)	N.º de casos
0 — 1	0
1 — 5	1
6 — 10	2
11 — 20	2
21 — 30	0
31 — 40	2
> 41	3

Todos os soros positivos através da prova intradérmica à paracoccidiodina se mostraram negativos às provas sorológicas de imunodifusão dupla e contraímunoeletroforese (Tabela III). O soro empregado como controle mostrou-se positivo em ambas as provas.

TABELA III
Provas sorológicas dos indivíduos positivos à paracoccidiodina

I.D.	Dez soros positivos à paracoccidiodina	Soro controle n.º 3810 (paracoccidiodomicose em atividade)
C.I.E.	—	+
	—	+

Alguns dados já apresentados estão relacionados com as provas intradérmicas (Tabela IV).

TABELA IV
Reações intradérmicas à paracoccidiodina e leishmanina relacionando diâmetro em mm

Sexo	Idade (anos)	Reações intradérmicas (diâmetro em mm)	
		Paracoccidiodina	MONTENEGRO
M	39	16	0
F	13	10	0
M	9	7	0
M	5	10	0
M	63	9	0
F	57	7	0
M	37	9	6
M	44	10	0
M	6	11	0
M	20	8	14

Nota-se que, em relação à paracoccidiodina, 50% dos reatores se apresentaram fortemente positivos, pelo critério adotado.

Em relação à prova intradérmica com leishmanina (reação de Montenegro), nota-se que apenas dois indivíduos apresentaram positividade.

Os soros dos indivíduos positivos à paracoccidiodina, foram negativos frente ao antígeno da *L. mexicana*, através de provas imunoenzimáticas (ELISA).

DISCUSSÃO

Dos estudos epidemiológicos realizados sobre paracoccidiodomicose, é denominador comum a caracterização de uma reservárea pecu-

liar ao agente etiológico desta doença. Assim, a temperatura, a pluviometria, a altitude, a vegetação, o tipo de solo etc., têm sido descritos como elementos importantes no desenvolvimento do fungo em a natureza.

Na região de Una, detalhada anteriormente, desenvolve-se um Projeto de Estudo cuja prioridade é a leishmaniose tegumentar. As características desta região, bem como a amostragem humana disponível, levaram à realização da presente pesquisa. Assim, a paracoccidiodinose, sem registro naquele Município, foi escolhida para este estudo. Para isso, pequeno inquérito visando o estudo da imunidade celular e humoral nessa população foi planejado.

Demonstrada a paracoccidiodinose infecciosa por MACKINNON & col.¹⁷, mas prevista também por FIALHO⁹, foi a mesma individualizada por LACAZ & col.¹². Neste trabalho foram comprovadas, em 529 indivíduos aparentemente sadios, residentes em São Paulo, 25 provas positivas à paracoccidiodina (4,72%). Em nove desses indivíduos existiam alterações radiológicas pulmonares, sendo que seis apresentaram provas de precipitação em tubo positivas, e cinco, título significativo na reação de fixação do complemento. Em um paciente comprovou-se nódulo pulmonar denso e sorologia positiva. POSADA²² observou achado semelhante na Colômbia.

Na Bahia, nossos resultados demonstram, em primeiro inquérito realizado, a ocorrência da paracoccidiodinose-infecciosa naquele Estado. Na região Nordeste do Brasil estudos semelhantes já foram realizados^{16,14,15,23}.

Pesquisa de eventuais anticorpos circulantes no soro dos reatores à paracoccidiodina foi incluída neste inquérito pelas provas já mencionadas, na tentativa de complementar os dados epidemiológicos.

Na região estudada, as condições climáticas e fisiográficas coincidem com algumas das citadas na literatura (DEL NEGRO⁷), relativas a áreas endêmicas da Paracoccidiodinose. Com respeito à eventual presença do fungo no solo, alguns estudos foram realizados na Argentina (NEGRONI¹⁹), Venezuela (ALBORNOZ²) e Brasil (BATISTA & col.⁵). Não cons-

tam no presente estudo, dados ecológicos semelhantes.

Como pode ser observado na Tabela I, dos 177 indivíduos estudados com paracoccidiodina, apenas dez se mostraram positivos pelos critérios adotados, correspondendo à porcentagem de 5,6. De modo geral, sem considerar áreas endêmicas ou amostragem, os dados referentes na literatura indicam positividade variável de 0,2 a 52,0% (LACAZ¹³). A porcentagem de positividade apresentada na pequena população avaliada (5,6%) é sugestiva, lembrando a possibilidade da existência da paracoccidiodinose naquela área. Sensibilidade à prova intradérmica, geralmente indica que um certo número de indivíduos sadios tiveram contato prévio com o agente etiológico. Neste estudo não foram feitas considerações sobre reações cruzadas, porque não se realizaram provas intradérmicas com histoplasmina. Pode-se observar na Tabela IV que 50% dos reatores à paracoccidiodina apresentaram reações fortemente positivas, fato interessante, favorável à especificidade da reação.

Quanto à prova intradérmica de Montenegro, observamos que oito indivíduos foram negativos e apenas dois se mostraram positivos, não parecendo haver reação cruzada com a prova da paracoccidiodina; um deles apresentava história de leishmaniose tegumentar no passado.

Em relação às provas sorológicas de imunodifusão e contraímuno eletroforese, realizadas com os soros dos indivíduos positivos à paracoccidiodina, os resultados foram negativos em todos os casos. Este dado indica que, em nenhum dos indivíduos estudados havia processo infeccioso em atividade.

Com relação à distribuição etária dos indivíduos positivos à paracoccidiodina, podemos observar na Tabela IV a ausência de casos positivos nos grupos de 0-1 ano e de 21-30 anos. Nesta Tabela chama a atenção a positividade à paracoccidiodina em três indivíduos na primeira década de vida. Dados semelhantes são interpretados na literatura como possível exposição precoce em área de alta endemicidade (ALBORNOZ & ALBORNOZ³; PEDROSA²⁰). Os dados encontrados no presente trabalho, no pequeno número de indivíduos positivos à paracoccidiodina, não oferecem conclusões pre-

cisas sobre a endemicidade da doença naquela região.

A positividade à prova intradérmica com paracoccidioidina encontrada neste estudo (5,6%) difere da observada por MACHADO & col.¹⁶ no Ceará, igual a 13,09%, LIMA¹⁴ e RIBEIRO²³, que obtiveram, respectivamente 11,2% e 17,5%, no Rio Grande do Norte. Contudo, nosso resultado foi próximo ao mencionado por LIMA & col.¹⁵, em inquérito semelhante, realizado no Piauí (6,2%). Possivelmente, este fato se deve à semelhança do antígeno empregado e ao tempo de leitura da prova intradérmica.

A Tabela IV mostra, ainda, que no grupo de indivíduos positivos à paracoccidioidina, sete pertenciam ao sexo masculino e três ao feminino.

A área estudada, como já mencionado, é endêmica para leishmaniose tegumentar. Nos trabalhos encontrados na literatura, não é discutida a presença simultânea de outras patologias endêmicas na mesma zona.

No presente trabalho, os soros de reatores positivos à paracoccidioidina se mostraram negativos frente ao antígeno da *L. mexicana*, através de provas imunoenzimáticas (ELISA). De acordo com esses dados, a leishmaniose tegumentar pareceu não interferir na resposta imune, tanto humoral como celular, em relação à paracoccidioidomicose.

Apesar de não conclusivos, nossos dados sugerem a presença da paracoccidioidomicose na área estudada. Estudos clínicos e imunológicos bem conduzidos poderão mostrar a incidência da doença naquela região. Quanto à presença do seu agente etiológico na área estudada e eventuais associações ecológicas, pesquisas futuras são necessárias para melhor esclarecer aspectos epidemiológicos desta micose.

SUMMARY

A survey with paracoccidioidin in a population of Bahia (Brazil)

A survey was performed in the municipal district of Una, localized in the Southern area of the State of Bahia, where cutaneous leishmaniasis is endemic. One hundred and seventy-seven individuals with age group ranging from three months to seventy three years, were

studied through skin tests with paracoccidioidin (peptide-polysaccharidic antigen of *P. brasiliensis*). Positivity was shown in ten individuals (5.6%). Only the test presenting enduration equal or higher than five millimeters was considered positive. No positive case showed clinical evidence of lesions.

The sera from positive cases were studied through immunodiffusion and counter-immunoelectrophoresis tests. The results were negative for circulating antibodies to *P. brasiliensis*. This datum point out the absence of active infectious process in the individuals positive to paracoccidioidin.

The percentage of positivity obtained through skin tests with paracoccidioidin, even so eventual cross reactions with histoplasmin could be present, suggests the occurrence of paracoccidioidomycosis in the studied area.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUIRRE, S. P. — Estado actual de la micología médica en Chile. Apresentado na Reunión de Expertos Latino-Americanos en Micología. Montevideo, 1957.
2. ALBORNOZ, M. B. de — Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia* 9: 248-253, 1971.
3. ALBORNOZ, M. B. de & ALBORNOZ, R. — Estudio de la sensibilidad específica en residentes de un área endêmica a la Paracoccidioidomycosis en Venezuela. *Mycopathologia* (Den Haag) 45: 65-75, 1971.
4. ANGULO-ORTEGA, A. — Calcifications in paracoccidioidomycosis: are they the morphological manifestation of subclinical infections? In Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis, I, Medellín, 1971. *Proceedings*. Washington, PAHO, 1972. *Scient. Publ.* n.º 254, p. 129-133.
5. BATISTA, A. C.; SHOME, S. K. & SANTOS, F. M. — Pathogenicity of *Paracoccidioides brasiliensis* isolated from soil. *Publ. n.º 373 do Inst. Micologia do Recife*, 1962.
6. BITTENCOURT, H. — Sobre um caso de blastomicose pulmonar. *Bol. Soc. Med. Hosp. Bahia* 20: 20, 1937.
7. DEL NEGRO, G.; LACAZ, C. da S. & FIORILLO, A. M. — *Paracoccidioidomycose*. São Paulo, Sarvier-Edusp, 1982.
8. FIALHO, A. S. — Localizações pulmonares da "blastomicose brasileira". *Bol. Acad. Nac. Med.* (Rio de Janeiro) 115: 35-41, 1944.

9. FIALHO, A. S. — Localizações pulmonares da "Micose de Lutz". *Anatomia patológica e patogenia. Importância de seu estudo na patologia pulmonar.* [Tese]. Rio de Janeiro, 1946.
10. GUIMARÃES, N. — Micose de Lutz na Bahia. A propósito de um novo caso. *Hospital (Rio)* 38: 693-698, 1950.
11. GREER, D. L. & RESTREPO, A. — The epidemiology of Paracoccidioidomycosis. In AL-DOORY, Y., ed. *The Epidemiology of Human Mycotic Diseases.* Springfield, Charles C. Thomas, 1975, p. 117-141.
12. LACAZ, C. da S.; PASSOS FILHO, M. C. da R.; FAVA NETTO, C. & MACARRON, B. — Contribuição para o estudo da "blastomicose-infecção". Inquérito com a paracoccidioidina. Estudo sorológico e clínico-radiológico dos paracoccidioidino-positivos. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 1: 245-259, 1959.
13. LACAZ, C. da S. — *Micologia Médica. Fungos, Actinomicetos e Algas de Interesse Médico.* 6.ª Edição. São Paulo, Sarvier, 1977, p. 229-274.
14. LIMA, D. P. C. — Inquérito epidemiológico de blastomicose sul-americana e histoplasmose no Rio Grande do Norte. In: *Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 10.º, Curitiba, 1974. Resumo n.º 98.
15. LIMA, F. G. C.; CARDOSO, C. L.; ALVARENGA, M. & FAVA NETTO, C. — Paracoccidioidomicose (Blastomicose sul-americana): inquérito epidemiológico com paracoccidioidina em indivíduos sadios de variados grupos etários. *Rev. Soc. bras. Med. trop.* 9: 137-142, 1975.
16. MACHADO, O.; PINHO, A. L. de; CARVALHO, F. C.; VASCONCELOS, J. A. C.; ASSUMPÇÃO, H. M.; CORTEZE, V. V. C. & ASSIS, B. G. K. — Reatores à paracoccidioidina em regiões rurais com disposição ecológica fixa (I). *Hospital (Rio)* 77: 1951-1957, 1970.
17. MACKINNON, J. E.; ARTAGAVEYTIA-ALLENDE, R. C. & ARROYO, L. — Sobre la especificidad de la intradermorreacción con paracoccidioidina. *An. Fac. Med. Montevideo* 38: 363-382, 1953.
18. MANYCH, J. — Critical study of positive histoplasmin, coccidioidin, blastomycetin and paracoccidioidin skin allergy tests in Czechoslovakia. *J. Hyg. Epidem. (Praha)* 10: 361-372, 1966.
19. NEGRONI, P. — El "Paracoccidioides brasiliensis" vive saprofiticamente en el suelo argentino. *Pren. méd. argent.* 53: 2381-2382, 1966.
20. PEDROSA, P. N. — *Paracoccidioidomicose: inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona rural do Estado do Rio de Janeiro.* Rio de Janeiro, 1976. [Tese de Mestrado — Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro].
21. PIRAJÁ DA SILVA — Duas observações de exascose (ex-blastomicose) na Bahia. Citado por Silva (1936). *Rev. Med. Grêmio Oswaldo Cruz de São Paulo*, maio-julho, 34, 1919.
22. POSADA, G. H. — Encuesta sobre la tuberculosis la histoplasmosis y la paracoccidioidomycosis en un hospital de tuberculosos. *Antióquia méd.* 18: 49-57, 1968.
23. RIBEIRO, M. A. G. — *Contribuição para o estudo da histoplasmose e paracoccidioidomicose no Estado do Rio Grande do Norte.* [Tese]. Natal, 1978.
24. RIPPON, J. W. — *Medical Mycology. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes.* Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1982, p. 459-483.
25. SEVERO, L. C.; GEYER, G. R.; LONDERO, A. T.; PORTO, N. S. & RIZZON, C. F. C. — The primary pulmonary lymphnode complex in paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia (Den Haag)* 67: 115-118, 1979.
26. SILVA, F. — Comentários em torno de alguns casos de blastomicose por Paracoccidioides observados na Bahia. *Brasil Méd.* 50: 706, 1936.
27. TEIXEIRA, R. — O problema da blastomicose sul-americana na Bahia. *Med. Cirurg. Farm.* 34: 115-120, 1963.

Recebido para publicação em 10/5/1983.