

EFEITO DO TRATAMENTO DA BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA (PARACOCCIDIOIDOMICOSE) SOBRE PARÂMETROS DO METABOLISMO DO FERRO

Roberto MARTINEZ (1) e Adhemar Mário FIORILLO (2)

RESUMO

O metabolismo do ferro foi comparado em doentes com Blastomicose sul-americana, antes e depois de um período de tratamento com sulfadiazina ou anfotericina B. Os pacientes não receberam sais de ferro ou vitaminas neste período. O baixo ferro sérico inicial retornou ao normal mais lentamente do que outros parâmetros ferrocínéticos. A diminuição da capacidade máxima sérica de fixação de ferro (TIBC) foi corrigida rapidamente, alcançando o TIBC níveis normais ainda no início da terapêutica. Por essa razão, caiu a porcentagem de saturação da transferrina em 53% dos pacientes. As curvas de ferremia, obtidas após sobrecarga oral de ferro, tornaram-se menos achatadas do que inicialmente, aproximando-se da normalidade. O tratamento específico da Blastomicose sul-americana leva à regressão completa das alterações do metabolismo do ferro e da anemia observadas na doença. Em alguns pacientes, a persistência da anemia, nos primeiros meses de tratamento, pode ser explicada pela diminuição da saturação da transferrina.

INTRODUÇÃO

A anemia observada em doentes com Blastomicose sul-americana (BSA) é freqüente⁴ e de difícil regressão a curto prazo. Constitui maior problema nos pacientes com a forma linfática da moléstia, principalmente na fase inicial de tratamento. Na tentativa de corrigir a anemia, recorre-se ao emprego suplementar de nutrientes, como vitaminas e sais de ferro, mas nem sempre com resultados satisfatórios.

Na BSA observam-se, também, alterações acentuadas no metabolismo do ferro, como: hipoferremia, diminuição da capacidade máxima sérica de fixação de ferro (TIBC), redução na saturação da transferrina e achatamento das curvas de ferremia, após sobrecarga oral de ferro. Esses distúrbios ferrocínéti-

cos tem sido implicados na patogênese da anemia das infecções crônicas², incluindo aquela da BSA⁵.

Por essa razão, procuramos verificar se o tratamento específico da BSA era suficiente para a normalização hematológica e do metabolismo do ferro dos doentes. Com esse objetivo, fizemos a avaliação de alguns parâmetros ferrocínéticos e hematológicos de um grupo de blastomicóticos, antes e depois de um período de terapêutica, o qual foi diferente para cada indivíduo. Nesse intervalo de tempo, os pacientes não receberam compostos vitamínicos ou sais de ferro e nem foram tratados de eventuais parasitoses intestinais que apresentassem.

Trabalho realizado no Serviço de Moléstias Infecciosas e Tropicais, do Depto. de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto — U.S.P.

(1) Prof. Assistente

(2) Prof. Titular

MATERIAL E MÉTODOS

Quinze (15) doentes de BSA participaram do trabalho, 13 do sexo masculino e 2 do feminino, com a idade compreendida entre 16 e 74 anos. Existia um comprometimento basicamente ganglionar em 9 blastomicóticos, sendo que 2 deles tinham também lesões cutâneas e intestinais, 1 com lesão cutânea e nervosa, e outro com lesões ósseas. Os 6 doentes restantes tinham BSA pulmonar, acompanhada de lesões mucosas em 3 deles.

Dos 15 pacientes de BSA, 8 tinham parasitoses intestinais, por vezes associadas: 4 com ancilostomíase, 3 com giardíase, 2 com estroniloidíase e 1 com ascariíase. Estas parasitoses não foram tratadas no decorrer do estudo.

A terapêutica da BSA foi feita com sulfadiazina em 12 pacientes; os 3 restantes receberam anfotericina B como tratamento inicial.

Na avaliação do metabolismo do ferro, foram determinadas: a ferremia de jejum, pelo método de RAMSAY⁶; a capacidade máxima sérica de fixação de ferro (TIBC), dosada pelo método de RAMSAY⁷; a porcentagem de saturação da transferrina, que é uma relação entre a ferremia e o TIBC.

Realizamos, também, prova de sobrecarga oral de ferro, a qual consistiu na administração, por via oral, de 4 mg de ferro por quilo de peso corporal, na forma de sulfato ferroso

("Fer-in-Sol", da Mead Johnson S.A.) diluído em soro glicosado a 10%. Foram colhidas amostras de sangue antes (jejum) e depois de 1, 2, 5 e 8 horas da ingestão do sal, dosando-se o ferro sérico e construindo as curvas de ferremia de cada doente⁵.

A hemoglobina foi determinada em um "Coulter-Counter, Model FN", da "Coulter Electronics". A velocidade de hemossedimentação foi medida pelo método de WINTROBE⁸.

RESULTADOS

Na Tabela I apresentamos um sumário da situação hematológica na época das duas investigações ferrocinéticas e o tempo transcorrido entre elas. Como este período de terapêutica foi relativamente pequeno para a maioria dos pacientes, muitos deles ainda mostravam a doença em atividade, o que é confirmado pelos valores da hemossedimentação. Naqueles em que a hemossedimentação se manteve elevada (doentes n.ºs 5, 6 e 7), a hemoglobina ficou estabilizada ou mesmo caiu, apesar de tratados há 2 ou 3 meses. Outros doentes, em período maior ou menor, tiveram uma redução mais intensa da atividade inflamatória, ocorrendo elevação significativa da hemoglobina (como os pacientes n.ºs 1, 4 e 8). No conjunto, 8 blastomicóticos apresentaram aumento variável do nível de hemoglobina.

TABELA I

Hemoglobina e hemossedimentação de 15 blastomicóticos, cujo metabolismo do ferro foi estudado antes (1º estudo) e depois do início do tratamento da doença (2º estudo)

Paciente	Época do 1º estudo		Intervalo de tempo	Época do 2º estudo	
	Hemoglobina g/100 ml	Hemossedimentação/ 1º hora-mm		Hemoglobina g/100 ml	Hemossedimentação/ 1º hora-mm
01. GDG	9,9	54	22 meses	15,6	2
02. JS	14,4	38	11 meses	12,6	2
03. AV	12,8	42	8 meses	13,1	1
04. AJS	9,6	53	4 meses	14,0	13
05. HC	10,4	46	3 meses	9,6	54
06. PA	7,9	58	81 dias	7,9	64
07. AR	6,8	62	53 dias	7,7	67
08. LRS	12,7	47	48 dias	15,4	17
09. AEC	11,6	51	47 dias	12,5	35
10. VPO	9,3	39	45 dias	9,2	21
11. AS	12,9	47	43 dias	11,6	10
12. JFC	11,6	37	39 dias	13,1	27
13. JD	15,6	21	39 dias	14,4	—
14. EAS	13,0	17	35 dias	12,7	31
15. NF	7,5	41	34 dias	12,8	33

Relacionamos na Tabela II os resultados da 1.º e da 2.º avaliação do metabolismo do ferro. A ferremia de jejum inicial tinha baixos valores, especialmente entre 20 e 50 $\mu\text{g}/100$ ml. Com o início do tratamento, houve elevação do seu nível em 12 blastomicóticos, fazendo a ferremia de jejum mediana aumentar de 37,5 para 56,4 $\mu\text{g}/100$ ml. Contudo, a volta à normalidade foi apenas parcial, considerando que somente 4 doentes superaram o menor valor (69 $\mu\text{g}/100$ ml) verificado em um grupo de indivíduos normais⁵.

O valor mediano do TIBC se elevou de 240,2 $\mu\text{g}/100$ ml, para 337,2 $\mu\text{g}/100$ ml, depois do início da terapêutica da BSA. Todos os pacientes aumentaram o TIBC e apenas 4 deles deixaram de ultrapassar o menor nível observado em um grupo de indivíduos normais (312,2 $\mu\text{g}/100$ ml)⁵.

Apesar da porcentagem de saturação da transferrina mediana ter se elevado de 15,9 para 19,1% com o tratamento, na realidade houve uma diminuição desse índice em 8 dos 15 blastomicóticos. Isto aconteceu especialmente com os pacientes da forma ganglionar da BSA, quando tratados durante curto prazo.

Em todos os doentes, exceto um, houve aumento do pico de ferremia na prova da sobrecarga oral de ferro, fazendo com que o valor mediano se elevasse de 82,8 para 263,7 $\mu\text{g}/100$ ml (Tabela II). A ascensão das curvas de ferremia pós sobrecarga é evidenciada no Gráfico 1: enquanto inicialmente a curva mediana é achatada e com o pico ocorrendo na 2.º hora, com a terapêutica ela se aproximou do aspecto normal, verificando-se o pico na 5.º hora após ingestão do ferro.

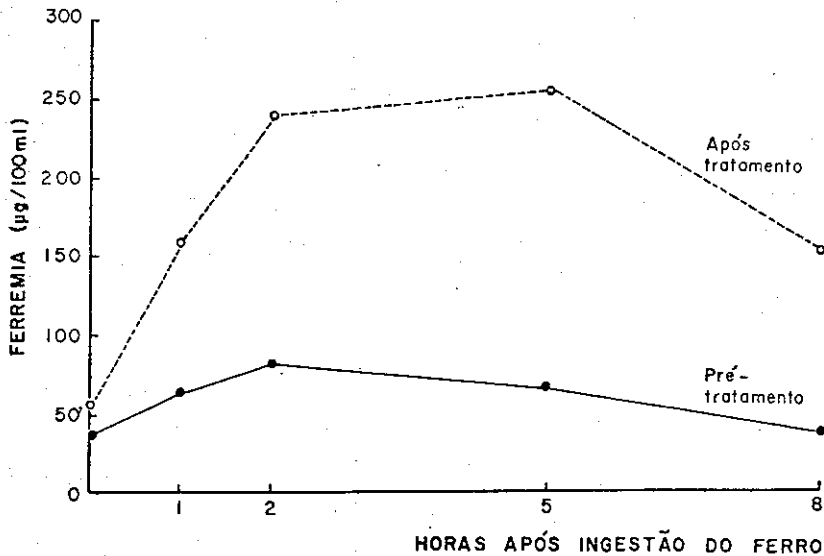


Gráfico 1 — Curvas de ferremia obtidas na prova de sobrecarga oral de ferro em 15 blastomicóticos, antes e após período variável de tratamento da doença (dados medianos)

DISCUSSÃO

As alterações do metabolismo do ferro encontradas nos pacientes de BSA não tratados, foram semelhantes às observadas anteriormente⁵. A reavaliação desse metabolismo em blastomicóticos parcialmente tratados, mostrou que as alterações ferrocinéticas iniciais regridem com a terapêutica, dirigida exclusivamente para a BSA. Ocorre também regressão da anemia, o que se verifica na ausência

de suplementação vitamínica, sais de ferro ou outros nutrientes adicionais.

A tendência à normalização do metabolismo do ferro foi observada mesmo naqueles blastomicóticos portadores de parasitoses intestinais, mostrando que estas não eram responsáveis pelos distúrbios ferrocinéticos dos pacientes.

O TIBC, parâmetro representativo da transferrina, foi o que mais rapidamente au-

T A B E L A I I

Resultados de parâmetros do metabolismo do ferro de 15 blastomicóticos, determinados antes e depois de período variável de tratamento da moléstia

Paciente	ANTES DO TRATAMENTO				APÓS TRATAMENTO PARCIAL			
	Ferremia de jejum µg/100 ml	TIBC µg/100 ml	Saturação da transferrina (%)	Ferremia — pico pós sobrecarga de Fe - µg/100 ml	Ferremia de jejum µg/100 ml	TIBC µg/100 ml	Saturação da transferrina (%)	Ferremia — pico pós sobrecarga de Fe - µg/100 ml
01	24,5	196,9	12,4	82,7	59,4	388,7	15,3	383,5
02	62,7	404,6	15,5	176,8	97,7	454,1	21,5	414,4
03	70,4	237,1	29,7	82,8	87,1	313,7	27,8	172,3
04	29,9	223,3	13,4	49,5	52,1	354,9	14,7	308,2
05	42,1	194,6	21,7	52,5	52,5	251,9	20,9	142,6
06	27,5	121,8	22,6	51,5	53,3	249,8	21,4	239,1
07	37,5	213,1	17,6	79,0	23,6	259,7	9,1	43,0
08	59,8	277,5	21,6	154,4	89,5	319,1	28,1	313,3
09	33,6	211,2	15,9	146,1	67,0	282,0	23,7	199,8
10	23,6	240,2	9,8	60,8	32,8	387,8	8,5	305,0
11	40,5	284,7	14,2	82,8	43,4	358,0	12,1	110,9
12	63,3	290,5	21,8	132,1	57,6	301,6	19,1	179,9
13	88,1	265,8	33,2	248,0	50,3	337,2	14,9	344,9
14	37,3	396,2	9,4	363,0	234,2	409,2	57,2	403,8
15	26,5	243,2	10,9	85,3	56,4	383,3	14,7	263,7
Mediana	37,5	240,2	15,9	82,8	56,4	337,2	19,1	263,7
Variação	23,6	121,8	9,4	49,5	23,6	249,8	8,5	43,0
	a	a	a	a	a	a	a	a
	88,1	404,6	33,2	363,8	234,2	454,1	57,2	414,4

mentou de valor com o tratamento, normalizando-se em 73% dos doentes. As curvas de ferremia pós-sobrecarga de ferro, ficaram menos achatadas em todos os blastomicóticos, exceto um, tornando-se normais em 40% deles. A regressão da hipoferremia foi menos nítida, sugerindo que o ferro sérico seja o último parâmetro a voltar ao normal, de maneira semelhante ao que foi verificado na tuberculose³. Uma consequência da manutenção da hipoferremia, enquanto o TIBC está aumentando de valor, é a queda da saturação da transferrina, como aconteceu em 8 dos 15 doentes de BSA, depois de um período de tratamento específico. No conjunto, a normalização dos parâmetros alterados parece depender de vários fatores, incluindo duração do tratamento, resposta individual à terapêutica e extensão e gravidade inicial da paracoccidiodomicose.

Embora menos evidente, também houve aumento do nível de hemoglobina, que se associou com redução da velocidade de hemossedimentação e da intensidade dos distúrbios

ferrocinéticos. Possivelmente, com o início da terapêutica, ocorre diminuição da reação inflamatória, seguida de melhora no metabolismo do ferro e, finalmente, regressão da anemia.

A regressão incompleta da hipoferremia, levando à queda na saturação da transferrina, pode ser responsável pela persistência da anemia no início do tratamento da moléstia. Dos 7 pacientes que inicialmente tinham hemoglobina inferior a 11,0 g/100 ml, houve elevação da mesma em 3 deles, cuja saturação da transferrina também aumentou; em outros 3, a queda ou manutenção da hemoglobina esteve associada com diminuição da saturação da transferrina. BAINTON & FINCH¹ encontraram que este índice representa melhor o nível de oferta de ferro à medula óssea, do que a própria ferremia de jejum. Sendo assim, o aumento da porcentagem de saturação da transferrina poderia ser um fator importante para a regressão da anemia na paracoccidiodomicose.

SUMMARY

Effect of South American blastomycosis (Paracoccidioidomycosis) therapy on parameters of iron metabolism

The iron metabolism was compared in patients with South American blastomycosis, before and after a period of therapy, with sulphadiazine or amphotericin B. The patients did not receive iron salts or vitamins in this time.

The previous low iron return to normal more slowly than other ferrokinetic parameters. The diminution of total serum iron-binding capacity was corrected quickly, the TIBC reaching a normal level even in the beginning of therapeutics. Thus, the saturation of transferrin with iron lowered in 53% of patients. The post absorption serum iron curves, in oral iron tolerance test, were less flat than previously, approaching of normality.

The specific therapy of South American blastomycosis induces to complete remission of anemia and of iron metabolism alterations observed in the disease. In some patients, the persistent anemia in the first months of therapeutics, could be explained by the lowered saturation of transferrin with iron.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão de bolsa de aperfeiçoamento a um dos Autores (R.M.), durante a execução deste trabalho. Agradecemos também o Prof. Dr. Euclides C. de Lima Filho, pela orientação estatística.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BAINTON, D. F. & FINCH, C. A. — The diagnosis of iron deficiency anemia. *Amer. J. Med.* 37: 62-70, 1964.
2. BARRET-CONNOR, E. — Anemia and infection. *Amer. J. Med.* 52: 242-253, 1972.
3. BROCHNER-MORTENSEN, K. & STEIN, K. S. — Studies on the iron content of serum in patients with acute and chronic infections. *Acta Tuberc. Scand.* 16: 334-353, 1942.
4. CUNHA, A. C.; ALMEIDA, F. P. & LACAZ, C. da S. — O hemograma e o mielograma na granulomatose paracoccidióidica (blastomicose sul-americana). *An. Fac. Med. Univ. São Paulo* 24: 155-246, 1948/1949.
5. MARTINEZ, R. — Aspectos do metabolismo do ferro na Blastomicose sul-americana. [Dissertação de Mestrado]. Apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1975.
6. RAMSAY, W. N. M. — The determination of iron in blood plasma or serum. *Clin. Chem. Acta* 2: 214-220, 1957.
7. RAMSAY, W. N. M. — The determination of the total iron-binding capacity of serum. *Clin. Chem. Acta* 2: 221-226, 1957.
8. WINTROBE, M. M. — *Clinical Hematology*. 5ª ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1961, Cap. 6, p. 329.

Recebido para publicação em 10/6/1977.