

**CONCEIÇÃO DE MARIA PEDROZO E SILVA DE AZEVEDO**

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA  
CROMOBLASTOMICOSE NO MARANHÃO COM ABORDAGEM NA  
IMUNIDADE CELULAR E HUMORAL**

**BELO HORIZONTE**

**2010**

**Conceição de Maria Pedrozo e Silva de Azevedo**

**ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA  
CROMOBLASTOMICOSE NO MARANHÃO COM ABORDAGEM NA  
IMUNIDADE CELULAR E HUMORAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de grau de Doutor em Ciência Biológicas.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Aparecida de Resende Stoianoff

Co-orientador: Prof. Dr. Oscar Bruña-Romero

**BELO HORIZONTE**

**2010**

*Ao meu pai (in memoriam), Teófilo, e à  
minha mãe, Flor, pelos valores aprendidos,  
pela coragem, pela alegria em tudo que faço.*

*A meu marido, José Carlos, também  
sobrevivente desta longa batalha, pelo  
carinho e apoio.*

*A meu querido e amado filho, Fábio, por ser  
muito mais do que eu sempre sonhei e pedi a  
Deus.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, renovado a cada provação que se apresenta e nos sonhos que se concretizam, como este que agora se torna realidade.

Fruto de muito estudo, dedicação e persistência, este trabalho contou com o apoio e a colaboração de muitas pessoas, às quais dedico os meus agradecimentos especiais:

A José Carlos, meu querido marido, pelo companheirismo, incentivo, apoio e pela compreensão dos inúmeros momentos dedicados a este trabalho.

Ao Meu filho, Fábio, que com ânimo contagiante, mostrou, em luta particular, que os caminhos devem ser percorridos, mesmo que as estradas sejam sinuosas.

A Meus irmãos, amigos de todas as horas, fãs incondicionais, cujas torcidas forneceram energia suficiente para que eu sentisse força de ir adiante a todos os meus empreendimentos.

A minha querida amiga Sirlei, pelos momentos de aprendizagem constante e pela amizade solidificada ao longo de nossa convivência, que certamente se eternizará. Além de ter me acolhido durante todo o tempo gasto com o estudo das micoses, compartilhou comigo os momentos de tristezas e alegrias, tornando estes momentos inesquecíveis. *Amiga, minha gratidão eterna!!!*

A Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Aparecida de Resende Stoianoff, minha querida orientadora, pela confiança, compreensão, apoio, incentivo e sua valiosa experiência, oferecida durante todo o processo desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Oscar Bruña-Romero, pelo empréstimo de sua inteligência e conhecimento, oferecendo o seu laboratório para que fossem realizados os ensaios iniciais desta pesquisa e pelas importantes sugestões que proporcionaram um trabalho mais completo.

Ao Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva, epidemiologista da UFMA, profissional competente, que deu sua contribuição importante, nas análises estatísticas.

À Família Lifiana (LIF-UFMA), em especial, a Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Flávia Raquel Nascimento, Mayara (estudante de mestrado), Graciomar e Lucilene (estudantes de doutorado), pela ajuda incondicional, quando abriram as portas do laboratório para a realização de meus experimentos e formando uma equipe na bancada, deram apoio prático e intelectual, concretizando esta pesquisa.

Ao Prof. Cláudio Antonio Bonjardim, Coordenador de Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do ICB/UFMG.



Ao Chefe do Departamento de Microbiologia do ICB/UFMG, Prof. Ary Correa Júnior.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, do ICB/UFMG.

A Douglas Nunes, secretário do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do ICB/UFMG.

Aos estudantes de mestrado e doutorado do Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do ICB/UFMG, especialmente a Léo, Marisa, Cleide, Dani, Carol e Milena pela receptividade e apoio, acompanhando meus primeiros passos na pesquisa básica, fazendo-me apaixonar por esta forma diferente de ajudar meus pacientes.

A Daniel, Janise, Raquel (ex-alunos), Nayara, Gilnara e Fábio (alunos atuais), estudantes de medicina, pela importante participação em várias etapas deste trabalho.

A Cecília, Gizélia e Uiára, enfermeiras que participaram da pesquisa no campo, onde atuaram de forma eficiente e profissional, na realização dos testes intradérmicos.

Ao Laboratório Cedro, em especial a Luciana, Patrícia e Yankee, pela ajuda na coleta de sangue e material para cultura de fungos, providências que possibilitaram o diagnóstico preciso da cromoblastomicose nos pacientes do estudo.

Aos meus colegas de profissão, que tantas vezes se colocaram a disposição para me substituir, cuidando dos pacientes internados, durante a minha ausência.

A família CEDITI (Clínica Especializada em Doenças Tropicais e Imunizações), colegas e funcionários que acompanharam esta trajetória e sempre estão na torcida.

A Danúbio, geógrafo do Instituto de Meteorologia da UEMA (Universidade Estadual do Maranhão) pelo desenho dos mapas e pesquisa de dados referentes ao Maranhão, minha área de estudo.

A D. Joana, trabalhadora da área de apoio do LIF, que com sua serenidade acolhe a todos como filhos e por manter sempre limpo todos os materiais utilizados nos experimentos.

A D. Filó, por tornar a minha vida mais fácil, diminuindo a saudade com sua alegria e amizade, nos momentos em que precisei permanecer em Belo Horizonte, longe da família.

A CAPES, FAPEMIG, FAPEMA e ao CNPq, pelo suporte financeiro.

Não poderia deixar de agradecer aos pacientes, integrantes desta pesquisa e àqueles que continuam acompanhando o ambulatório, acreditando e torcendo pelo êxito de todos os estudos realizados com seu envolvimento

*É por vocês, tudo isso !!!*

*“Nem tudo que é admirável é divino.  
Nem tudo o que é grande é respeitável.  
Nem tudo o que é belo é santo.  
Nem tudo o que agradável é útil.  
O problema não é apenas de saber.  
É o de reformar-se cada um para a extensão do bem.”*

*Francisco Cândido Xavier, 1910-2002*

## RESUMO

A cromoblastomicose (CBM) é uma doença causada por fungos Dematiaceos, que tem como principal agente etiológico *Fonsecaea pedrosoi*, agente fúngico mais prevalente em áreas de clima quente e úmido, características encontradas na Amazônia Legal Maranhense, região onde já foi descrito o isolamento ambiental deste fungo. Esta pesquisa tem os objetivos de conhecer a população hígida que se expôs ao *F. pedrosoi*, em 4 povoados localizados na Amazônia Legal, por inquérito imunoalérgico com cromomicina; esclarecer os fatores de risco para a exposição; realizar a dosagem de anticorpos da classe IgG anti-*F. pedrosoi* nestes indivíduos; Conhecer os níveis de anticorpos IgG anti-*F. pedrosoi* e subclasses no soro de 55 pacientes portadores de cromoblastomicose, caracterizando estes pacientes, de acordo com a gravidade da doença, tempo de tratamento e resposta terapêutica ao antifúngico. Utilizou-se antígeno metabólico (cromomicina) para o teste intradérmico (IDR) e antígeno somático para as reações de ELISA. Realizou-se IDR em 449 indivíduos hígidos, com positividade observada em 14,9% (67 indivíduos), enduração  $\geq 5$  mm. Os fatores de risco encontrados após análise multivariada, por regressão logística foram: residir no povoado de Zé Pedro (Município de Bacabeira no estado do Maranhão, Brasil) (OR=190,8,  $p < 0,01$ , IC=12,1 – 2997,4), idade maior que 40 anos (OR= 19,5,  $p < 0,05$ , IC= 1,65-230,8), densidade domiciliar  $>5$  pessoas (OR=12,1,  $p < 0,01$ , IC= 2051-71,4) e trabalhar na quebra de coco-babaçu ( $<4$ h/dia: OR= 2.147,7,  $p < 0,01$ , IC= 67,2-68601,9;  $>4$ h/dia: OR3.483,4,  $p < 0,01$ , IC= 17.2-7412,7). A dosagem de anticorpos IgG anti-*F. pedrosoi* realizada em 47 indivíduos hígidos com IDR+ apresentou sorologia positiva em 97,5%, com titulação média de 2.109 (DP $\pm$  3.676) e DO média: 1,174 (DP $\pm$  0,456), mostrando correlação positiva com área de enduração na IDR (mm<sup>2</sup>). A dosagem de anticorpos nos 55 pacientes portadores de cromoblastomicose, expressos em DO e titulação, mostraram que antes do tratamento, os pacientes com doença grave apresentaram maiores níveis de anticorpos IgG e subclasses IgG1, IgG2 e IgG3, quando comparados com doença moderada ou leve,  $p < 0,05$ . Na comparação dos pacientes de acordo com o tempo de tratamento, as médias dos títulos de anticorpos apresentaram redução de IgG, IgG1 e IgG2 ao término do tratamento ( $p < 0,05$ ). Na avaliação da resposta terapêutica, observou-se redução dos títulos de IgG e IgG3 em pacientes com resposta rápida ( $p < 0,05$ ) e IgG2 na resposta rápida e intermediária ( $p < 0,05$ ). Ficam claras as evidências de quais são os fatores de risco para a exposição ao *F. pedrosoi* no cotidiano destas pessoas, com perspectivas de medidas preventivas para a população alvo. A análise imunológica evidencia que anticorpos da classe IgG anti- *F. pedrosoi* não apresentam papel protetor contra a infecção causada por este agente.

**Palavras-chave:** Cromoblastomicose, *Fonsecaea pedrosoi*, imunoglobulinas, fatores de risco, reação de hipersensibilidade tardia.



## ABSTRACT

The chromoblastomycosis (CBM) is a disease caused by dematiaceous fungi, which has as main agent the species *Fonsecaea pedrosoi*. This fungus is found in warm and moist climates characteristics found in the Amazon lands of the region where was once described his environmental isolation. This research aimed to identify the healthy population exposed to agent *F. pedrosoi* in four villages located in the Legal Amazon. In order to clarify the risk factors for allergic immune exposure, a survey was conducted by the technique of delayed skin reaction (IDR) with the metabolic antigen (chromomycin) in 449 healthy individuals. The results showed that 14.9% (67 subjects) had IDR positive, with induration  $\geq 5$  mm, and risk factors after multivariate analysis with logistic regression: living in the village of Zé Pedro, (municipality of Bacabeira in the state of Maranhão, Brazil), (OR=190.8,  $p < 0.01$ , CI = 12.1 to 2997.4), age over 40 years (OR = 19.5,  $p < 0.05$ , CI = 1.65 to 230.8), density home  $> 5$  people (OR = 12.1,  $p < 0.01$ , CI = 2.051 to 71.4) and work on breaking the babassu coconut ( $< 4$ h/day: OR = 2147.7,  $p < 0.01$ , CI = 67.2-68601.9;  $> 4$ h/day: OR=3483.4,  $p < 0.01$ , CI = 17.2 to 7412.7). The dosage of anti-*F. pedrosoi* performed in 47 healthy individuals with IDR + showed positive in 97.5%, with average titer of 2.109 (SD + 3.676) and the average: 1.174 (SD + 0.456), showing positive correlation with area induration of the IDR (mm<sup>2</sup>). The level of antibodies in 55 patients with cromoblastomycosis expressed in OD and titration showed that before treatment, patients with severe disease had higher levels of IgG, IgG1, IgG2 and IgG3 when compared with severe or mild disease,  $p < 0.05$ . In comparing the patients according to the time of treatment, mean antibody titers of IgG, IgG1 and IgG2 were reduced after treatment ( $p < 0.05$ ). In the assessment of therapeutic response, there was reduction of IgG3 and IgG titers in patients with rapid response ( $p < 0.05$ ) and IgG2 on rapid response and intermediate ( $p < 0.05$ ). There was clear evidence of what are the risk factors for exposure to *F. pedrosoi* in the daily life of these people, with prospects of preventive measures for the target population. The immunological analysis shows that the antibody anti- *F. pedrosoi* did not exhibit protective role against infection caused by this agent.

**Keywords:** Chromoblastomycosis, *Fonsecaea pedrosoi*, immunoglobulins, delayed skin reaction, risk factors.