

O METABOLISMO DO FERRO EM DOENTES DE BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA (PARACOCCIDIOIDOMICOSE)

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

R E S U M O

Investigou-se o metabolismo do ferro em 20 pacientes com Blastomicose sul-americana (Paracoccidioidomicose). As alterações encontradas foram: hipoferremia, diminuição da capacidade máxima sérica de fixação de ferro (TIBC) e da porcentagem de saturação da transferrina. Quando submetidos à sobrecarga oral de ferro (4 mg por quilo de peso corporal, sob a forma de sulfato ferroso), eles apresentaram curvas de ferremia achatadas, com retorno rápido ao nível prévio de ferro sérico. Foi possível estabelecer uma correlação positiva do ferro sérico com a hemoglobina e o hematócrito. Portanto, a hipoferremia pode estar atuando como fator limitante da velocidade de síntese de eritrócitos pela medula óssea. Uma correlação inversa também existe entre a hemossedimentação e os parâmetros do metabolismo do ferro. A anemia e os distúrbios ferrocínéticos foram mais acentuados nos casos de blastomicose ganglionar do que nos pacientes com lesão pulmonar. As modificações observadas no metabolismo do ferro dos blastomicóticos são características das infecções crônicas, tendo papel importante na patogênese da anemia desses estados. O presente estudo sugere que a anemia observada nos doentes de Blastomicose sul-americana pode ser explicada de maneira semelhante.

I N T R O D U Ç Ã O

Os estados infecciosos crônicos em geral se acompanham de anemia, que se desenvolve gradualmente. Sua intensidade é moderada, tendendo a estabilizar-se quando o hematócrito atinge um valor entre 30 e 40% (2). A etiologia dessa anemia foi relacionada tanto a distúrbios no metabolismo do ferro¹, como a uma diminuição na sobrevivência eritrocitária³, que ocorrem durante as infecções.

A Blastomicose sul-americana (BSA) tem evolução crônica na maioria dos casos, sendo comum o encontro de doentes anêmicos, como foi verificado por RAMOS & col.¹¹ e por CUNHA & col.⁴. Na investigação etiológica dessa anemia, avaliamos alguns parâmetros do metabolismo do ferro em doentes da micose, analisando-os de acordo com o quadro clínico.

A seguir, os resultados foram comparados com índices hematológicos dos mesmos pacientes, buscando-se evidenciar o papel dos distúrbios ferrocínéticos na origem da anemia da paracoccidioidomicose.

MATERIAL E MÉTODOS

A investigação foi realizada em 20 doentes de BSA, adultos e do sexo masculino, antes que recebessem o tratamento específico e independente do quadro clínico e da presença de anemia (Tabela I). Treze (13) tinham a forma linfática da moléstia, generalizada em 12 e localizada apenas no abdome em 1. Os 7 restantes apresentavam basicamente a forma pulmonar da paracoccidioidomicose. Na maio-

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

ria dos 20 pacientes, existiam outras lesões associadas, principalmente na pele e mucosas.

Para comparação dos resultados obtidos nos blastomicóticos, constituímos um grupo controle de 20 indivíduos, quase todos com problemas ortopédicos, mas sem sinais de infecção ou inflamação. Os grupos eram comparáveis quanto a condições prévias de vida, distribuição etária e frequência de parasitoses intestinais.

Foram determinados os seguintes parâmetros do metabolismo do ferro: ferremia de jejum, dosada pelo método de RAMSAY¹²; capacidade máxima sérica de fixação de ferro (TIBC), dosada pelo método de RAMSAY¹³;

porcentagem de saturação da transferrina, que é uma relação entre a ferremia e o TIBC.

Foi realizada também prova de sobrecarga oral de ferro, a qual consistiu na administração, por via oral, de 4 mg de ferro por quilô de peso corporal, na forma de sulfato ferroso ("Fer-in-Sol", da "Mead Johnson S.A.") diluído em soro glicosado a 10%. A ferremia foi dosada em amostras de sangue colhidas logo antes e depois de 1, 2, 5 e 8 horas da ingestão do ferro, construindo-se as curvas de ferremia de cada indivíduo⁶.

O número de eritrócitos, a hemoglobina e o hematócrito foram determinados em um "Coulter-Counter, Model FN", da "Coulter

T A B E L A I

Dados gerais e hematológicos dos pacientes com Blastomicose sul-americana

Paciente	Idade (anos)	Forma da doença (+)	Hemácias milhões/mm ³	Hemoglobina g/100 ml	Hematócrito (%)	Hemossedimentação/1 ^o hora - mm
01. SR	18	G	4,2	12,9	37	51
02. VR	39	G+T	4,4	14,9	43	..
03. EM	47	G+P	3,8	10,8	35	..
04. AV	35	G+T+I	4,1	12,8	39	42
05. AAO	26	G	4,6	12,4	35	..
06. HC	30	G+T+N	3,7	10,4	30	46
07. AJS	21	G	3,1	9,6	28	53
08. JDS	19	G+I	5,2	12,2	36	57
09. PA	45	G	2,1	5,9	20	72
10. ALP	24	G	4,0	8,7	27	45
11. VRI	21	G+T	3,7	11,5	32	8
12. ASI	22	G	3,8	12,9	34	47
13. AR	23	G+T+I	3,4	6,3	21	62
14. JF	49	P+T	5,5	15,6	46	6
15. PAI	39	P+T	4,6	14,8	44	33
16. AN	46	P	4,3	12,8	41	50
17. JS	43	P	4,4	14,4	41	38
18. AS	34	P+T+E	4,3	14,3	44	33
19. EAS	45	P+T	3,9	13,0	44	17
20. JD	50	P+T	5,0	15,6	45	21

(+) G = ganglionar; T = tegumentar; I = intestinal; N = nervosa; P = pulmonar; E = genital.

Electronics". A velocidade de hemossedimentação foi medida pelo método de Wintrobe¹⁴.

RESULTADOS

Relacionamos na Tabela I alguns dados hematológicos dos doentes de BSA. Em 15 deles, verificamos ser o número de eritrócitos inferior a 4500000/mm³. Treze (13) blastomicóticos tinham hemoglobina abaixo de 13,0 g/100 ml, mas apenas em 2 ela era inferior a 8,0

g/100 ml. A redução da hemoglobina foi mais evidente nos doentes com a forma linfática da BSA. O hematócrito reduziu-se paralelamente à hemoglobina. A velocidade de hemossedimentação em geral guardou proporcionalidade com o grau de disseminação da moléstia.

Os blastomicóticos mostraram diminuição generalizada dos níveis da ferremia de jejum, de modo acentuado em alguns deles (Tabela II). Entretanto, a hipoferremia foi mais in-

tensa na BSA ganglionar do que na pulmonar, comparadas ao grupo controle (respectivamente, medianas de 36,9, 67,4 e 98,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$).

Também o TIBC dos pacientes com lesões ganglionares era bastante reduzido com respeito ao do grupo controle (medianas de 237,1

e de 346,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$). Na BSA pulmonar, a redução foi menos intensa ou não ocorreu (mediana: 334,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) (Tabela II).

A saturação da transferrina estava diminuída mais acentuadamente na BSA linfática do que na pulmonar, com respeito ao gru-

T A B E L A I I

Resultados individuais e medianos de parâmetros do metabolismo do ferro de 20 blastomicóticos e de 20 indivíduos de um grupo controle

Grupo clínico	Paciente nº	Ferremia de jejum $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	TIBC $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	Saturação da transferrina (%)	Ferremia — pico após sobrecarga $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
BSA ganglionar	01	36,9	306,7	12,0	112,7
	02	78,0	319,7	24,4	87,9
	03	56,0	255,8	21,9	77,3
	04	70,4	237,1	29,7	82,8
	05	26,3	210,0	12,5	81,4
	06	42,1	194,6	21,7	52,5
	07	29,9	223,3	13,4	49,5
	08	27,7	241,7	11,5	46,4
	09	36,0	178,7	20,2	76,9
	10	12,0	275,4	4,8	103,6
	11	23,6	233,8	10,1	63,7
	12	40,5	284,7	14,2	82,8
	13	37,5	213,1	17,6	79,0
		Mediana	36,9	237,1	14,2
	Variação	12,0 a 78,0	178,7 a 319,7	4,8 a 29,7	46,4 a 112,7
BSA pulmonar	14	93,2	334,5	27,9	291,4
	15	77,5	305,5	25,4	115,8
	16	67,4	277,8	24,3	80,2
	17	62,7	404,6	15,5	176,8
	18	67,2	383,6	17,5	152,2
	19	37,3	396,2	9,4	363,8
	20	88,1	265,8	33,2	248,0
		Mediana	67,4	334,5	24,3
	Variação	37,3 a 93,2	265,8 a 404,6	9,4 a 33,2	80,2 a 363,8
Grupo controle (20)	Mediana	98,8	346,2	30,1	301,4
	Variação	68,6 a 165,6	313,2 a 475,4	17,1 a 39,3	213,2 a 460,8

po controle (medianas, respectivamente, de 14,2, 24,3 e 30,1%), como mostra a Tabela II.

O valor máximo alcançado pela ferremia (pico) após sobrecarga oral de ferro, foi bastante reduzido nos doentes cujo comprometimento era ganglionar. O maior pico observado no grupo foi de 112,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, enquanto o menor valor correspondente aos contro-

les é de 213,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Os picos de ferremia na BSA pulmonar foram intermediários (Tabela II).

A Fig. 1 mostra as curvas de ferremia, após sobrecarga de ferro, construídas com a mediana dos grupos, em cada horário. No grupo controle, observamos níveis máximos em torno de 300 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, na 2.º e na 5.º hora depois da ingestão do ferro. Os blastomicóti-

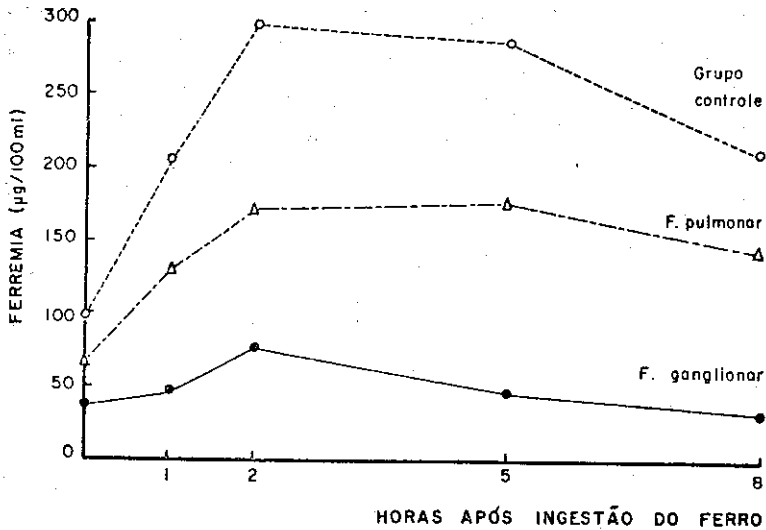


Fig. 1 — Curvas de ferremia, após sobrecarga oral de ferro, em doentes com forma pulmonar ou ganglionar de paracoccidiodomicose e no grupo controle.

cos mostraram curvas achatadas especialmente os de forma linfática, cujo pico de ferremia mediano ocorreu na 2.^o hora, sendo igual a 76,9 µg/100 ml, com retorno rápido do ferro sérico aos níveis de jejum. Os doentes pulmo-

nares novamente comportaram-se de maneira intermediária.

Dos parâmetros do metabolismo do ferro avaliados nos doentes de BSA, a ferremia

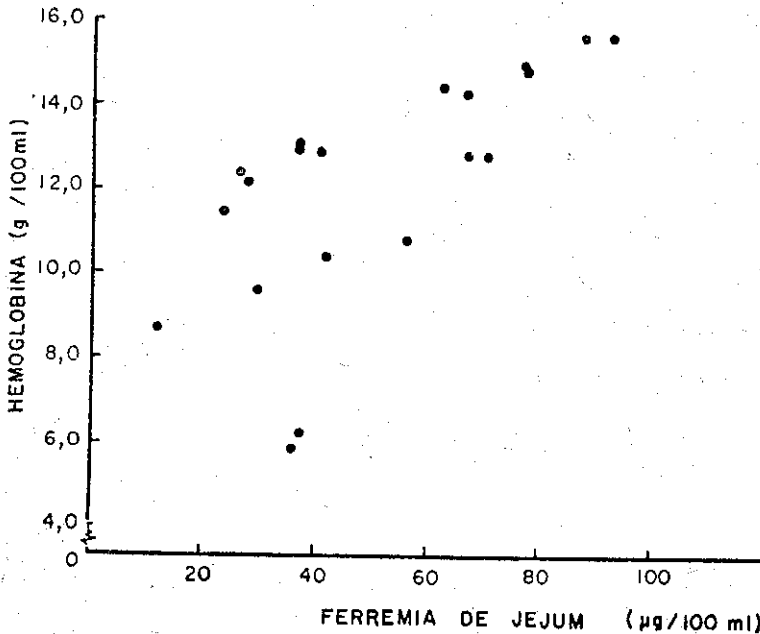


Fig. 2 — Correlação entre os valores da hemoglobina e do ferro sérico de jejum dos blastomicóticos.

de jejum foi a que melhor se correlacionou com hemoglobina. Existe nítida relação linear entre as duas variáveis, como é visto na Fig. 2 ($r =$ coeficiente de correlação $= 0,68$). O hematócrito correlacionou-se com a ferremia de jejum de maneira semelhante ($r = 0,72$).

Em relação ao pico de ferremia pós sobrecarga de ferro, em todos os blastomicóticos com nível acima de $150 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, a hemoglo-

bina era superior a $13,0 \text{ g}/100 \text{ ml}$. Reduções relativamente pequenas abaixo daquele limite, associaram-se com queda rápida do nível de hemoglobina.

Encontrou-se uma correlação inversa da velocidade de hemossedimentação com a ferremia de jejum ($r = - 0,42$) e, especialmente, com o pico de ferremia pós sobrecarga de ferro ($r = - 0,67$), como mostra a Fig. 3.

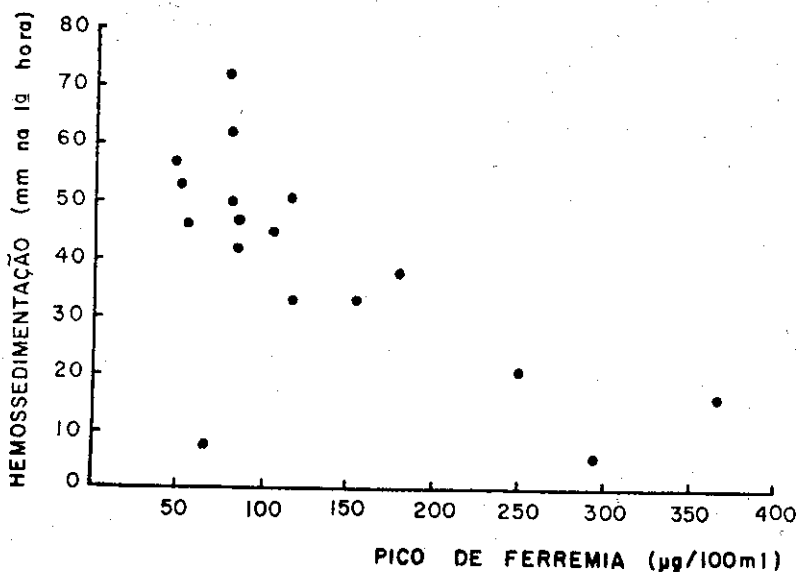


Fig. 3 — Correlação entre o valor da hemossedimentação e do pico de ferremia, pós-sobrecarga oral de ferro, dos pacientes com paracoccidioidomicose.

DISCUSSÃO

No grupo de blastomicóticos estudado, a anemia foi freqüente, mas de intensidade moderada, à semelhança do que ocorre em outras infecções crônicas^{2,3}. Os doentes com a forma ganglionar da BSA apresentaram maior grau de anemia do que aqueles com lesão pulmonar. A razão disso poderia ser uma menor atividade inflamatória na BSA pulmonar, como sugerem os valores de hemossedimentação. Outra causa seria a hipóxia crônica, trazida pela pneumopatia blastomicótica¹⁰, havendo compensação secundária da anemia da infecção. GUTNISKY & VAN DYKE⁷ observaram que ratos, com abscessos e anêmicos, eram capazes de normalizar o hematócrito quando submetidos à hipóxia.

A hipoferremia observada nos blastomicóticos não dependeu da diminuição da trans-

ferina, uma vez que a saturação desta proteína também estava reduzida. Parece também não depender de má absorção intestinal, sendo que alguns doentes com baixo ferro sérico tinham curvas de ferremia, após sobrecarga do metal, comparáveis ao grupo controle.

A correlação negativa da ferremia de jejum com os valores da hemossedimentação sugere que a redução dos níveis séricos do metal dependa de mecanismos inflamatórios. Neste sentido, demonstrou-se, em algumas outras infecções, que o ferro proveniente da hemoglobina degradada fica bloqueado no sistema reticuloendotelial, sendo menos reaproveitado na síntese de hemoglobina^{5,8}.

A correlação linear verificada entre a ferremia de jejum e a hemoglobina, sugere que as alterações do metabolismo do ferro tenham um papel etiológico na anemia da BSA. A

hipoferremia da infecção é um fator limitante da produção de eritrócitos pela medula óssea, a qual deixa de compensar adequadamente uma redução na sobrevivência das hemácias, que também ocorre nessas doenças³.

O achatamento das curvas de ferremia, obtidas após sobrecarga oral de ferro, com rápido retorno do ferro aos níveis prévios, provavelmente se deve mais a uma retirada acelerada do metal circulante, do que a um déficit na absorção intestinal. Em estados infecciosos, os órgãos hematopoiéticos e outros tecidos apresentam uma afinidade aumentada pelo ferro, captando-o mais rapidamente^{3,9}. Nos blastomicóticos estudados, os picos das curvas de ferremia se constituíram em índices mais sensíveis das alterações do metabolismo do ferro, porque o achatamento dessas curvas precede o aparecimento da anemia e mesmo da hipoferremia.

A queda dos níveis de transferrina, que estimamos através do TIBC, também não foi responsável pelo achatamento das curvas de ferremia, sendo que a proteína não chegou a ser saturada com ferro, após a sobrecarga realizada nos doentes de paracoccidioidomicose.

Em relação à forma clínica da BSA, não houve comportamento uniforme. Quando o comprometimento era ganglionar, os pacientes tinham menor idade e maior grau de inflamação, com anemia e distúrbios do metabolismo do ferro mais acentuados. Os doentes com lesão básica pulmonar, em geral eram mais idosos, com menor grau de comprometimento geral e de anemia, comportando-se como intermediários entre o grupo de BSA ganglionar e os controles, com respeito ao metabolismo do ferro.

SUMMARY

The iron metabolism in patients of South American blastomycosis (Paracoccidioidomycosis)

The iron metabolism was investigated in 20 patients with South American blastomycosis (paracoccidioidomycosis). The following alterations were observed: hypoferremia, a decrease in total serum iron-binding capacity and a reduction in the saturation of the trans-

ferrin with iron. When subjected to oral iron tolerance test (4 mg/kilogram of body weight, in ferrous sulphate form), they presented flat post absorption serum iron curves, with rapid return to serum iron previous level.

It was possible to establish a positive correlation between serum iron with hemoglobin and hematocrit. Then, the hypoferremia could be a rate-limiting factor in bone marrow synthesis of red blood cells. A negative correlation exists between erythrocyte sedimentation rate and iron metabolism parameters.

The anemia and ferrokinetic disorders were more severe in ganglionic blastomycosis cases than in patients with pulmonary lesions.

The changes found in iron metabolism of patients with blastomycosis are characteristics of chronic infection. These alterations play an important role in the pathogenesis of anemia of chronic infection. The present study suggests that the anemia observed in patients with South American blastomycosis could be explained similarly.

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 ao Prof. Dr. Euclides C. de Lima Filho, pela orientação estatística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARIÉTY, M. & GAJDOS, A. — Étude comparative du métabolisme du fer et de l'anémie au cours des cancers et des états infectieux. *Le Sang* 31: 749-755, 1960.
2. BARRET-CONNOR, E. — Anemia and infection. *Amer. J. Med.* 52: 242-253, 1972.
3. CARTWRIGHT, G. E. — The anemia of chronic disorders. *Semin. Hematol.* 3: 351-375, 1966.
4. CUNHA, A. C.; ALMEIDA, F. P. & LACAZ, C. da S. — O hemograma e o mielograma na granulomatose paracoccidioidica (blastomicose sul-americana). *An. Fac. Med. Univ. São Paulo* 24: 155-246, 1948/1949.
5. EXPERIMENTAL NUTRITION — Anemia of inflammation and the role of the reticuloendothelial cells. *Nutr. Rev.* 33: 213-214, 1975.

6. FAGGIONI, L. G. — Contribuição para o estudo do metabolismo do ferro em crianças desnutridas. [Tese de doutoramento]. Apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1969.
7. GUTNISKY, A. & VAN DYKE, D. — Normal response to erythropoietin or hypoxia in rats made anemic with turpentine abscess. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 112: 75-78, 1963.
8. HAURANI, F. I.; BURKE, W. & MARTINEZ, E. J. — Defective reutilization of iron in the anemia of inflammation. *J. Lab. Clin. Med.* 65: 560-570, 1965.
9. JOSEPHS, H. W. — Absorption of iron as a problem in human physiology. A critical review. *Blood* 13: 1-54, 1958.
10. MACHADO Fº, J.; LISBOA, R. M.; MATTOS, A. D.; JANUZZI, A. & MIRANDA, J. L. — Considerações relativas à blastomicose sul-americana. As repercussões cardio-vasculares das lesões pulmonares. Dados hemodinâmicos, oximétricos e angiopneumográficos. *Hospital (Rio)* 60: 241-259, 1961.
11. RAMOS, J. A.; ORIA, J. & SILVA, M. P. — Alterações do sangue periférico e dos órgãos hematopoiéticos em portadores de blastomicose externa com repercussão visceral. *Folia Clin. Biol.* 11: 129-144, 1939.
12. RAMSAY, W. N. M. — The determination of iron in blood plasma or serum. *Clin. Chem. Acta* 2: 214-220, 1957.
13. RAMSAY, W. N. M. — The determination of the total iron-binding capacity of serum. *Clin. Chem. Acta* 2: 221-226, 1957.
14. WINTROBE, M. M. — *Clinical Hematology*. 5ª ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1961, Chap. 6, p. 329.

Recebido para publicação em 10/6/1977.