

PASSADO, PRESENTE E FUTURO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE*

Carlos da Silva Laçaz

1 — Seja-me permitido, inicialmente, agradecer à Comissão Organizadora deste evento, a honra que me concedeu, convidando-me para proferir a Conferência inaugural nesta bela cerimônia que é um hino votivo ao espírito e à inteligência.

2 — Parabenizando-me com a referida Comissão pela promoção deste II Encontro sobre Paracoccidiodomicose, saúdo os colegas estrangeiros aqui presentes, expressões mais altas da Micologia latino-americana, prestando-lhes nossas homenagens, de respeito, apreço e admiração. Nossos amigos Angela Restrepo, Maria Albornoz, Gioconda e Felipe San Blas e Ricardo Negroni verificarão nesta curta permanência entre nós, que o Brasil dispõe de enormes reservas de amor ao próximo. Esta é uma civilização solidária, onde as forças cristãs se conser-

vam, não obstante todos os desgastes, com o intacto patrimônio de seu legado português.

3 — Vivemos em um mundo todo peculiar. De um lado é ele extremamente rico, devido ao progresso da tecnologia baseada na ciência pura. De outro, é ele extremamente pobre, porque é superpolitizado, super-supervisionado, super-burocratizado e, este lamentável estado de coisas se deve em parte, ao menos, ao fato de que o coração e a alma do homem não mudaram no decurso do desenvolvimento material, o anseio do poder constituindo, ainda, a mola propulsora que conduz às posições capitais na sociedade humana. Eu ainda creio, no entanto, que ao lado das grandes forças egoístas que vivem no coração dos homens, jazem ali tesouros imensos de altruísmo e fraternidade, que a vida em

* Conferência pronunciada no II Encontro sobre Paracoccidiodomicose, realizado no Campus de Botucatu-UNESP, de 21 a 23 de julho de 1983.

comum há de fazer desabrochar cada vez mais.

4 – Desejo ressaltar o alto significado deste *ENCONTRO*. Vivemos, indiscutivelmente, uma hora dramática da humanidade, com a transmutação radical e repentina de todos os nossos valores tradicionais. Já a anunciara Nietzsche, há mais de meio século, pela boca profética de seu Zaratustra, embora não pudesse, em sua visão genial, nem de longe prever o alcance e a amplitude ou o módulo acelerado dessa revolução total em que se debate, angustiado e como que perdido, o espírito humano. O certo é que tudo se desmorona ao embate incessante de novas forças incontroláveis. Daí, o brado emocionante de Paul Valéry – “nós, civilizações, agora sabemos que também somos mortais”.

5 – A humanidade vive hoje, sob o signo da técnica, sob o esplendor das conquistas materiais, sob o crescente mundo da ciência e, paradoxalmente, em contrapartida, da maré montante da violência organizada, da escalada das tragédias e das mortandades, na dança do ódio, do desespero e da destruição dos valores fundamentais do homem e do convívio civil. Há um desafio aberto e diuturno, crescente, sangrento, das mais variadas formas de violência, traduzidas em atentados, em crimes de sequestros, pirataria aérea e marítima, em guerras e assaltos, em banhos de sangue, num atestado eloquente do naufrágio da própria ciência do império do Direito e da falência das condições necessárias da comunhão humana.

6 – Este fenômeno do desamor, da brutalidade, do desespero e do san-

gue, estende-se a todos os quadrantes do mundo, divide os próprios irmãos, golpeia as mais antigas instituições jurídicas, rastreia de ódio as próprias religiões e parece resumir, como numa cena apocalíptica, o epílogo irreversível da derrota do próprio homem. “A hora é horizontal como um réptil. Escura, como noite invernal, traiçoeira como areia movediça. Como Jó, clamamos todos pela aurora”.

7 – Enquanto tudo se processa sob nossos olhos, com o perigo permanente da guerra nuclear, nós aqui estamos reunidos nesta bucólica Botucatu para discutirmos problemas e eventuais soluções para uma doença que acomete nossos irmãos, muitos deles vinculados em pequenos núcleos demográficos, muitas vezes, lá onde se riema grita e o eco não responde, vitimados pela fome e corroídos pela sede, vencendo a infertilidade das caatingas e dos cerrados, transpondo serras e caudais fluviais, construindo e forjando com seu trabalho a grandeza de nossas pátrias.

8 – Como é bela a nossa profissão – a do pesquisador da área biomédica ou a do profissional que busca minorar o sofrimento humano, nos laboratórios ou nas enfermarias, trazendo um pouco de esperança a cada desesperado. Esta é a missão, atendendo aos desamparados de todas as cores e de todos os credos, nunca esquecendo, sob qualquer pretexto, os valores transcendentais da assistência aos que sofrem. O médico é um profissional que trata de vidas humanas e não de valores econômicos.

9 – MIGUEL COUTO, mestre da bondade e do civismo, referia com

razão: “Todas as façanhas dos conquistadores não valem uma página da obra de PASTEUR”. Como é verdadeira, meus amigos, esta belíssima frase. Tudo o que é individual passa sobre a terra. Só o que traz o selo do interesse geral e o desprendimento das coisas espirituais consegue vencer o tempo e dar beleza e sentido à correnteza da vida. Enquanto estamos procurando preservar a humanidade, os que fazem e preparam as guerras estão praticando o extermínio. “A Medicina é a bondade piedosamente organizada; a guerra, a maldade cruelmente instituída. Uma vive da dedicação e do altruísmo; a outra se nutre da rapinagem e da carnice. Numa entra o homem com a porção divina do seu ser; na outra, o homem com os seus instintos atávicos de fera. Uma é a vida, a outra é a morte”.

10 – Agradeço, como disse inicialmente, a honra e o privilégio de proferir a palestra inaugural desse evento. Só os velhos têm este prêmio. Já ao final de uma longa carreira docente e científica, procurando sempre servir, ao apagar das luzes de tantas ilusões, vejo com satisfação presentes neste *ENCONTRO* dezenas de colegas que foram meus discípulos e que se projetaram, merecidamente, no cenário científico brasileiro. Muitos deles são ou foram meus “esporos”, em linguagem micológica. E este, também, é um outro fato que desejo ressaltar, antes de iniciar minha palestra. O papel do professor é fazer avançar as gerações que se sucedem no decorrer do tempo. E, se nós, professores cumprimos esta tarefa, não falhamos na nossa missão. É o triunfo dos moços, mas, também, o nosso maior e melhor

elogio. Conta-se, meus caros colegas, que um dos mais empolgantes e belos espetáculos esportivos que se praticavam na antiga Grécia, consistia na corrida realizada em honra à Minerva, Vulcano e Prometeu, na qual o concorrente que ia na vanguarda levava um facho luminoso, que devia chegar aceso ao fim da disputa. Quando o corredor dianteiro, exausto de energias e, vencido pelo esforço sobre-humano, reconhecia a inutilidade de perseverar na luta, passava a outras mãos a flama ardente que continuava avançando sempre, assistida por novos alentados. O homem tombava; mas a arrancada prosseguia sem desfalecimento, até o termo da vitória. Há, na beleza deste gesto, a idéia de continuidade de ação que anima os grandes feitos e a significação simbólica, que mostra não morrer de todo quem subsiste no espírito de uma obra comum e na prossecução de um ideal inalterado. No mundo físico, como no moral, a lição se repete todos os dias. É o pai que se revê no filho, o mestre que se sente prolongado no discípulo. Esta é a minha recompensa. A Escola que criei, apesar das incompreensões de alguns, continuará de pé, trilhando a mesma rota inflexível. E espero que saibam todos os meus discípulos ensinar e, principalmente EDUCAR, apurando nos jovens, a um tempo, o coração, a inteligência e o caráter, tentando humanizar o próprio homem, desprendendo-o da “ganga bruta” – animalidade que sobre ele paira, como um verdadeiro pecado original.

11 – Passemos, agora, ao tema central de nossa conferência. À medida em que o tempo passa, mais me refu-

gio no PASSADO. Trata-se de um fenômeno curial da velhice, reflexo subjetivo da juventude, projetada sobre a fúria destruidora dos anos. Ao falar do passado de uma doença, não posso e não devo esquecer de homenagear a todos aqueles que nos precederam, hoje vivendo o grande mistério da eternidade. É necessário que os mortos sejam momentaneamente despertados no remanso de seus túmulos para que os pósteros sobre eles deponham o sufrágio de seu culto. Os colegas que nos antecederam, desaparecidos na voragem do tempo, estão todos dormindo, estão todos deitados, dormindo profundamente, como no poema de Manoel Bandeira. Mas, meus amigos, todos eles estão aqui presentes, no divino milagre da ressurreição. São os mortos que governam os vivos, por este fato surpreendente da morte poder gerar alguma coisa viva, pelo exemplo e pela fé que animam os grandes ideais e as grandes causas. A esses nomes mais altos de nossa profissão, grandes revelações de nosso caminho, luzes de nosso altar, vozes de ontem perdidas na distância do tempo, nossa homenagem de respeito e de profunda admiração. Quando nos detemos na contemplação da morte, sabemos amar o que passou, porque nem tudo é morrer no que acaba, se a realidade refloresce na lembrança sempre presente. Com os mortos vivem os que sobrevivem na saudade, "meia morte e meia vida", como a sentiu o divino Platão. Bem-aventurados aqueles que vivem na glória de seus feitos, na lembrança de

seus amigos, no ensino dos discípulos e na seqüência de seus continuadores.

12 — A paracoccidiodomicose, denominação consagrada em 1971, em Medellín (Colômbia), após reunião de micólogos das Américas, é micose profunda, manifestando-se também sob formas assintomáticas ou frustas, de grande interesse para os países da América Latina, provocada por fungo dimórfico, ainda não conhecido em sua fase sexuada ou perfeita o *Paracoccidioides brasiliensis* (SPLENDORE, 1912) ALMEIDA, 1930.

A expressão paracoccidiodomicose já era utilizada por JORDAN (1942) em seu conhecido dicionário sobre nomenclatura de moléstias e, atualmente, no Brasil, GASPARI & GASPARI (1972), em sua "Nomina Dermatológica" também usaram aquela denominação. Vários pesquisadores brasileiros, como DEL NEGRO et alii (1954) e AGUIAR PUPO (1965), antes da famosa reunião de Medellín (1971) já haviam igualmente, empregado aquela designação.

Em 1971, na cidade de Medellín (Colômbia) realizou-se importante simpósio sobre paracoccidiodomicose, sob os auspícios da Organização Panamericana da Saúde. Os trabalhos apresentados naquela reunião foram publicados em 1972, em excelente volume, retratando tudo o que de mais atual existia para a época, em relação a este importante tema da Micologia.

Em 1908, na cidade de São Paulo (Estado de São Paulo, Brasil) ADOLFO LUTZ* (1855-1940), um

dos maiores vultos da Medicina brasileira, nascido na cidade do Rio de Janeiro, mas educado na Suíça (diplomado em Berna, 1880), descrevia pela primeira vez esta nova entidade mórbida em dois pacientes internados na Santa Casa de Misericórdia, tradicional hospital da nossa metrópole, hoje sede de uma Escola Médica de elevado padrão científico. LUTZ (1908) publicou suas observações no "Brazil Médico", revista editada no Rio de Janeiro e naquela época, o eminente sábio, afirmando ter obtido o cultivo do parasito — "semelhante à pele de um ratinho branco", considerou-o diferente do *Coccidioides immitis*, anteriormente descrito, na Argentina, por POSADAS (1892) e WERNICKE (1892). LUTZ (1908) referiu-se longamente ao trabalho desses pesquisadores, tendo examinado cortes histológicos do caso "princeps" de coccidiodomicose, diagnosticado inicialmente como "mycosis fungoides" (linfoma), afirmando textualmente em relação às suas observações: "nos meus casos, nunca vi esporulação endógena". O 2º caso registrado por LUTZ foi à autópsia e o eminente pesquisador, já naquela época afirmava que "as formas em tecido não são observadas nas culturas". Ao assinalarmos esses fatos, desejamos ressaltar o valor dos mesmos na diferenciação do *Coccidioides immitis* com o *Paracoccidioides brasiliensis*.

13 — Descoberta a doença, naquela época, fatal, iniciou-se uma fase na qual iriam predominar os registros de casos e a tentativa de isolamento do agente infectante, para o estudo de suas principais características. E tinha que ser assim, pois a observação pura

precede quase sempre a penetração científica que a explica e a esclarece. Recursos terapêuticos específicos não existiam, já que a Medicina da época vivia na era do "nihilismo terapêutico", expressão muito utilizada por Sir WILLIAM OSLER, famoso médico canadense e que tanta influência exerceu na formação profissional de muitas gerações dos que se dedicavam à arte hipocrática.

Ainda em São Paulo, eminente bacteriologista italiano — ALFONSO SPLENDORE (1871-1953), antigo discípulo do Prof. Angelo Celli, de Roma (Itália), começa também a estudar a doença, cultivando seu agente etiológico, enquadrando-o em um gênero já conhecido em Micologia — *Zymonema*, *Zymonema brasiliensis* SPLENDORE, 1912. De 1909 a 1912, este microbiologista e patologista, cujo nome está também ligado, principalmente, ao estudo da toxoplasmose, cuida de modo minucioso, da paracoccidiodomicose, tanto do ponto de vista clínico como experimental, publicando na Itália, em 1912, excelente monografia sobre o assunto, com 4 novas observações, acompanhadas de exame histopatológico e micológico. Este volume, uma das páginas mais brilhantes da literatura médica brasileira, é de leitura obrigatória para todos aqueles que desejam penetrar um pouco mais na história desta doença.

Registros de novos casos passam a ser publicados, dentro de uma linha de pensamento que dominou durante muitas décadas a literatura médica brasileira, desarmada que estava nossa profissão dos recursos laboratoriais de hoje. As lesões cutâneas e mucosas —

* A respeito de LUTZ, dele disse OSWALDO CRUZ: "Tenho a mais profunda admiração por ADOLFO LUTZ, porque não conheço ninguém mais reto, mais nobre e menos egoísta".

motivos mais freqüentes das queixas e consultas dos pacientes, passaram a ser melhor estudadas, os doentes evoluindo inexoravelmente para o óbito.

Algumas teses e trabalhos monográficos foram defendidos e publicados, tais como as de CARVALHO (1911), GASPARG VIANNA (1913), GOMES DA CRUZ (1913), PORTUGAL (1914), KEHL (1915), DIAS DA SILVA (1912; 1914), HABERFELD (1919) e outros.

A doença em apreço passa, então, a ser denominada de "blastomicose brasileira" e, logo a seguir, blastomicose sul-americana", devido à observação de casos isolados em outros países da América do Sul. Mais tarde a sinonímia se avoluma, com a criação de novos verbetes, a saber: granuloma paracoccidióidico, granulomatose paracoccidióidica; granuloma ganglionar maligno de origem blastomictética; granulomatose blastomictóide neotropical; adenomicose; doença de LUTZ; doença de LUTZ-SPLENDRE-ALMEIDA, estando hoje, consagrada, a denominação de paracoccidioidomicose.

14 — Em 1924 diplomava-se em São Paulo, pela então Faculdade de Medicina e Cirurgia, um médico que iria tomar participação das mais atuantes no estudo da paracoccidioidomicose, criando também, nesta cidade, excelente centro de investigações micológicas - FLORIANO PAULO DE ALMEIDA (1898-1977). Orientado por ERNESTO DE SOUZA CAMPOS, então catedrático de Microbiologia e Imunologia da novel Escola Médica, hoje faculdade da Universidade de São Paulo, ALMEIDA recebeu seus primei-

ros conhecimentos de Micologia de OLYMPIO DA FONSECA FILHO, no Instituto de Manguinhos. De lá trouxe para São Paulo, os primeiros cultivos de fungos, oficializando o ensino da Micologia Médica na Faculdade de Medicina de São Paulo. Passa ALMEIDA a estudar, inicialmente com SOUZA CAMPOS (1927), o agente etiológico desta nova entidade nosológica, mostrando ser o mesmo diferente da coccidioidomicose, com o qual vinha sendo confundido por GASPARG VIANNA (1913), FONSECA FILHO (1927) e FONSECA FILHO & AREA LEÃO (1927). Em 1930, após estudos bem sistematizados, cria ALMEIDA novo gênero dentro do reino *Fungi* - *Paracoccidioides* revalidando o nome da espécie, criada por SPLENDRE (1912), de tal modo que, a partir daquela data estava "batizado", de acordo com as regras estabelecidas por LINNEU, o agente etiológico desta nova micose.

De 1930 em diante avoluma-se a literatura pertinente à doença, com importantes e significativos eventos. Aprofunda-se o estudo da parte experimental e imunológica, graças aos avanços da Imunologia contemporânea; aparecem drogas para o tratamento de paracoccidioidomicose; seu agente etiológico, revelando-se como fungo dimórfico, passa a ser estudado inclusive à microscopia eletrônica, com a demonstração de suas organelas (célula eucariótica ou eucarionte; pesquisas citotóxicas e outras, relacionadas à estrutura antigênica do parasito, mostram sua complexidade, com a presença de componentes comuns a outros fungos; alguns aspectos da epidemiolo-

gia e etiopatogenia da nova entidade mórbida passam a ser conhecidos, inclusive a forma de infecção frusta; inquéritos são realizados em diversos países da América Latina, com vários tipos de paracoccidioidina e casos esporádicos ou isolados da doença são registrados, como "patologia de importação", em áreas não endêmicas - Estados Unidos e Europa ocidental, principalmente. Vasta bibliografia condensada na revisão de LACAZ & ROSA (1979) reflete a importância do assunto, como tema dos mais significativos da patologia infecciosa. Em que pesem pesquisas de alta relevância realizadas por pesquisadores estrangeiros, principalmente na Argentina, Uruguai, Venezuela, Colômbia, Equador e México, através de grupos que se tornaram dos mais atuantes, mister se faz destacar a contribuição dos pesquisadores brasileiros ao conhecimento desta micose.

Podemos destacar alguns marcos importantes no estudo da paracoccidioidomicose, os quais serão aqui citados, sem obedecer a uma ordem cronológica. Em muitas áreas, vive-se sobre um "iceberg", onde nossos conhecimentos são ainda muito superficiais. Ao citarmos esses dados, não nos estenderemos sobre os mesmos, já que eles serão analisados em profundidade neste ENCONTRO. Uma das mais completas revisões sobre a paracoccidioidomicose foi publicada por RESTREPO (1978), cuja leitura recomendamos aos interessados. Leia-se, também, o livro de DEL NEGRO LACAZ e FIORILO (1982) sobre Paracoccidioidomicose (Blastomicose sul-americana).

15 — ASPECTOS ANATOMOCLÍNICOS

As descrições sobre as diversas formas da blastomicose sul-americana realizadas pelos clínicos brasileiros são exatas e perfeitas. Temos que alertar a juventude médica sobre a existência de um passado que ela talvez não desdenhe, mas que maciçamente ignora. Para ela o BRASIL nasceu ontem e de integral fabricação norte-americana. E esta não é bem a verdade dos fatos. Desarmada dos recursos técnicos e de todos os exames complementares de hoje verifica-se a exatidão de descrições legadas pelos nossos antepassados.

A descrição das lesões cutâneas e mucosas, realizadas por CUNHA MOUTA & PUPO (1936), NOVA (1940) e ABÍLIO MARTINS DE CASTRO, bem como o estudo das lesões ganglionares, por PADILHA-GONÇALVES (1971) e BARBOSA (1968), do comprometimento das supra-renais (DEL NEGRO, 1961, 1978) dos pulmões (FIALHO, 1946; MACHADO FILHO & MIRANDA, 1959; 1960 e SEVERO, 1979); do esqueleto (NANNI, 1976; FONTOURA DA SILVA, 1976) merecem destaque especial. Importante contribuição foi dada por GONZÁLEZ OCHOA (1951; 1972), do México, ao estabelecer o conceito de que, na maioria dos casos de paracoccidioidomicose, a porta de entrada do parasito efetuava-se por inalação das formas infectantes do fungo, tendo SEVERO (1979) demonstrado, em autópsia, o "complexo primário" de natureza paracoccidióidica, no pulmão. Dada a freqüência das lesões orais e periodontais, passaram os odontólogos a inte-

ressar-se pela doença, destacando-se neste particular as contribuições de FONSECA (1957), LAUAND (1964; 1975), LASCALA (1970) e ROMERO RIVAS (1963). Aceita-se hoje, como válido, que o *P. brasiliensis* penetra de maneira mais freqüente, no organismo do homem, por via inalatória (AGUIAR PUPO, 1965; GONZÁLEZ OCHOA, 1972). A imunopatologia da paracoccidiodomicose permitiu juntamente com os dados clínicos, individualizar dois "pólos" (WILLIAM BARBOSA - Goiânia - 1968; tese de RICARDO NEGRONI, 1968) ou duas formas da mesma, ou seja: o "pólo hiperérgico" (positivo) e o "pólo anérgico" (negativo), com toda uma variedade de estádios intermediários. Tal classificação das diversas formas clínicas da paracoccidiodomicose só se tornou possível após o conhecimento de vários aspectos da imunidade humoral e celular desta infecção, correlacionada à sua histopatologia. Dentro das formas ditas hiperérgicas estariam incluídos os raros casos de paracoccidiodomicose, a primo-infecção paracoccidiodomicose e observações de inoculação acidental, em laboratório. As formas nérgicas, com evidente comprometimento da imunidade celular, corresponderiam a casos graves, com lesões generalizadas e riqueza de parasitos na lesões. No estudo das lesões pulmonares destaque-se o trabalho de JOSÉ A. DE LIMA NETO, 1979 - Rio, demonstrando deficiência de α 1 - tripsina na paracoccidiodomicose pulmonar, principalmente em casos de fibrose.

16 - HISTOPATOLOGIA, CORRELAÇÃO DAS LESÕES E

EVOLUÇÕES COM A IMUNIDADE HUMORAL E CELULAR

A histopatologia da paracoccidiodomicose foi inicialmente estudada por LUDGERO DA CUNHA MOTTA (1935; 1937; 1938; 1942; 1945; 1948; 1956), antigo titular do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de São Paulo. Em 1946, o Prof. AMADEU FIALHO escreveu sua tese de professorado à Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, sobre a "Doença de LUTZ", utilizando técnicas de impregnação argêntica para o estudo de seu parasito. A histoquímica ganhou em profundidade, de tal modo que novos processos de coloração passaram a ser utilizados para melhor detectar o fungo nas lesões, com o estudo de seu peculiar modo de reprodução. Foram os pesquisadores da Faculdade de Medicina de Botucatu, liderados por MÁRIO RUBENS MONTENEGRO e MARCELLO FRANCO os primeiros a estabelecerem, em animais de laboratório, "modelos experimentais" da infecção paracoccidiodomicose, correlacionando tipo de lesão histopatológica com a imunidade humoral e celular (LABUKI, 1973; PERAÇOLI, 1978; DEFAVERI, 1979 e REZKALLAH-IWASSO, 1981, entre outros).

17 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE-INFECÇÃO. FORMAS AUTOLIMITADAS

Detectada em 1953 por MACKINNON et alli., mas prevista também por AMADEU FIALHO (1946), foi a mesma individualizada por LACAZ et alli, em 1959. Daí por diante, inquéritos imuno-alérgicos passaram a ser realizados em diversas partes do Bra-

sil e no exterior, com tipos diferentes de antígenos, dificultando a interpretação dos resultados. De qualquer modo é certa a existência da paracoccidiodomicose-infecção, geralmente assintomática ou frusta. A ocorrência de casos não autóctones de paracoccidiodomicose, nos Estados Unidos e na Europa, em pacientes que residiram em áreas endêmicas da doença, e que apresentaram a mesma muitos anos após a primo-infecção constitui, também, mais um valioso argumento a favor da paracoccidiodomicose-infecção. São os chamados casos de "patologia de importação" ou "patologia exótica".

18 - INFECÇÃO EXPERIMENTAL

Obtida inicialmente por MONTENEGRO (1927) em cobaias inoculados por via testicular, conhecemos hoje outros animais sensíveis ao *Paracoccidiodoides brasiliensis*, tais como o camundongo, o rato e o hamster. Inoculando cobaias por via cardíaca, com formas leveduriformes do parasito, CONTI-DIAZ et alli, (1959) observaram lesões cutâneas e até oculares. LEMOS MONTEIRO (1949; 1962) obteve em ovos embrionados de galinha, lesões granulomatosas na membrana cório-alantóide. MACKINNON et alli (1964; 1966) verificaram que cobaias inoculados com *P. brasiliensis* não desenvolvem lesões evolutivas quando colocados a 37°C, a temperatura influido de maneira decisiva na parasitemia e no aparecimento de lesões evolutivas.

19 - ULTRA-ESTRUTURA. ESTUDOS CITOQUÍMICOS SOBRE A PAREDE CELULAR DO *Paracocci-*

doides brasiliensis. ESTRUTURA ANTIGÊNICA. MUTANTES.

Sabe-se que o *Paracoccidiodoides brasiliensis* é célula eucariótica, não se demonstrando, ainda, dentro de suas organelas, o aparelho de GOLGI. Protoplastos do fungo são capazes de invadir células hospedeiras, podendo ocorrer, em vida parasitária, formas pequenas do mesmo, ou pequenas hifas. Os trabalhos do casal SAN-BLAS - FELIPE e GIOCONDA (1977; 1979 e outros) realizados no Instituto Venezuelano de Investigações Científicas, de Caracas, devem ser destacados, relacionando a virulência do parasito com a presença de α - 1-3 glucana (polímero da glicose), o soro fetal bovino favorecendo sua formação na parede celular do fungo, enquanto que mutantes do mesmo, com α - manana, perdem seu poder patogênico. *Paracoccidiodoides brasiliensis* possui glicoproteínas, glicopeptídios, lipídios e polissacarídios, sendo capaz de hidrolisar a uréia. Possuindo antígenos comuns com o *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidiodoides lobo* e *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidiodoides brasiliensis* é dotado de complexa estrutura antigênica, revelada através de reações de imunoelctroforese, principalmente face a soros hiperimunes, com a demonstração do arco E, de migração catódica, possuindo atividade de fosfatase alcalina, identificado pela vez primeira, por YARZÁBAL (1971).

Trabalhos publicados por VAUCELLE (1969), YARZÁBAL (1971), CONTI-DIAZ et alli (1973; 1978), RESTREPO & DROUHET (1970) e RESTREPO & MONCADA (1974) identificaram por suas características

morfológicas e migração catódica, em soros de paracoccidiodomicose, através da imunoelectroforese, o arco "E" de YARZÁBAL, com os arcos "A" de RESTREPO & DROUHET e "I" de CONTI-DIAZ et alli.

Os trabalhos do casal SAN-BLAS sobre a bioquímica do *P. brasiliensis* devem ser ressaltados, principalmente no estudo da relação entre o hospedeiro e o parasito.

A Bioquímica nasceu da Química Orgânica mas sua "personalidade" como ramo autônomo da Ciência foi-se firmando com a interpretação dos fenômenos biológicos, graças ao grande número de estudos analíticos realizados sobre os constituintes celulares. Extraordinária é a influência do pensamento químico na Biologia, vivendo a Medicina a fase bioquímica de sua evolução. A Bioquímica revolucionou a concepção de vida, ditando novos ramos aos estudos médicos. Os mais elementares processos fisiológicos são explicados hoje em dia graças aos chamados "mediadores químicos". Mutantes do *P. brasiliensis* foram produzidos pelo casal SAN-BLAS, principalmente com N-metil-N-Nitro-saguanidina (NTG), sendo hoje clássicas as amostras IVIC Pb. 267, leveduriforme, não virulenta, crescendo somente à temperatura ambiente e obtida a partir da cepafilamentosa IVIC Pb 9.

2) — ISOLAMENTO DO SOLO DO *Paracoccidiodomycosis*. RESERVÁRIA. ALGUNS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS. A GEOPATOLOGIA DA DOENÇA. OS INQUÉRITOS

COM PARACOCIDIODINA. PRESENÇA DO PARASITO EM ANIMAIS

Paracoccidiodomycosis brasiliensis já foi isolado do solo por NEGRONI (1966), na Argentina, e ALBORNOZ (1971), na Venezuela. Considerada moléstia não contagiosa, com alguns "casos familiares", sabemos que sua distribuição geográfica vai desde 23º L. N. (México até 34º L. S. (Buenos Aires). Não sendo infecção de notificação compulsória, desconhecemos sua real incidência, bem como de suas formas latentes. O Brasil, a Venezuela, a Colômbia e Argentina lideram os países onde a paracoccidiodomicose vem sendo registrada com maior frequência. No Chile, dos países da América do Sul, não havia sido assinalado nenhum caso desta infecção fúngica, mas, recentemente, foi a mesma descrita por ALLISON et alli (1979) * em múmia adulta, mulher falecida ao redor do ano 290 d. C. O centro da endemia está localizado no Brasil, principalmente em áreas subtropicais, onde predomina a atividade agrícola, nas encostas de serra, com maior frequência em trabalhadores rurais, na faixa etária de 20 a 60 anos. Nos Estados de São Paulo e Paraná, depois do elemento nacional, destaca-se a maior incidência entre os japoneses e "niseis", desconhecendo-se os motivos reais desta maior prevalência, a não ser o fato de os mesmos dedicarem-se ao trabalho em zona rural, no corte de madeiras ou, então, no plantio de café, algodão, mate e soja, expondo-se mais

ao agente infectante. O importante a assinalar é que no Brasil equatorial a doença é rara, em relação, por exemplo, à doença de JORGE LOBO. Os inquéritos até agora realizados com diversos tipos de paracoccidiodina, revelam a incidência da doença em vários países da América Latina.

Os casos publicados de paracoccidiodomicose autóctones, na África, por LYTHCOTT & EDGEComb (1964) e LAWANDE et alli (1979) não nos parecem bem documentados. Com relação à presença espontânea da referida doença em morcegos (GROSE & TAMSITT, 1965) e saguí procedente da Bolívia (JOHNSON & LANG, 1972), levando-se também, em consideração a positividade da paracoccidiodina em bovinos, eqüídeos e ovinos (COSTA, 1975), bem como a positividade da reação de fixação do complemento em cães (MÓS, 1972), nada nos autoriza a pensar que tais animais possam desempenhar qualquer importância na "cadeia epidemiológica" da doença.

21 — ASPECTOS IMUNOLÓGICOS

Os aspectos imunológicos da paracoccidiodomicose, quando se preparam antígenos solúveis ou metabólicos do fungo, passaram a ser melhor avaliados. Indiscutivelmente, foram os trabalhos de FAVA NETTO (1955; 1960), executados no antigo Departamento de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Medicina, de São Paulo, obtendo o antígeno polissacarídico do parasito, seguindo orientação já traçada por NORDÉN (1951), com relação ao *Sporothrix schenckii*, que permitiram a padronização, em termos

quantitativos, de uma reação de precipitação, em tubos, utilizada para o diagnóstico, o prognóstico e o controle de cura da doença. Logo após, LACAZ et alli (1962), RESTREPO (1966), RESTREPO & MONCADA (1967; 1974), NEGRONI (1968), LAZO (1968) e outros passaram a utilizar com sucesso, a dupla-difusão em gel de ágar. O mesmo ocorreu com a imunoelectroforese, através da qual se demonstrou a presença do arco E, de YARZÁBAL (1971), com migração catódica, e que corresponde aos arcos A, de RESTREPO & DROUHET (1970) e I, de CONTI-DIAZ et alli (1973). Ressalte-se, ainda, a valiosa contribuição de CAMPO-ASEN et alli (1980), detectando o antígeno E2 por técnica histoimunoenzimática, em células leveduriformes do *P. brasiliensis*, parecendo sua síntese ter grande importância na resposta imune do hospedeiro. A contraimunoelectroforese na paracoccidiodomicose deve-se aos trabalhos pioneiros de CONTI-DIAZ et alli (1973; 1978), no Uruguai e a imunodifusão radial, a PORTO et alli (1977). Reações de imunofluorescência foram bem estudadas por FRANCO et alli (1973), mostrando boa correlação com a reação de referência, na paracoccidiodomicose, que é a de fixação do complemento. Reações imunoenzimáticas encontram-se em fase de estudo. Quanto à imunidade celular, destaque-se o trabalho de MUSATTI (1974), demonstrando haver nos casos graves de paracoccidiodomicose, depressão da resposta mediada por células. LEÃO & MENDES (1980) assinalaram 147 casos de paracoccidiodomicose, 8,2% com processos neoplá-

* O referido trabalho está merecendo contestação, não parecendo, na realidade, tratar-se de paracoccidiodomicose.

sicos. Abre-se neste setor, ampla margem para investigações, no sentido de se estimular o sistema imunológico do hospedeiro, principalmente o sistema timo-dependente, conseguindo-se, também, em muitos casos, com boa resposta terapêutica, conversão, por exemplo, de uma prova de paracoccidiodina, de negativa para positiva. Hiper IgE na paracoccidiodomicose foi demonstrada por ARANGO & YARZÁBAL, 1982, provocando disfunção de células T. O mesmo se diga em relação aos complexos imunes (ARANGO et ali 1982). STANDARD & KAUFMAN (1980) identificaram formas micelianas do *P. brasiliensis* através da imunodifusão. Produzindo exo-antígenos (por agitação e cultivo em meio sólido), denominados - 1, 2 e 3, conseguiram a identificação do *P. brasiliensis*. Com 78 outras amostras, os resultados foram negativos.

22 - TERAPÊUTICA

O emprego da medicação sulfamídica, por RIBEIRO et ali (1940), alterou profundamente o prognóstico da doença. Com a descoberta de novos preparados sulfamídicos, que não a sulfapiridina, utilizada inicialmente pelo ilustre dermatologista brasileiro, os pacientes passaram a dispor de excelentes recursos, principalmente para as formas multilimitadas, benignas, da doença. Em 1958 LACAZ & SAMPAIO empregaram a anfotericina B, com bons resultados, no tratamento da paracoccidiodomicose, em que pesem os efeitos colaterais desse antibiótico. Conquista das mais significativas foi o emprego de um novo derivado imiazólico, o ketoconazol, no tratamento da paracoccidiodomicose.

Utilizado por via oral em muitos casos vêm-se obtendo, após esquemas terapêuticos diversos, cura clínica e sorológica (NEGRONI et ali, 1979; CUCÉ et ali, 1981). Surgem, também, novas perspectivas com a eventual utilização do éster metílico da anfotericina B, solúvel em água, e que não perde seu poder fungicida, adquirindo, também, atividade viricida (JORDAN & SEET, 1978; JORDAN et ali, 1978). O importante a destacar é que, felizmente, para o controle da paracoccidiodomicose, a medicina de hoje dispõe de uma série de recursos terapêuticos, de grande valor, principalmente para suas formas iniciais.

23 - O que nos reserva o FUTURO, só Deus saberá nos dizer. Acredito, porém, tal o avanço de todas as ciências da área biomédica, que ele será, no campo de blastomicose, dos mais promissores, com novas pesquisas que serão incorporadas ao domínio da clínica. Aliás, todo o verdadeiro progresso em nossa ARTE consiste em introduzir na prática as aquisições de ordem científica estrita. Todas as vezes que se transplanta uma noção científica para os domínios da Medicina, a mesma avança, prestando serviços ao doente e à coletividade.

O que desejo destacar é que não se perca o contato com o doente, para que a Medicina não se transforme em uma ciência mais biológica do que clínica, mais experimental do que humana. O exame físico do doente tem sido, muitas vezes, relegado a um plano secundário, principalmente em organizações não ligadas ao ambiente universitário. Os prontuários dos pacientes são quase sempre frios e inex-

pressivos. Através de anamneses causativas, poderemos esclarecer muita coisa sobre a história natural da paracoccidiodomicose. Com uma semiótica rigorosamente bem orientada, o clínico amiúde consegue ver o invisível e palpar o insondável. Não podemos e nem devemos relegar a plano secundário este aspecto do problema. A clínica oferece ao médico uma soma enorme de conhecimentos, uma riqueza de recursos, que lhe proporciona, também, aprimorar-lhe o raciocínio e até o seu bom senso. As demasias da especulação biológica em suas tentativas de aplicação à clínica fizeram com que, no passado, José de Letamendi formulasse o dito famoso que resumiu uma época: "A la Medicina humana le falta hombre y le sobran ranas". Os mistérios da doença no recôndito do organismo têm que ser desvendados pela clínica, pelo que os nossos sentidos conseguem apreender na sensação do corpo. Os progressos obtidos nas pesquisas experimentais não dispensam o poder da análise direta, com seu discernimento lógico. Não se suprima, pois, no clínico, a sua personalidade.

O doente de blastomicose, qualquer que seja sua forma clínica, deverá ser muito bem examinado, dando-lhe, também, o amparo moral, examinando-se o mesmo com todo o cuidado, pois não existem doenças de órgãos ou de vísceras, já que o organismo responde como um todo a qualquer agressão mórbida. Este dado é importante, porque do contrário, sob um diagnóstico indefinidamente fragmentado, o doente desaparece.

Devemos, também, intensificar a cultura geral desinteressada. Aparente-

mente dispensável, ela é a mola do progresso. O supérfluo, dizem com razão os franceses, é na realidade, uma coisa, às vezes, muito necessária. A verdadeira ciência deve se abeberar na cultura geral desinteressada e na formação clássica humanística.

Mas, a Medicina progride somente com a experimentação bem conduzida. Observar e, depois experimentar, eis a regra a seguir. E a experimentação nada mais é que a observação provocada.

Muito progresso já se fez no campo da paracoccidiodomicose, mas restam ainda vários mistérios a serem desvendados. Se nem todos podem ser gênios, todos podem ser úteis. Que cada um procure, pois, trabalhar ativamente, seguindo os ensinamentos do grande e inesquecível CLAUDE BERNARD (1813-1874). O famoso fisiólogo francês foi um biólogo com largueza de vistas de um pensador. Espírito cauteloso, ele acreditava nos princípios, mas duvidava das fórmulas. Os que possuem excessiva fé em suas teorias e em suas idéias, não só se acham mal dispostos para fazer descobertas, como realizam observações defeituosas. Nunca se deve observar com idéias preconcebidas. A observação e o fato, a hipótese e a experimentação, o raciocínio e a dúvida, constituem as pedras angulares do método de pesquisa a ser utilizado e de suas induções no campo da ciência.

Claude Bernard foi sempre um espírito cauteloso, mostrando-nos que destruindo o homem, a ciência tem por efeito diminuir-lhe o orgulho, já que todas as verdades são relativas, pois as noções ainda as mais solida-

mente demonstradas encerram apenas uma parcela da verdade. Que os jovens pesquisadores aqui presentes tenham sempre em sua cabeceira a obra clássica de Claude Bernard, publicada em 1868. "Introdução ao estudo da Medicina Experimental" deve ser a bíblia do experimentador, com uma idéia sobre os processos de investigação. Ao morrer Claude Bernard, a 10 de janeiro de 1878, Gambeta, pronunciando a oração fúnebre, assim se referiu ao imortal pesquisador francês: "a luz que acaba de se extinguir jamais será substituída". Na realidade, fora ou dentro da Biologia, como pensador, filósofo e escritor, o que sobra de Claude Bernard dá para consagrar-lhe fartamente a celebridade e iluminar-lhe a glória por tempo afora.

A pesquisa clínica é importante no campo da blastomicose sul-americana. Mas, repito com ênfase especial: o doente não pode ser examinado friamente, congelando uma atividade profissional que centraliza a proteção bio-psíquica do homem que sofre e procura a proteção do médico. O carinho e o consolo transcendem o lado puramente técnico. Se o médico de hoje procura somente exames de laboratório, ele atua como fator negativo, condicionando-a depender da máquina e dos aparelhos, inibindo até o seu próprio desenvolvimento intelectual. Novos recursos não sendo utilizados na melhor avaliação clínica dos pacientes com blastomicose e deverão ser aproveitados, tais como a tomografia cerebral, detectando granulomas ou "processos tumorais", a ultra-sonografia, revelando massas ganglionares abdominais, a cintilografia, com substâncias rádio-

ativas para melhor caracterizar lesões ósseas e pulmonares, as diversas provas bioquímicas, etc.

Novas drogas antifúngicas, menos tóxicas e mais ativas, devem ser pesquisadas, com associações medicamentosas que encurtem o tratamento dos doentes, sem perder de vista as pesquisas sobre os imunostimuladores, principalmente em casos graves da doença, na tentativa de se evitarem recidivas, ainda tão frequentes, garantindo aos pacientes cura completa.

Novas pesquisas deverão ser incentivadas na tentativa de se isolar o *Paracoccidioides brasiliensis* do solo e de animais. Ainda não sabemos a forma pela qual este fungo se encontra em a natureza. Devemos reviver as pesquisas sobre o "meio ambiente" e a epidemiologia desta doença, já que a biometeorologia clínica se associa, de modo íntimo, com a "reservárea" do *P. brasiliensis*.

Novas "iscas" deverão ser estudadas no sentido deste isolamento de fontes as mais diversas, presentes no meio ambiente. O problema do eventual contágio também necessita ser melhor estudado e a suscetibilidade maior ou menor à blastomicose ganha vulto e interesse com o estudo sobre o sistema H. L. A., no qual a presença de determinados antígenos parecem favorecer a maior suscetibilidade à infecção, inclusive de sua forma pulmonar. O preparo e a padronização de novos antígenos para reações intradérmicas constitui-se, também, em tarefa prioritária, a fim de que se possa melhor avaliar os inquéritos realizados com a paracoccidiodina. A complexa estrutura antigênica do *P. brasiliensis*,

com eventuais sorotipos, constitui-se em outro campo dos mais promissores para investigações micológicas e imunológicas. Novas provas sorológicas devem ser avaliadas quanto à sua sensibilidade e especificidade, incluindo as técnicas de ELISA e suas variantes.

Novos mutágenos devem ser pesquisados, para a transformação de variantes M e Y, estas últimas muito úteis no estudo da fagocitose. GOIHMAN-YAHR et ali (1980) e CALICH et ali (1979) vêm se dedicando ao estudo deste tema, devendo-se prosseguir, também nas pesquisas, já bem sucedidas, sobre a viabilidade de células fúngicas com a técnica da fluorocromasia. A correlação clínica entre a habilidade de "digerir" o *P. brasiliensis* e a cura do processo infeccioso deverá ser melhor explorada, pois na realidade tudo o que se introduz no organismo é realizado visando a *vix medica trix naturae*, através de seus mecanismos gerais de defesa. No que diz respeito aos complexos imunes na paracoccidiodomicose, mister se faz a continuação de tais estudos, principalmente na tentativa de se verificar até onde pode ir a participação dos mesmos na patogenia desta doença.

A forma sexuada do *P. brasiliensis* deverá, também, ser melhor investigada, já que em outros fungos afins, o estado perfeito ou teleomorfo se fez demonstrado. A paracoccidiodomicose em pacientes imunodeprimidos é outro tema para pesquisa, numa época em que a "Síndrome da Imunodeficiência adquirida" encontra-se na "crista da onda". Talvez em indivíduos "drogados", inclusive em alcoólatras

crônicos, possam ser encontrados novos aspectos anátomo-clínicos da paracoccidiodomicose. A antigenemia na paracoccidiodomicose é outro tema que deve ser pesquisado, já que em várias outras micoses, antígenos circulantes são liberados em a circulação dos pacientes ou em animais experimentalmente infectados.

Através deste ligeiro apanhado verifica-se quantos projetos de pesquisa ainda poderão ser realizados nesta área de Micologia Médica, com promissoras possibilidades de sucesso. Mister se faz a constituição de uma equipe multiprofissional e que se procure aos poucos e, através de estudos bem sistematizados, a explorar o imenso "iceberg" em que ainda vivemos neste e em outros ramos da Medicina.

Meus Amigos,

O contato permanente com os dados da ciência experimental conduziu-nos sempre a uma atitude de compreensão e, também, de humildade. CLAUDE BERNARD, que traçou o roteiro da Medicina experimental, disse com a consciência de suas responsabilidades que, instruindo o homem, a ciência tem por efeito diminuir-lhe cada vez mais seu orgulho, provando-lhe todos os dias que as causas primeiras, bem como a realidade objetiva dos mesmos lhe serão para todo o sempre ocultas, dela não podendo conhecer senão as relações. As noções ainda as mais solidamente demonstradas encerram, apenas, uma parcela da verdade. Não foi sem razão que o grande BACELLI, o mestre insigne, afirmara que, se reunissem em um só clínico, a argúcia, o valor e a

inteligência dos maiores mestres, a ARTE divina ficaria com as suas dúvidas, a ciência com as suas hipóteses e a natureza com seus mistérios. No entanto, é clara a tarefa dos homens da ciência. É marchar para a frente, sem que os detenham quaisquer incertezas. A fé na ciência não é incompatível com qualquer outro tipo de fé, nem a exclui.

Aqui reunidos, neste *ENCONTRO* que é um hino votivo ao espírito, ao coração e à inteligência, proclamamos todos os presentes a prosequirem em novos esforços, visando sempre ao bem do doente. Aliás, isto é o que está realmente no fundo da moral de nossa profissão e que lhe confere valor eterno. Abençoados os esplendo-

res desta noite, que a mim me chegam, precisamente, ao apagar das luzes de tantas ilusões.

Quando os ingleses fundaram em Londres a Royal Society, no prédio onde MENDELSONH compôs sua célebre "Canção da Primavera", o mote por eles adotado foi "Tudo para a glória de Deus e o bem-estar da humanidade." Que este seja, também, o lema dos que hoje aqui se encontram, enalteçando nossa profissão, localizando-a pela sua magnitude, dentro das grandes categorias do pensamento humano. Assim Deus o permita.