

## Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo

### *The relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism*

Roberto Martinez\*, Maria Janete Moya\*\*

MARTINEZ, R. & MOYA, M.J. Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo. *Rev. Saúde públ., S.Paulo*, 26: 12 - 6, 1992. A associação entre alcoolismo e paracoccidioidomicose foi avaliada pelo método de caso-controle, comparando-se o hábito de ingestão etílica de 70 doentes com o de outros 70 pacientes hospitalizados por razões diversas e pareados por sexo e idade. Os participantes foram interrogados de maneira padronizada sobre a quantidade, tipo e periodicidade da ingestão de bebidas alcoólicas, duração do consumo e também sobre manifestações de abuso e/ou dependência do álcool. Na forma crônica da micose foi observada proporção significativamente maior de doentes com ingestão média de álcool acima de 60 ml/dia (50,0% x 30,0%) e com preferência por aguardente de cana (89,4% x 68,3%) em relação ao grupo controle, além dos grandes bebedores (>100 ml/dia) mostrarem tendência de reativação da doença durante ou após seu tratamento. Na forma aguda/subaguda da paracoccidioidomicose verificou-se que 64,3% dos consumidores de bebidas alcoólicas já haviam tido um ou mais episódios de embriaguez etílica, versus 17,6% no grupo controle. Os dados sugerem que o alcoolismo seja fator predisponente da paracoccidioidomicose e talvez possa prejudicar sua cura, principalmente da forma crônica da infecção.

*Descritores:* Alcoolismo, complicações. Paracoccidioidomicose, complicações.

### Introdução

A paracoccidioidomicose afeta predominantemente trabalhadores rurais da América Latina, muitos dos quais ingerem bebidas alcoólicas com regularidade<sup>6</sup>. O etilismo foi considerado possível fator predisponente da micose por ser encontrado em mais de 50% dos pacientes de uma casuística de São Paulo - Brasil<sup>4</sup>. Em razão de coexistirem nas áreas endêmicas de paracoccidioidomicose, sugeriu-se que alcoolismo e desnutrição estariam envolvidos na patogenia dessa doença<sup>10</sup>.

Não se encontrando relato de estudo que confirmasse a associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo, recorreu-se ao método de caso-controle para investigar o consumo excessivo de álcool como fator de risco e de má evolução da infecção fúngica. Com esta forma de investigação demonstrou-se anteriormente a associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar<sup>3</sup>.

### Material e Método

Constituíram os casos do estudo 70 doentes

\* Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, SP - Brasil.

\*\* Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, SP - Brasil.

Separatas/Reprints: R.Martinez - Av. Bandeirantes, 3900 - 14049 - Ribeirão Preto, SP - Brasil.

Publicação financiada pela FAPESP. Processo Saúde Coletiva 91/4994-0.

de paracoccidioidomicose assistidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Estado de São Paulo, no período entre setembro de 1986 e julho de 1988. O diagnóstico foi confirmado pelo isolamento do *P. brasiliensis* em cultura, por exame histopatológico e ou exame sorológico. Foram subdivididos em dois grupos, de acordo com a idade e quadro clínico apresentado durante a fase ativa da moléstia e conforme classificação adotada atualmente<sup>11</sup>: forma aguda/subaguda (Pcm aguda) e forma crônica (Pcm crônica). Formaram o grupo Pcm aguda 20 doentes, 17 do sexo masculino e 3 do feminino, faixa etária dos 16 aos 48 anos (média: 27,4 anos) e com lesão predominante do sistema linfático. O grupo Pcm crônica ficou formado por 50 doentes, 47 do sexo masculino e 3 do feminino, faixa etária dos 29 aos 77 anos (média: 50,9 anos), a maioria com lesão pulmonar. Os doentes de paracoccidioidomicose foram comparados com outros 70 pacientes do Hospital das Clínicas, das enfermarias de Ortopedia, Oftalmologia, Dermatologia e Clínica Médica. Utilizando a metodologia de caso-controle<sup>9</sup>, estes pacientes foram pareados individualmente, por sexo e idade, com os doentes de paracoccidioidomicose, constituindo-se então dois grupos controles:

Controle-A (20 pacientes) e Controle-C (50 pacientes), correspondentes aos grupos Pcm aguda e Pcm crônica, respectivamente.

Os 70 casos e os 70 controles foram entrevistados, de maneira padronizada, por uma única pessoa que formulou questões consecutivas so-

bre: a) hábito de ingestão de bebidas alcoólicas anteriormente ao surgimento da infecção fúngica; b) tipos de bebidas ingeridas; c) duração do hábito; d) frequência da ingestão (diária, semanal ou menos frequente) e períodos do dia em que eram consumidas as bebidas; e) quantidade ingerida de cada tipo de bebida (no dia, na semana ou no mês); f) se o paciente havia chegado ao estado de embriaguez (alteração do comportamento por efeito do álcool) e a frequência com que isto acontecia; g) se o paciente sentia-se mal caso não tomasse bebidas alcoólicas (necessidade de ingestão destas bebidas). A ficha de cada doente de paracoccidiodomicose foi completada com dados sobre a moléstia: data do início, localização das lesões, classificação e evolução da infecção depois de instituído o tratamento. A evolução foi considerada boa quando havia cura aparente em seguimento mínimo de um ano e má quando apresentavam um ou mais episódios de reativação da doença. Não foi possível conhecer a evolução da doença em 5 pacientes que abandonaram o seguimento (um com a forma Pcm aguda e 4 com a forma Pcm crônica).

Para o cálculo do consumo diário de álcool utilizou-se a concentração usual do mesmo nas diferentes bebidas ingeridas: aguardente de cana - 40%; cerveja - 3%; vinho - 11%; outras bebidas destiladas - entre 38% e 45%, conforme o tipo. Na comparação entre os grupos de pacientes considerou-se ingestão superior a 60 ml (50 g) por dia como correspondente a consumo significativo de álcool<sup>20</sup> e suficiente para predispor a infecções<sup>12</sup>.

O teste do quiquadrado, o teste exato de Fisher<sup>5</sup> e o teste t de Student<sup>7</sup> foram os métodos estatísticos empregados, tomando-se alfa = 5% como nível de significância.

**Resultados**

*Quantidade de álcool ingerido*

A maioria dos indivíduos interrogados ingeria bebidas alcoólicas em quantidade variando aproximadamente entre 1 ml a 600 ml de álcool por dia (Tabela 1). O consumo foi mais elevado no grupo de doentes com paracoccidiodomicose crônica, embora a diferença com a média do grupo Con-

**Tabela 2.** Distribuição dos doentes de paracoccidiodomicose aguda ou crônica e respectivos grupos controle segundo o consumo diário médio de álcool. Ribeirão Preto - SP, Brasil, 1986-1988

Grupo Clínico	Consumo de álcool (ml/dia)				Total	
	0 - 60		> 60		n <sup>o</sup>	%
	n <sup>o</sup>	%	n <sup>o</sup>	%		
Paracoccidiodomicose aguda	18	90,0	2	10,0	20	100,0
Grupo Controle A	17	85,0	3	15,0	20	100,0
Total	35		5		40	
Paracoccidiodomicose crônica	25	50,0	25	50,0*	50	100,0
Grupo Controle C	35	70,0	15	30,0*	50	100,0
Total	60		40		100	

\* p < 0,05 (x<sup>2</sup> = 4,167)

trole-C não alcançasse significado estatístico (t = 1,476, p > 0,05).

Bebiam além de 60 ml por dia, respectivamente, 10% e 15% dos pacientes dos grupos Pcm aguda e Controle-A (Tabela 2). No grupo Pcm crônica foi encontrada proporção significativamente maior de pacientes com ingestão alcoólica superior a 60 ml/dia (50,0%) do que no correspondente Controle-C (30,0%) (x<sup>2</sup> = 4,167, p < 0,05).

*Periodicidade da ingestão alcoólica*

A frequência de consumo de todos que tomavam bebidas alcoólicas foi classificada em diária e não diária. No grupo Pcm aguda predominou o consumo não diário (64,3%), o mesmo ocorrendo no Controle-A (76,5%). O consumo diário predominou no grupo Pcm crônica (76,6%) e no Controle-C (61,9%). As diferenças entre os grupos não são significativas.

*Tipo de bebida alcoólica*

A cada paciente que referiu tomar bebidas alcoólicas, interrogou-se qual era ingerida preferencialmente. Todos consumiam maior quantidade de aguardente de cana ou de cerveja, exceto um doente com Pcm aguda que ingeria mais vinho e um paciente do grupo Controle-C que ingeria mais co-

**Tabela 1.** Consumo de álcool por doentes com paracoccidiodomicose (Pcm) aguda ou crônica e respectivos grupos controles. Ribeirão Preto - SP, Brasil, 1986-1988

Grupo de pacientes	Ingestão de bebidas alcoólicas (n)			Consumo diário de álcool (ml)		
	Não	Sim	Total	Média ± DP	Mediana	Variação
Pcm aguda	6	14	20	24,3±26,5	8,1	0,0 - 73,9
Controle A	3	17	20	27,7±62,3	5,2	0,0 - 258,0
Pcm crônica	3	47	50	95,0±121,1	58,9	0,0 - 600,2
Controle C	8	42	50	61,3±106,9	22,7	0,0 - 485,0

n = tamanho da amostra; DP = desvio padrão

**Tabela 3.** Tipo de bebida alcoólica ingerida preferencialmente segundo o grupo de pacientes. Ribeirão Preto - SP, Brasil, 1986-1988.

Grupo Clínico	Tipo de bebida				Total	
	Aguardente		Cerveja		n <sup>a</sup>	%
	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%		
Paracoccidioidomicose aguda	4	30,8	9	69,2	13	100,0
Grupo Controle A	8	47,1	9	52,9	17	100,0
Total	12		18		30	
Paracoccidioidomicose crônica	42	89,4	5	10,6	47	100,0
Grupo Controle C	28	68,3	13	31,7	41	100,0
Total	70		18		88	

\* p < 0,025 (x<sup>2</sup> = 5,974)

nhague. Estes dois casos não foram considerados na análise feita na Tabela 3, onde se observa ingestão predominante de cerveja nos grupos Pcm aguda (69,2%) e Controle-A (52,9%) e de aguardente de cana nos grupos Pcm crônica (89,4%) e Controle-C (68,3%). A maior ingestão de aguardente no grupo Pcm crônica em relação ao controle-C é estatisticamente significativa (x<sup>2</sup> = 5,974, p < 0,025).

**Tabela 4.** Ocorrência de episódio prévio de embriaguez etílica, segundo o grupo clínico, em pacientes que ingeriam bebidas alcoólicas. Ribeirão Preto - SP, Brasil, 1986-1988

Grupo Clínico	Embriaguez prévia				Total	
	Sim		Não		n <sup>a</sup>	%
	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%		
Paracoccidioidomicose aguda	9	64,3	5	35,7	14	100,0
Grupo Controle A	3	17,6	14	82,4	17	100,0
Total	12		19		31	
Paracoccidioidomicose crônica	17	36,2	30	63,8	47	100,0
Grupo Controle C	10	23,8	32	76,2	42	100,0
Total	27		62		89	

\* p < 0,01 (x<sup>2</sup> = 7,039)**Tabela 5.** Evolução dos doentes de paracoccidioidomicose após tratamento, segundo a forma clínica e a ingestão diária média de álcool. Ribeirão Preto - SP, Brasil, 1986 - 1988

Ingestão de álcool ml/dia	Forma aguda - evolução						Forma crônica - evolução					
	Boa		Má		Total		Boa		Má		Total	
	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%
0 - 60	9	52,9	8	47,1	17	100,0	16	66,7	8	33,3	24	100,0
61 - 100	2	100,0	0	0,0	2	100,0	6	60,0	4	40,0	10	100,0
> 100	0		0		0		4	33,3	8	66,7	12	100,0
Total	11		8		19		26		20		46	

### Estado de embriaguez

Dentre os consumidores de bebidas alcoólicas foram identificados os que haviam chegado ao estado de embriaguez em pelo menos uma ocasião. Isto ocorreria com 64,3% dos casos no grupo Pcm aguda, contra 17,6% no Controle-A, diferença significativa (x<sup>2</sup> = 7,039, p < 0,01). Nos grupos Pcm crônica e Controle-C já haviam se embriagado 36,2% e 23,8%, respectivamente, dos indivíduos que ingeriam álcool, diferença não significativa (Tabela 4).

### Necessidade de ingestão do álcool

Alegaram que ingestão de álcool era necessária para seu bem-estar psíquico ou orgânico, 0,0% dos casos no grupo Pcm aguda, 17,7% no Controle-A, 17,0% no grupo Pcm crônica e 14,3% no Controle-C. Não se encontrou diferença entre os grupos em comparação.

### Duração do hábito de ingestão de bebidas alcoólicas

O valor mediano para o período prévio de consumo de bebidas alcoólicas nos grupos Pcm aguda e Controle-A correspondeu a 9,5 e 10,0 anos, e nos grupos Pcm crônica e Controle-C correspondeu a 28,0 e 24,0 anos (diferenças não significativas).

### Evolução após tratamento da paracoccidioidomicose

Foram observados durante período mínimo de 1 ano de tratamento 19 doentes do grupo Pcm aguda e 46 doentes com Pcm crônica, relacionando-se o tipo de evolução com o consumo diário médio de álcool (Tabela 5). Não são significativas as diferenças entre as proporções obtidas (x<sup>2</sup> = 3,681), mas destaca-se a tendência à má evolução dos doentes crônicos que ingeriam mais de 100 ml de álcool por dia. Dos 5 casos que abandonaram o seguimento, 4 eram do grupo Pcm crônica e tinham consumo alcoólico diário de, respectivamente, 10,4 ml, 90,0 ml, 123,6 ml e 600,2 ml; um era do grupo Pcm aguda e não ingeria álcool.

## Discussão

A ingestão de grande quantidade de bebidas alcoólicas foi referida por parcela considerável dos entrevistados de maior faixa etária, confirmando a importância do consumo excessivo de álcool como problema subjacente de doentes assistidos em hospitais<sup>18,22</sup>. No presente trabalho não foram utilizados questionários padronizados para identificação de pacientes alcoolistas<sup>15</sup>, mas buscou-se comparar nas populações estudadas parâmetros qualitativos e quantitativos de consumo de álcool.

A associação entre paracoccidioidomicose e consumo mais elevado de álcool foi estabelecida para a forma crônica da infecção, na qual 50% dos doentes ingeriam acima de 60 ml por dia, verificando-se também preferência mais acentuada por aguardente de cana, bebida de elevado teor alcoólico. Os valores relacionados na Tabela 2 permitiram estimar em 2,3 o risco relativo<sup>9</sup> de aquisição de paracoccidioidomicose crônica para aqueles com consumo etílico médio superior a 60 ml por dia. Nos doentes mais jovens, com a forma aguda/subaguda da infecção, evidenciou-se consumo excessivo do álcool apenas esporadicamente.

A predisposição de alcoolistas adquirirem micose profundas já foi observada anteriormente em relação a candidíase<sup>1</sup>, criptococose<sup>21</sup>, esporotricose<sup>16</sup> e aspergilose<sup>8</sup>. O etilismo causa desnutrição e reduz a defesa imunológica do organismo, principalmente dos doentes com doença hepática alcoólica, referindo-se que a partir de 50 g/dia o risco de evolução para cirrose seria independente da dose de álcool ingerida<sup>14</sup>. Dos efeitos imunossupressores do álcool, a redução na imunidade celular foi relacionada com a maior incidência de tuberculose entre alcoolistas<sup>17</sup> e provavelmente também predispõe a outras infecções granulomatosas, inclusive a paracoccidioidomicose. Porém, a desnutrição foi a provável causa da maior gravidade da paracoccidioidomicose em ratos alcoolizados e infectados experimentalmente<sup>13</sup>.

O etilismo parece ter maior importância na patogenia da forma crônica da micose, cujos doentes consomem mais álcool e por tempo mais prolongado do que os pacientes com a forma aguda. O álcool reduz a função mucociliar e a produção de surfactante<sup>2</sup>, podendo lesar a mucosa das vias respiratórias ao ser transformado em acetaldeído pela flora bacteriana superficial<sup>19</sup>. É possível que tais efeitos estejam contribuindo para a grande frequência de lesão pulmonar e das vias respiratórias superiores na forma crônica da paracoccidioidomicose. O tratamento desses doentes também poderia estar sendo prejudicado pelo etilismo, a julgar pela tendência observada de reativação mais frequente da moléstia entre os grandes bebedores (ingestão superior a 100 ml/dia).

Concluindo, os dados obtidos sugerem que o consumo excessivo de álcool seja fator predisponente da paracoccidioidomicose e que talvez possa prejudicar a cura dos doentes com a forma crônica da infecção, os quais devem ser alertados a este respeito. A doença resulta geralmente em pneumopatia crônica incapacitante e poderia ser relacionada entre as consequências indiretas do alcoolismo, sobretudo em trabalhadores rurais da América Latina.

MARTINEZ, R. & MOYA, M.J. [The relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism]

*Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 26: 12 - 6, 1992. The relationship between alcoholism and paracoccidioidomycosis was evaluated by the casecontrol method. The alcohol consumption of 4 groups of patients was compared: 50 patients with chronic paracoccidioidomycosis, 20 patients with the acute or subacute form of this mycosis and their respective control groups of hospitalized patients, each case matched by sex and age. Between September 1986 and July 1988 the cases and their controls were interviewed by one and the same investigator using a questionnaire on drinking habits: quantity and type of beverage consumed, time of onset and frequency of use and whether they had manifested symptoms of inebriation or of alcohol dependence previously. As compared with control patients, the mean daily ingestion of alcohol in excess of 60 ml was more frequent in the chronic paracoccidioidomycosis group (50.0% x 30.0%). These patients also preferred to drink sugar cane brandy more frequently (89.4% x 68.3%). When the average daily consumption of ethyl alcohol exceeded 100 ml, most patients presented a recurrence of infection during or after antifungal therapy. In the acute-subacute paracoccidioidomycosis group, 64.3% of the patients reported inebriation on one or more occasions, versus 17.6% in the respective control group. The results suggest that alcoholism can be a predisposing factor to paracoccidioidomycosis and, probably, accounts for a worse prognosis for this infection.

*Keywords:* Alcoholism, complications. Paracoccidioidomycosis, complications.

## Referências Bibliográficas

1. BARDWELL, A.; HILL, D.W.; RUNYON, B.A.; KOSTER, F.T. Disseminated macronodular cutaneous candidiasis in chronic alcoholism. *Arch. intern. Med.*, 146: 385-6, 1986.
2. BOMALASKI, J.S. & PHAIR, J.P. Alcohol, immunosuppression, and the lung. *Arch. intern. Med.*, 142: 2073-4, 1982.
3. CARON-RUFFINO, M. & RUFFINO-NETTO, A. Associação entre alcoolismo e tuberculose pulmonar. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 13: 183-94, 1979.

4. COLOMBO, A.; FORJAZ, M.H.H.; FISCHMAN, O.; SALOMÃO, R.; CALVO MORALES, B.; LONGO, J.C. Epidemiological study of paracoccidioidomycosis infection in São Paulo. In: International Congress for Infectious Diseases, Rio de Janeiro, 1988. *Abstract book*. Rio de Janeiro, 1988. p. 86.
5. DANIEL, W.W. *Applied nonparametric statistics*. Boston, Houghton Mifflin Company, 1978.
6. DESAI, I.D.; TAVARES, M.L.G.; OLIVEIRA, B.S.D.; DOUGLAS, A.; DUARTE, F.A.M.; DUTRA DE OLIVEIRA, J.E. Food habits and nutritional status of agricultural migrant workers in Southern Brazil. *Amer. J. clin. Nutr.*, 33: 702-14, 1980.
7. DIXON, W.J. & MASSEY Jr., F.J. *Introduction to statistical analysis*. 3ª ed. Tokyo, Mc-Graw-Hill Kogakusha Ltd., 1969.
8. D'SILVA, H.; BURKE Jr., J.F.; CHO, S.Y. Disseminated aspergillosis in a presumably immunocompetent host. *J. Amer. med. Ass.*, 248: 1495-7, 1982.
9. FORATTINI, O.P. *Epidemiologia geral*. São Paulo, Ed. Edgar Blücher/Ed. USP, 1976.
10. FRANCO, M. Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. *J. med. Vet. Mycol.*, 25: 5-18, 1987.
11. FRANCO, M.; MONTENEGRO, M.R.; MENDES, R.P.; MARQUES, S.A.; DILLON, N.L.; MOTA, N.G.S. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 20: 129-32, 1987.
12. FRIEDMAN, L.N.; SULLIVAN, G.M.; BEVILAQUA, R.P.; LOSCOS, R. Tuberculosis screening in alcoholics and drug addicts. *Amer. Rev. respir. Dis.*, 136: 1188-92, 1987.
13. GOLDANI, L.Z.; VANNUCCHI, H.; ZUCOLOTO, S.; MARTINEZ, R. Experimental paracoccidioidomycosis in ethyl alcohol-fed rats. *Braz. J. med. Biol. Res.*, 24: 901-8, 1991.
14. JOHNSON, R.D. & WILLIAMS, R. Immune responses in alcoholic liver disease. *Alcohol clin. exp. Res.*, 10: 471-86, 1986.
15. JORGE, M.R. O diagnóstico do alcoolismo: entrevistas estruturadas, questionários e exames de laboratório. In: Ramos, S. de P. & Bertolote, J.M. *Alcoolismo hoje*. 2ª ed. Porto Alegre, Ed. Artes Médicas, 1990. p. 63-74.
16. LYNCH, P.J.; VOORHEES, J.J.; HARRELL, E.R. Systemic sporotrichosis. *Ann. intern. Med.*, 73: 23-30, 1970.
17. MACGREGOR, R.R. Alcohol and immune defense. *J. Amer. med. Ass.*, 256: 1474-9, 1986.
18. MASUR, J. & JORGE, M.R. Dados relacionados a bebidas alcoólicas e alcoolismo no Brasil: uma revisão. *Rev. Ass. bras. Psiq.*, 8: 157-65, 1986.
19. MIYAKAWA, H.; BARAONA, B.; CHANG, J.C.; LESSER, M.D.; LIEBER, C.S. Oxidation of ethanol to acetaldehyde by bronchopulmonary washings: role of bacteria. *Alcohol clin. exp. Res.*, 10: 517-20, 1986.
20. PERSON, J. & MAGNUSSON, P.-H. Comparison between different methods of detecting patients with excessive consumption of alcohol. *Acta med. scand.*, 223: 101-9, 1988.
21. PINCUS, M.R.; SILVA-HUTNER, M.; REBATA, G.; BRANWOOD, A.W. Disseminated cryptococcosis in an asymptomatic alcoholic man. *Arch. intern. Med.*, 141: 796-7, 1981.
22. ZUARDI, A.W.; CORREA, A.J.; CACERES-VERA, P.E.F.; DEL LAMA, J.; FERRAZ, C.A. Valor do questionário "CAGE" na detecção precoce dos pacientes com risco para o desenvolvimento de síndrome de abstinência do álcool, num hospital geral. *Rev. Ass. bras. Psiq.*, 9: 157-60, 1987.

Recebido para publicação em 28/1/1991  
 Reapresentado em 2/1/1992  
 Aprovado para publicação em 6/1/1992