

ANDRÉ NATHAN COSTA

# Análise clínica, tomográfica, funcional e da qualidade de vida em pacientes com paracoccidiodomicose crônica inativa

---

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa Pneumologia  
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro  
de Carvalho

São Paulo

2012

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Costa, André Nathan

Análise clínica, tomográfica, funcional e da qualidade de vida em pacientes com paracoccidiodomicose crônica inativa / André Nathan Costa. -- São Paulo, 2012.

Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.

Orientador: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho.

Descritores: 1.Paracoccidiodomicose 2.Espirometria 3.Tomografia  
computadorizada por raios X 4.Qualidade de vida 5.Tolerância ao exercício

USP/FM/DBD-126/12

# **Dedicatória**

*À Susi, que com seu sorriso incondicional ilumina cada momento  
da minha vida.*

# **Agradecimientos**

Ao orientador, amigo e exemplo, Prof.Dr. Carlos Carvalho. Ídolo e modelo de qualquer aluno que sentou nos bancos da FMUSP ou nas cadeiras da Pneumologia. Obrigado por me ensinar a preocupação incansável com os pacientes, e a igual determinação e entusiasmo pelo ensino.

Ao Dr Ronaldo Kairalla, com seu extraordinário conhecimento e senso crítico, por compartilhar comigo seu dom de pneumologista. Pela oportunidade de trabalharmos juntos no HC e Hospital Sírio Libanês, pela chance de dividirmos pacientes e preocupações, mas também conquistas e alegrias.

Ao prof. Carlos Corbett, amigo e tutor, companheiro de jornadas amazônicas inesquecíveis e de aventuras étlicas incomparáveis. A ele devo o gosto pelo ambiente acadêmico e os primeiros passos em direção à ciência, além da importância da consciência social do exercício da medicina.

Aos professores Mário Terra e Rogério de Souza pelo trabalho realizado junto à pós -graduação da Pneumologia.

Aos colegas da Pneumologia, aos companheiros do Grupo de Interstício, e em especial aos amigos Bruno e Olívia por esses anos de profícuo trabalho conjunto. Ao Dr. João Marcos e Dr. Andre Albuquerque e a todo grupo da Função Pulmonar (Fabiane, Milena, Vanessa), sem os quais esse trabalho seria impossível.

À Dra. Tereza, que além de ensinar a cuidar dos pacientes me ajudou curando minha apneia do sono.

À equipe do Ambulatório de Micoses, profa Shikanai, Adriana Kono e Gil Benard, que me acolheram tão bem e deram substrato para realização desse projeto.

À família da UTI AC Camargo, grupo de profissionais de qualidade técnica inquestionável, e de caráter e honestidade singulares.

Aos colegas de trabalho do Sírio Libanês, Andre Apanavicius e Rafael Musolino, companheiros da equipe de Pneumologia, sempre ao lado nos momentos mais indispensáveis e sempre prontos pra ajudar quando preciso.

Aos colegas Caio Julio, Lucio Santos e Pedro Medeiros, com quem aprendi muito sobre a medicina e mais ainda sobre a vida.

Aos amigos de panela, com quem dividi e ainda divido alguns dos momentos mais fantásticos da minha vida, e que me acompanharam na formação de médico e pessoa. Digo, Tio, Carol, Mari, Maria Carol, Lucky, Ivan. Orgulho e saudade do tempo que repartimos juntos nossos dias e noites, aprendizados e angústias, plantões e acampamentos.

Aos sócios dos bares, na verdade muito mais amigos que sócios, que permitiram que eu fizesse uma das coisas mais divertidas que se possa imaginar: ser dono de um bar. Ao Jani, amigo e companheiro fiel nas corridas e bicicletas, copos, mesas de bar e conversas fiadas.

Aos amigos de São José, que incrivelmente estão juntos até hoje, apesar da distância do ginásio. Masca, Analu, Sola e Déia, amo vocês.

Aos meus pais, Ana Maria e Armando, que me deram os bens mais importantes na formação de uma pessoa, o amor e a educação.

Minha mãe, exemplo de amor incondicional e colo seguro em qualquer momento da minha vida, se virando em muitas pra que nunca me faltasse esteio pra superar as adversidades.

Meu pai, que me ensinou que ser íntegro e autêntico deve ser característica irrevogável no caráter de um homem.

À Déia, irmã sempre presente, melhor amiga, exemplo de força e determinação. Eu não seria metade do que sou hoje sem sua presença constante do meu lado. Obrigado.

Aos meus sogros, Evaristo e Rosa, sempre prontos pra ajudar, que me acolheram de braços e sorrisos abertos em sua família.

À Susi, companheira incondicional, fonte de alegria e entusiasmo, dona de uma bondade e felicidade contagiantes, que me ensinou que ser feliz é muito mais fácil do que eu imaginava. Te amo.

À Maria, pois depois de sua vinda descobri um novo significado para o amor. Por ela me esforço diariamente para ser uma pessoa melhor. E ao pequeno Francisco, ainda por vir, mas já me enchendo de orgulho.

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Histórico	2
1.2 O fungo	3
1.3 Epidemiologia	4
1.4 Ecologia	6
1.5 Imunopatogenia	8
1.5.1 Imunopatogenia das alterações fibróticas pulmonares	9
1.6 Diagnóstico	10
1.7 Formas clínicas	12
1.7.1 Paracoccidioidomicose infecção	12
1.7.2 Paracoccidioidomicose forma juvenil	12
1.7.3 Paracoccidioidomicose forma crônica	13
1.8 As lesões pulmonares na forma crônica da paracoccidioidomicose e suas repercussões tardias	14
2. OBJETIVOS	18
3. MÉTODOS	20
3.1 Seleção dos pacientes	21
3.1.1 Critérios de Inclusão	21
3.1.2 Critérios de Exclusão	22
3.2 Delineamento do estudo	22
3.3 Avaliações realizadas	23

3.3.1 Tomografia de tórax alta resolução	23
3.3.2 Prova de função pulmonar	24
3.3.3 Teste de caminhada de seis minutos	24
3.3.4 Teste de exercício cardiopulmonar	25
3.3.5 Questionários de dispnéia e qualidade de vida relacionada à saúde	26
3.4 Análise Estatística	27
4. RESULTADOS	28
4.1 Casuística e características clínico-demográficas	29
4.2 Tomografia de tórax alta resolução	32
4.2.1 Padrões das Tomografias de tórax em alta resolução	37
4.3 Avaliações funcionais	40
4.3.1 Prova de função pulmonar	40
4.3.2 Teste de caminhada de seis minutos	44
4.3.3 Teste de exercício cardiopulmonar	44
4.4 Avaliação da qualidade de vida e do índice de dispneia	47
4.5 Correlações das variáveis avaliadas com a sorologia inicial	49
4.6 Comparação entre dois grupos A e B divididos quanto a gravidade medida pela dessaturação ao TC6M	49
5. DISCUSSÃO	57
6. CONCLUSÃO	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
8. APÊNDICES	79

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AT	limiar anaeróbico
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BD	broncodilatador
BPM	batimentos por minuto
Btps	<i>Body Temperature Pressure Saturated</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
CI	capacidade inspiratória
CIE	contraimunoelctroforese
CO <sub>2</sub>	dióxido de carbono
CPT	capacidade pulmonar total
CVF	capacidade vital forçada
DLCO	difusão de monóxido de carbono
DP	desvio padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
ed.	edição
ELISA	ensaio imunoenzimático
et al	e outros
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FR	freqüência respiratória
GM-CSF	fator de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos
IB	imunoblot
ID	imunodifusão dupla
IFI	imunofluorescência indireta
IL	interleucina
INF- $\gamma$	interferon gama
IQ	interquartil

MRC	medical research council
O <sub>2</sub>	oxigênio
Pb	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Pbmicose	Paracoccidioidomicose
PCM	Paracoccidioidomicose
PCR	reação em cadeia de polimerase
PFP	prova de função pulmonar
RER	taxa de troca gasosa
SpO <sub>2</sub>	saturação periférica de oxigênio
TC6M	teste de caminhada de seis minutos
TCAR	tomografia computadorizada de alta resolução
TECP	teste de exercício cardiopulmonar
TGF-β	fator de transformação do crescimento beta
TNF-α	fator de necrose tumoral alfa
USP	Universidade de São Paulo
VCO <sub>2</sub>	produção de dióxido de carbono (VCO <sub>2</sub> )
Vd/Vt	relação espaço morto/volume corrente
VE	ventilação minuto (VE, L/min)
VE/VCO <sub>2</sub>	equivalente ventilatório para o CO <sub>2</sub>
VE/VO <sub>2</sub>	equivalente ventilatório para o O <sub>2</sub>
VEF <sub>1</sub>	volume expirado ao final do primeiro segundo
VO <sub>2</sub>	consumo de oxigênio
VO <sub>2</sub> max	consumo máximo de oxigênio
VR	volume residual
VVM	ventilação voluntária máxima

## LISTA DE SÍMBOLOS

KDa	quilodalton
L	litros
L	litros
L/min	litros por minuto
L/s	litros por segundo
m	metros
Mb	megabase
min	minutos
mL	mililitros
mL/kg/min	mililitros por quilo por minuto
mL/mmHg	mililitro por milímetro de mercúrio
mmHg	milímetros de mercúrio
S	segundos
UI	unidade internacional
W	watts
$\mu\text{m}$	micrometro
<	menor que
>	maior que
$\leq$	menor ou igual que
$\geq$	maior ou igual que
$\pm$	mais ou menos

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Dados clínico - demográficos dos 50 pacientes avaliados
- Tabela 2 - Resultados da tomografia de tórax de alta resolução
- Tabela 3 - Distribuição dos achados principais da tomografia de tórax
- Tabela 4 - Quantificação do enfisema quanto ao grau de extensão
- Tabela 5 - Resultados das análises dos volumes, fluxos e capacidades pulmonares, difusão e ventilação voluntária máxima dos pacientes avaliados
- Tabela 6 - Resultados dos volumes e fluxos pulmonares, após uso de broncodilatador (BD)
- Tabela 7 - Resultados do teste de caminhada de seis minutos
- Tabela 8 - Resultados do teste de exercício cardiopulmonar I
- Tabela 9 - Resultados do teste de exercício cardiopulmonar II
- Tabela 10 - Pontuação no Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória
- Tabela 11 - Resultados do Questionário do Medical Research Council
- Tabela 12 - Dados clínico - demográficos dos dois grupos (A x B)
- Tabela 13 - Resultados das comparações dos volumes, fluxos e capacidades pulmonares e ventilação voluntária máxima nos dois grupos de pacientes
- Tabela 14 - Comparação do teste de caminhada de seis minutos entre os dois grupos A e B

Tabela 15 – Comparação das variáveis ventilatórias entre os dois grupos  
A e B

Tabela 16 - Pontuação no Questionário do Hospital Saint George na Doença  
Respiratória nos grupos A e B

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Dados relacionados às medicações antifúngicas utilizadas pelos 50 pacientes

Figura 2: TCAR ao nível dos lobos superiores mostrando espessamento septal e reticulado de distribuição periférica

Figura 3: TCAR ao nível dos lobos superiores evidenciando distorção da arquitetura

Figura 4: TCAR ao nível dos lobos inferiores demonstrando bandas parenquimatosas

Figura 5: TCAR ao nível dos lobos inferiores exemplificando nódulo em lobo inferior esquerdo, e foco de vidro fosco no lobo inferior direito

Figura 6: TCAR ao nível dos lobos superiores evidenciando enfisema centrolobular e parasseptal

Figura 7: TCAR ao nível dos lobos inferiores com áreas de espessamento do interstício peribroncovascular

Figura 8: TCAR em expiração com padrão em mosaico, evidenciando áreas de aprisionamento aéreo em lobos inferiores

Figura 9: Valores de  $VO_2$  (mL/kg/min) mostrando relação positiva com a distância, em metros, do teste de caminhada de seis minuto

Figura 10 – Holter de oximetria de paciente com intensa dessaturação no TC6M, ilustrada através do gráfico de  $SpO_2$  pelo tempo do teste

Figura 11 – Comparação entre o número de alterações tomográficas nos grupos A e B

Figura 12 – Comparação entre a incidência de alterações fibróticas nos grupos A e B

Figura 13 – Comparação entre o grau de enfisema nos grupos A e B

## RESUMO

Costa AN. *Análise clínica, tomográfica, funcional e da qualidade de vida em pacientes com Paracoccidioidomicose crônica inativa* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

**INTRODUÇÃO:** Micose sistêmica mais importante da América do Sul e do Brasil, a Paracoccidioidomicose acomete difusamente os pulmões no seu principal modo de apresentação, a forma crônica. Os pacientes podem apresentar anormalidades respiratórias com repercussão clínica e na qualidade de vida relacionada à saúde mesmo após tratamento antifúngico adequado. Não há, todavia, estudos que avaliem as alterações pulmonares radiológicas e funcionais e sua real incidência e repercussão clínica e na qualidade de vida desses pacientes após o tratamento. **MÉTODOS:** Análise transversal de 50 pacientes através de tomografia computadorizada de tórax, prova de função pulmonar completa, teste cardiopulmonar de esforço, teste de caminhada de seis minutos (TC6M) e questionário de qualidade de vida relacionada à saúde e de índice de dispneia. Todos tiveram diagnóstico da forma crônica da paracoccidioidomicose e foram avaliados quando atingiram critérios de inatividade de doença. **RESULTADOS:** Os pacientes apresentaram anormalidades tomográficas em 98% dos casos, sendo distorção da arquitetura (90%), reticulado (88%), enfisema centrolobular e parasseptal (84%) e bandas parenquimatosas (74%) as mais frequentes. Os achados foram principalmente difusos, e foi predominante a combinação das localizações central e periférica (80%). Do ponto de vista funcional, apresentaram, em média, distúrbio obstrutivo leve sem resposta ao broncodilatador, com redução leve da difusão do CO. Ao teste de esforço cardiopulmonar, atingiram média de  $VO_2$  máx dentro da normalidade, e à caminhada de seis minutos atingiram distância média dentro da normalidade. O questionário de qualidade de vida relacionado à saúde mostrou um impacto baixo na qualidade de vida, e o índice de dispneia

mostrou alteração leve (MRC 1). Quando divididos em dois grupos em relação à dessaturação no TC6M, o grupo mais grave apresentou valor de CIE inicial mais alto e mais enfisema na TCAR, porém não houve diferença na exposição tabágica, no número de alterações tomográficas cicatriciais encontradas, na capacidade aeróbica medida pelo TCPE e TC6M e tampouco no questionário de qualidade de vida relacionada à saúde ou índice de dispneia. **CONCLUSÃO:** Na forma crônica da paracoccidioidomicose, após tratamento antifúngico e atingidos critérios de inatividade de doença, os pacientes apresentam anormalidades tomográficas persistentes e disseminadas, porém sem determinar um comprometimento grave na função pulmonar, capacidade aeróbica ou qualidade de vida relacionada à saúde. Todavia, uma parcela da população tem acometimento funcional mais grave, com maior alteração da troca gasosa levando a maior dessaturação ao exercício. Ao ser estudado distintamente, esse grupo de indivíduos não se diferencia do restante em termos de exposição tabágica, capacidade aeróbica, impacto na qualidade de vida relacionada à saúde e índice de dispneia ou número de alterações radiológicas intersticiais cicatriciais encontradas na tomografia computadorizada de tórax, porém apresenta sorologia inicial (CIE) mais alta e enfisema mais proeminente na TCAR.

**Descritores:** Paracoccidioidomicose, espirometria, tomografia computadorizada por raios x, qualidade de vida, tolerância ao exercício

## ABSTRACT

Costa AN. *Clinical, tomographic, functional and health related quality of life evaluation in inactive chronic Paracoccidioidomycosis* [thesis].

**BACKGROUND:** Paracoccidioidomycosis (PCM), the most important systemic mycosis in Latin America and Brazil, can diffusely affect the lungs in its main form of presentation, the chronic form. Even after adequate antifungal therapy, the patients may present residual respiratory abnormalities with potential clinical, functional and health-related quality of life impairment, due to fungus-induced lung fibrosis. **METHODS:** Cross-sectional analysis of 50 consecutive inactive chronic Paracoccidioidomycosis patients, through high resolution computed tomography (HRCT) reviewed by a chest radiologist and a pulmonologist, pulmonary function tests with diffusion capacity, ergoespirometry, six minute walk test (6MWT) and health-related quality of life questionnaire. All patients had achieved inactivity criteria when evaluation was performed. **RESULTS:** Radiological abnormalities were present in 98% of the cases, and the most frequent were architectural distortion (90%), reticulate and septum thickening (88%), centrilobular and paraseptal emphysema (84%) and parenchymal bands (74%). The findings were mainly diffuse, and predominantly with a combination of central and peripheral locations (80%). From the functional standpoint the patients presented, in average, a mild obstructive disorder without bronchodilator response, associated to a mild reduction in diffusion capacity. The ergoespirometry demonstrated a mean  $VO_2$  máx in the range of normality, and the patients achieved a mean normal distance in the 6MWT. The Saint-George Respiratory Questionnaire evaluation showed a low total impairment in health-related quality of life and the MRC questionnaire a low dyspnea index. When split in two groups in terms of exercise desaturation in the 6MWT, the more severely impaired group presented a higher initial serology (CIE) and more severe emphysema graded by HRCT, but there was no difference between the two groups in regards to interstitial fibrotic

tomographic abnormalities, tobacco exposure, exercise capacity measured by ergoespirometry and 6MWT, nor in the health related quality of life and dyspnae index. **CONCLUSIONS:** In the chronic form of Paracoccidioidomycosis, after antifungal treatment, the patients show persistent and disseminated radiological abnormalities, but these findings appear to determine a short impairment in pulmonary function and low impact in aerobic capacity and health-related quality of life. However, in a minor subset of individuals the functional impairment can be severe. When this group is distinctly studied, the individuals present no difference in tobacco exposure, interstitial fibrotic radiological findings, exercise capacity nor health related quality of life and dyspnae index when compared to less severely afflicted patients, but do so in terms of higher initial serology (CIE) and severity of emphysema quantification by HRCT.

**Keywords:** Paracoccidioidomycosis, spirometry, x-ray computed tomography, quality of life, exercise tolerance