

## A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PARA O TRATAMENTO EFICAZ DAS DOENÇAS PULMONARES CAUSADAS POR FUNGOS

**MICHELE CRISTIANE RIBEIRO**

### **RESUMO**

Doenças fúngicas são infecções causadas por fungos. Essas patologias podem comprometer diversos sistemas do organismo e, por essa razão, apresentar um quadro clínico variado, dificultando o diagnóstico.

Não é fácil diagnosticar doenças fúngicas. Normalmente, nada pode ser feito para prevenir.

Os agentes considerados patogênicos apresentam como característica a capacidade de invadir os tecidos de hospedeiros normais; porém, os oportunistas são causadores de doenças em indivíduos imunocomprometidos. As formas de contágio variam de acordo com o tipo de fungo específico.

É muito importante conhecer as formas radiológicas que estas doenças podem apresentar já que, muitas vezes, estas imagens se confundem com aquelas presentes em outras infecções causadas por bactérias, até mesmo com alguns males não infecciosos. O tratamento deverá ser realizado de acordo com a doença.

**Palavras-chaves:** Formas radiológicas. Diagnóstico. Imunocomprometidos. Tratamento. Doenças fúngicas. Organismo.

### **INTRODUÇÃO**

Existem em nosso planeta aproximadamente 200 mil espécies de fungos, a grande maioria incapaz de causar infecção em humanos por falta de adaptação ao organismo dos mamíferos. A temperatura interna, próxima a 37°C, é um eficiente mecanismo de defesa que nos protege da infecção por fungos não-termotolerantes. Entretanto, cerca de 200 espécies fúngicas conseguiram evolutivamente adaptar-se e sobreviver no ambiente hostil de nosso organismo sobrepunhando diversos mecanismos de defesa, como fagocitose, sistema do complemento, imunidade celular e humoral, etc.

As infecções fúngicas sistêmicas são basicamente quatro: histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose e paracoccidioidomicose. São causadas por fungos patogênicos

primários, que apresentam dimorfismo térmico, ou seja, na natureza se apresentam na forma de hifas, mas quando invadem o organismo humano adquirem a forma de levedura. Na maioria das vezes, são doenças pulmonares, com porta de entrada pelas vias aéreas, porém qualquer órgão/tecido pode ser afetado. Importante ressaltar que essas doenças apresentam distribuições geográficas características, sendo causas de endemias.

Neste artigo citarei duas das infecções fúngicas sistêmicas, a histoplasmose e a blastomicose. E o quanto é importante conhecer as formas radiológicas que estas doenças podem apresentar já que, muitas vezes, estas imagens se confundem com aquelas presentes em outras infecções causadas por bactérias, até mesmo com alguns males não infecciosos. Enfim, conseguindo ter o diagnóstico correto para o tratamento adequado de cada doença.

## 1. DOENÇAS FÚNGICAS

### 1.1. Princípios gerais para diagnóstico

- Muitos dos fungos que provocam estas doenças são "oportunistas" e são patogênicos, a menos que atinjam um hospedeiro comprometido.
- As doenças por fungos que ocorrem como infecções primárias apresentam uma distribuição geográfica típica. Ex: paracoccidiodomicose na América do Sul.
- A principal característica de todas as micoses sistêmicas é sua evolução crônica. Os sintomas raramente são intensos, mas febre, calafrios, sudorese noturna, anorexia, □ peso, mal-estar e depressão podem ocorrer.
- Quando um fungo se dissemina a partir da lesão primária no pulmão, as manifestações podem ser características. Ex: criptococose: meningite; histoplasmose disseminada: doença hepática, blastomicose: lesão cutânea.
- Existem testes de hipersensibilidade cutânea tardia e sorológicos para apenas 3 ou 4 destas infecções. Mesmo nestas, os testes podem se tornar positivos tão tardiamente (coccidiodomicose) ou de forma tão infrequente (blastomicose), que não têm valor Dx agudamente.
- O Dx é confirmado pelo isolamento do agente causal no escarro, MO, urina, sangue, LCR ou a partir de biópsia de linfonodo, fígado ou pulmão. As infecções por fungos podem ser Dx histologicamente com alto grau de confiabilidade.

### 1.2. Princípios gerais de tratamento

O **cetoconazol**, derivado imidazólico, com ampla atividade antifúngica. No entanto pode ser bloqueada a síntese de **testosterona e de cortisol**; pode ocorrer hepatotoxicidade intensa. **A droga não é absorvida na ausência de acidez gástrica.**

**Flucitosina**: seu uso está limitado a criptococose, candidíase e cromomicose. **É o agente único apenas na cromomicose.** Na criptococose, a flucitosina administrada com anfotericina B obtém êxito em 85% dos pacientes (exceto na AIDS).

**Fluconazol**, um triazólico que é quase completamente absorvido a partir do trato GI. Esta droga tem sido usada para criptococose em HIVs. Ao contrário de cetoconazol, o fluconazol não inibe a síntese de testosterona e cortisol.

A **anfotericina B**, um ATB fungicida e fungistático, é usado em muitas micoses sistêmicas. A anfotericina B reverteu o prognóstico de muitas infecções por fungos. A injeção intratecal pode ser indicada na meningite, mas são necessários cuidados extremos.

## 2. DOENÇAS PULMONARES CAUSADAS POR FUNGOS

### 2.1. HISTOPLASMOSE

A histoplasmose é uma infecção fúngica caracterizada por determinar variadas manifestações no hospedeiro, desde infecção assintomática até doença disseminada com êxito letal. A infecção, quase sempre, é produzida pela inalação da fase filamentosa do fungo, que então penetra até o alvéolo pulmonar, invadindo, posteriormente, os linfonodos hilo-mediastinais e, finalmente, disseminando-se pela corrente sanguínea. Essa fungemia é assintomática e permite que o agente parasite todos os tecidos do sistema monocítico-histiocitário, tais como pulmões, fígado, baço, linfonodos e estruturas linfáticas do tubo digestivo. A partir daí, a resposta tissular do hospedeiro contra a infecção vai determinar a extensão da doença. A histoplasmose pode ser dividida nas seguintes formas clínicas:

- 1) histoplasmose no hospedeiro normal, dividida em primo-infecção assintomática e infecção pulmonar aguda;
- 2) histoplasmose em pacientes com DPOC, dividida em histoplasmose pulmonar crônica cavitária;
- 3) histoplasmose no hospedeiro imunocomprometido, dividida em histoplasmose disseminada aguda, histoplasmose sub-aguda e histoplasmose crônica; e
- 4) doença mediada imunologicamente.

**Primo-infecção assintomática:** representa a maior parte das infecções primárias. É reconhecida pela viragem da prova cutânea com histoplasmina, de negativa para positiva. Não determina alterações clínicas no hospedeiro.

**Infecção pulmonar aguda:** corresponde à primo-infecção sintomática. Apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, desde casos que simulam uma gripe até pneumopatias agudas graves, com insuficiência respiratória. A tosse é o sintoma mais freqüente, observado na quase totalidade dos casos. Febre com duração maior que uma semana, astenia, anorexia, dor torácica, cefaléia e mialgias fazem parte do quadro clínico. Radiologicamente, observam-se infiltrados intersticiais pulmonares difusos, uni ou bilaterais, geralmente para-hilares, podendo também se encontrar nódulos, únicos ou múltiplos, disseminados em ambos os pulmões com adenomegalia hilar e/ou

mediastinal. Após duas a três semanas de infecção, podem ocorrer manifestações de hiperergias, em consequência da hipersensibilidade do hospedeiro, tais como eritema nodoso, conjuntivite, pleurisia, derrame pericárdico e artrite. Essa forma clínica é auto-limitada e a evolução das lesões ocorre de 1 até 3 meses, deixando como seqüelas calcificações pulmonares e extra-pulmonares. Apesar da rara ocorrência, a primoinfecção sintomática em pacientes graves não evolui, dando origem a formas disseminadas agudas.

**Histoplasmose pulmonar crônica cavitária:** essa forma clínica é idêntica à tuberculose avançada do adulto. Comumente, observa-se mais em homens acima de 50 anos, com antecedentes de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). No início da evolução, as principais manifestações são tosse, expectoração mucopurulenta, dor torácica, dispnéia de esforço, febre baixa, astenia, anorexia e perda ponderal. O exame físico mostra as alterações próprias do enfisema pulmonar, podendo haver caso.

**Histoplasmose disseminada aguda:** observa-se essa forma na primeira infância, em algumas zonas endêmicas e em pacientes com grave comprometimento da imunidade celular, especialmente naqueles acometidos por leucose, linfomas e SIDA. Clinicamente predominam as manifestações gerais de um processo infeccioso grave: febre elevada, perda ponderal, astenia, diarréia, vômitos, hepatoesplenomegalia, adenomegalias generalizadas e lesões cutâneas, com meningoencefalite em 20% dos casos. Em crianças e pacientes com SIDA, pode ocorrer coagulação intra-vascular disseminada. A evolução para morte ocorre na totalidade dos casos, em um período de dois a seis meses.

**Histoplasmose disseminada sub-aguda:** semelhante à forma aguda, só se diferenciando por sua evolução mais prolongada e deterioração mais lenta do estado geral.

**Histoplasmose disseminada crônica:** ocorre mais freqüentemente em maiores de 40 anos de idade, tendo um predomínio nítido no sexo masculino, com relação homem/mulher de 12:1. Geralmente os pacientes mostram deficiências imunes leves, produzidas por diversos fatores, associados ou não, como idade avançada, alcoolismo crônico, diabetes, tumores sólidos, corticoterapia e linfomas. Os achados mais importantes são astenia, perda de peso e presença de lesões cutâneas e/ou mucosas. As lesões mucosas se observam em cerca de 90% dos casos, são polimorfas, ulceradas ou úlcero-vegetantes e se situam na língua, na mucosa oral, na faringe, no septo-nasal e na laringe. As lesões cutâneas são menos freqüentes que as mucosas, aparecendo em 10% dos casos. Apresentam-se como úlceras de bordas nítidas, profundas, com fundo granuloso e pápulas acneiformes, com ápice ulcerado, pustuloso ou nodoso. Doença mediada imunologicamente: compreende o histoplasmoma, a fibrose mediastinal e a síndrome ocular vinculada à histoplasmose. Representa uma resposta de hipersensibilidade do indivíduo à infecção, ligada à resposta imunológica do hospedeiro.

### **Aspectos Epidemiológicos**

**Agente etiológico** - *Histoplasma capsulatum*, fungo dimórfico que existe no solo, em fase micelial, mas se converte em fase leveduriforme na temperatura corpórea do homem (37°C).

**Reservatório e fonte de infecção** - *Histoplasma capsulatum* cresce bem nos solos ricos em substâncias orgânicas, com Ph ácido e, especialmente, onde há dejeções de aves de criação, morcegos ou pássaros agregados. O *H. capsulatum* causa infecções naturais em várias espécies animais, sendo mais freqüente nos cães e morcegos. Esses últimos podem ter lesões intestinais, excretando fungos nas fezes e, por terem hábito de agregação, transmitem a infecção à colônia. Com seu deslocamento, podem gerar a aparição de novos focos.

**Modo de transmissão** - A proliferação dos microorganismos no solo gera microconídeos e macroconídeos tuberculados; a infecção é adquirida pela inalação do fungo, levados para o ar. A histoplasmose não é transmitida de pessoa a pessoa, como também não existe contágio direto dos animais para o homem.

**Período de incubação** - É variável, mas geralmente é de 1 a 3 semanas.

### Diagnóstico radiológico



Caso 1



Caso 2



Caso 3

### Diagnóstico Laboratorial

**Diagnóstico** - É clínico-epidemiológico e laboratorial. A cultura é o método definitivo do diagnóstico. O fungo cresce em meio micológico padrão, geralmente requerendo de 2 a 6 semanas. Aspirado de medula óssea, sangue, escarro e material de lesões podem ser cultivados. A análise histopatológica detecta o *H.capsulatum*, principalmente nas colorações com PAS e Grocott. As reações sorológicas empregadas para a determinação de anticorpos específicos são a imunodifusão em gel, a contra-imuno-eletroforese e a fixação de complemento. A detecção do antígeno polissacarídeo do *H. capsulatum* na urina ou soro por radioimunoensaio é um método rápido e sensível para o diagnóstico da histoplasmose disseminada, em pacientes imunocomprometidos, incluindo os pacientes com HIV.

**Diagnóstico diferencial** - As primo-infecções sintomáticas devem ser diferenciadas de outras pneumopatias agudas; as formas pulmonares crônicas, da tuberculose e da aspergilose. As formas disseminadas agudas, da tuberculose miliar, leucoses e linfomas; as manifestações cutâneo-mucosas das formas disseminadas crônicas simulam os epiteliomas, a leishmaniose tegumentar, a sífilis terciária, as leucoplasias e o líquen plano.

**Tratamento** - As primo-infecções sintomáticas só se tratam com medidas de suporte ventilatório nos casos mais graves, já que envolvem espontaneamente. O tratamento específico só é indicado em pacientes imunocomprometidos para se evitar a progressão da doença. Nesses casos, aplica-se uma série curta de anfotericina B, até completar dose total de 500mg, ou cetoconazol, em dose de 400mg/dia, por 6 meses, ou itraconazol 100mg/dia, por igual período. Nas formas pulmonares crônicas ou disseminadas crônicas, pode-se indicar derivados imidazólicos, com dose diária em prazo iguais aos citados anteriormente. Mediante falha terapêutica com esses derivados, ou em casos associados à tuberculose ativa, usa-se a anfotericina B, na dose de 0,7 a 0,8mg/kg, chegando à dose total/ dia de 35mg/kg. Nas formas disseminadas agudas, está indicado o itraconazol, na dose de 200 a 400mg/dia, por 12 meses, ou anfotericina B, com dose total de 40mg/kg. Nos casos associados à SIDA, é aconselhável profilaxia secundária com 100mg/dia de itraconazol, durante um ano.

**Características epidemiológicas** - Os focos de infecção são comuns em amplas áreas geográficas, havendo casos autóctones em mais de 60 países. A enfermidade clínica é muito pouco freqüente e a forma progressiva grave é rara; entretanto, em áreas onde a infecção é prevalente, a hipersensibilidade à histoplasmina indica infecção prévia que pode chegar, às vezes, a 80% da população. Essa prevalência aumenta da infância até os 15 anos de idade, não existindo diferença entre os sexos. Já se detectou surtos em famílias, estudantes e trabalhadores, residentes em áreas endêmicas que foram expostos a excrementos de aves ou terra contaminada, recentemente removida. Ocorre, na América do Sul, na bacia do Rio da Prata e na Serra do Mar.

### **Medidas de Controle**

Não há, até o momento, uma vacina para uso humano. Deve-se evitar exposição desnecessária a fontes de infecção, no entanto, quando isto não for possível, é indicado o uso de máscaras protetoras e solução de formol a 3%, por ocasião de atividades de arar a terra. Impedir a exposição de indivíduos imunocomprometidos.

### **3. BLASTOMICOSE**

A blastomicose (blastomicose norte-americana, doença de Gilchrist) é uma infecção causada pelo fungo *Blastomyces dermatitidis* que é dimórfico e cresce em tecidos de mamíferos na forma de célula em brotamento. . A blastomicose é basicamente uma infecção pulmonar, mas, algumas vezes, ela dissemina-se através da corrente sanguínea. Os esporos do *Blastomyces* provavelmente penetram no organismo através do trato respiratório, quando eles são inalados. Desconhece-se a origem dos esporos no ambiente, mas uma epidemia foi relacionada a tocas de castor. A maioria das infecções ocorre nos Estados Unidos, sobretudo no sudeste e no vale do rio Mississipi. Também têm havido infecções em áreas muito dispersas da África. Geralmente são afetados homens com 20 a 40 anos de idade. A doença é rara em indivíduos com AIDS.

#### **Sintomas e Diagnóstico**

A blastomicose pulmonar começa gradualmente com uma febre, calafrios e sudorese profusa. O indivíduo pode apresentar tosse produtiva ou não, dor torácica e dificuldade respiratória. Apesar da infecção pulmonar normalmente piorar lentamente, algumas vezes ela melhora sem tratamento. A forma disseminada de blastomicose pode afetar muitas áreas do corpo. Uma infecção cutânea pode iniciar como pequenas proeminências (pápulas) que podem conter pus (papulopústulas). As pápulas e as papulopústulas duram pouco tempo e disseminam-se lentamente. A seguir, surgem na pele pequenas placas elevadas e verrucosas circundadas por abscessos diminutos e indolores (alguns possuem o tamanho de uma ponta de alfinete). Os ossos podem apresentar tumefações dolorosas. Nos homens, pode ocorrer um aumento doloroso do epidídimo (uma estrutura em forma de cordão aderida aos testículos) ou um profundo mal-estar devido a uma prostatite (infecção da próstata). O médico pode estabelecer o diagnóstico através do exame microscópico de uma amostra de escarro ou de tecido infectado (p.ex., pele). Quando são observados fungos, pode ser realizada uma cultura da amostra e o exame laboratorial para confirmar o diagnóstico.

#### **Tratamento**

A blastomicose pode ser tratada com anfotericina B intravenosa ou com o itraconazol oral. Com o tratamento, o indivíduo começa a sentir - se melhor em 1 semana e o fungo desaparece rapidamente. Sem tratamento, a infecção piora lentamente e leva à morte.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir da análise de textos encontrados na pesquisa bibliográfica sobre doenças pulmonares causadas por fungos, ressalto a importância do diagnóstico precoce e preciso com vista no tratamento da doença.

O conhecimento de algumas doenças fúngicas, seus aspectos clínicos, epidemiológicos, laboratoriais, radiológicos e terapêuticos, permite o esclarecimento para diagnosticar e tratar com mais eficácia.

Assim, considero marcante a importância do diagnóstico, e deve ser feito para que o paciente faça o tratamento mais adequado e eficiente para sua doença.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

2. **Severo LC. Micoses. In: Focaccia R. Veronesi:** tratado de infectologia. 3ª edição; Editora Atheneu: São Paulo, 2005.

3. [www.cade.com.br](http://www.cade.com.br)

4. [www.vetsilvestre.com.br](http://www.vetsilvestre.com.br)

5. **Deepe Jr GS. Histoplasma capsulatum. In: Mandell, Douglas and Bennet's Principles & Practice of Infectious Diseases.** 5th edition. Churchill Livingstone, 2000; chapter 254.

6. **Wheat J, Kauffman CA.** Diagnosis and treatment of disseminated histoplasmosis. In: UptoDate Software, v. 14.1, 2006.