

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – AC&T

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E DOENÇAS DE BASE

LUCIANA PAGIATTO

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2013**

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA – AC&T

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E DOENÇAS DE BASE

LUCIANA PAGIATTO

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Academia de Ciência
e Tecnologia – AC&T, como exigência
de título de Pós-Graduação “Lato Sensu”
em Microbiologia Clínica**

ORIENTADORA: PROF. DR. MARGARETE TEREZA GOTTARDO DE ALMEIDA

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
2013**

RESUMO

A paracoccidioidomicose é uma micose causada pelo fungo *Paracoccidioidomyces brasiliensis* que causa uma doença granulomatosa que pode surgir em consequência à infecção primária ou reativação depois de período de latência podendo durar anos. Segue o mesmo modelo de infecção que algumas outras doenças, que é por via inalatória. Seu diagnóstico é considerado simples, mas é grande o número de outras infecções com as quais pode ser confundida. A infecção primária por PB raramente é diagnosticada, pela escassez de sintomas ou por não acontecer surtos epidêmicos, o que torna complicado o diagnóstico nas fases iniciais da doença, onde os sinais clínicos e radiológicos nem sempre permitem visível distinção. Em certas regiões do país, a falta de recursos humanos qualificados dificulta ainda mais o diagnóstico e tratamento da PB e outras vezes os laboratórios são pouco preparados para a confirmação laboratorial. Em algumas regiões, a PCM ainda não é incluída entre hipóteses diagnósticas de sintomáticos respiratórios.

Palavras-chave: paracoccidioidomicose, diagnóstico, outras doenças e tratamento.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is a fungal infection caused by the fungus *Paracoccidioidomyces brasiliensis* that causes a disease which can arise as a result of primary infection or reactivation after a latency period that can last for years. It follows the same infection model that some other diseases do, which is inhaled. Its diagnosis is considered to be simple, but there is a large number of other infections with which it may be confused. Primary infection is rarely diagnosed, by the scarcity of symptoms or the absence of outbreaks, which makes the diagnosis difficult in the early stages of the disease, where clinical and radiological findings do not always allow a visible distinction. In certain regions of the country, the lack of qualified human resources further complicates the diagnosis and treatment of CP, or else companies are poorly prepared for laboratory confirmation. In some regions, the PCM is not yet included among diagnoses of respiratory symptoms.

Keywords: paracoccidioidomycosis, diagnosing, and treating other diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS

PB - *Paracoccidioidomyces brasiliensis*

PCM - Paracoccidioidomicose

TB - Tuberculose

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

SIDA – Síndrome da imunodeficiência humana adquirida

DM – Diabetes mellitus

BAAR – Bacilo álcool- ácido resistentes

ELISA – Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

KOH – hidróxido de potássio

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Levedura em corte histológico

Figura 2 – Leveduras em exame micológico direto com KOH 10%.

Figura 3 – Leveduras em corte histológico, coradas com o método de Grocott- Gromori.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	5
3. MATERIAL E MÉTODO.....	6
4. RESULTADO.....	8
5. CONCLUSÃO.....	10
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	11

1. INTRODUÇÃO

As micoses podem ser denominadas como “superficiais” ou profundas” (sistêmicas). Os termos profundo ou sistêmico referem-se a um grupo de micoses causadas por agentes que podem ser altamente virulentos, com invasão profunda de tecidos e órgãos e são capazes de se disseminar pelo corpo todo. (KONEMAN, 2012)

Segundo KONEMAN *et al* (2012), a paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose granulomatosa, sistêmica, subaguda a crônica progressiva causada pelo fungo *Paracoccidioidomyces brasiliensis*.

De acordo com SIDRIM *et al* (2010) e (PEDROSO, 2009), a infecção sistêmica causada pelo fungo é a mais importante micose profunda, mais comum e endêmica na maioria dos países da América Latina.

Trata-se de um fungo assexuado e termodimórfico – tem aspecto morfológico duplo, formando colônias de leveduras (33 - 37°C) e micélio filamentososo (19 e 28°C). Sendo cultivado a 37°C, em aproximadamente 10 dias surgem colônias de leveduras de cor creme, onduladas e com dobras e reentrâncias, com aspecto cerebriforme. Já a temperatura de 20 - 25°C as colônias surgem em 2 a 4 semanas, a parte inferior é amarronzada e a superior de cor branca. O exame microscópico da colônia revela hifas finas e septadas, com clamidósporos terminais e intercalados.

A forma de micélio habita o solo, e a infecção pulmonar ocorre no homem pela inalação de conídios ou por infecções cutâneas com inoculação direta de poeira contaminada com esporos. (KONEMAN, 2012)

Em cortes histológicos, na expectoração, no pus e em outros materiais dos doentes possui a forma de uma levedura arredondada ou ovalada e de parede espessa, com contorno duplo. As leveduras são isoladas ou formam pequenos agregados de células com diferentes tamanhos, contendo único ou múltiplos brotamentos e na sua reprodução formam figuras microscópicas conhecidas como “roda de leme de navio” e “Mickey Mouse”. Os brotamentos são blastoconídios que estão dispostos em torno da levedura-mãe e ligados por pontes celulares estreitas e curtas. (SIDRIM, 2010)

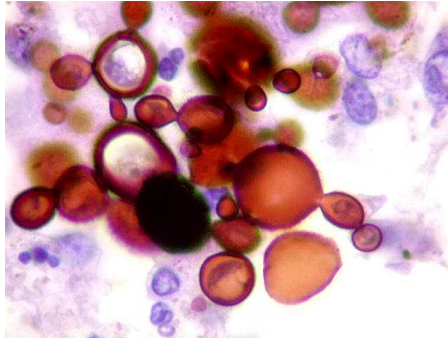


Figura 1 - Leveduras em corte histológico.
Fonte: Site UNICAMP, 2013

Até hoje não existem relatos que comprovem a transmissão de PB provocando doença de um indivíduo para o outro, pois o homem é o hospedeiro acidental do fungo. Normalmente, a PCM acomete pessoas que tem ou tiveram contato com o ambiente rural (trabalhador rural), supondo que a fonte de infecção esteja no solo e na vegetação; sendo, assim, reconhecida como uma doença ocupacional. A implantação traumática do fungo na boca, por meio de fragmentos de vegetais usados na limpeza dos dentes desses trabalhadores, foi cogitada como porta de entrada do agente, devido a muitos pacientes possuírem úlceras na boca. Geralmente, a lesão pulmonar coexiste com a lesão da mucosa e proporção não-pequena de casos tem doença dos pulmões sem ter tido lesão da boca ou faringe. Esses dados e os de outras micoses sistêmicas sustentam a teoria de que a via inalatória seja atualmente aceita como o principal modo de obtenção de *P. brasiliensis* pelo homem. A doença pode surgir em consequência à infecção primária ou reativação depois de período de latência, que pode durar anos. (SIDRIM, 2010)

Igual a outras micoses causadas por fungos dimórficos, a paracoccidioidomicose segue o mesmo modelo de infecção, como a coccidioidomicose (*Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*), histoplasmose (*Histoplasma capsulatum* variedade *capsulatum*) e blastomicose (*Blastomyces dermatitidis*) que é por via inalatória. As consequências devido à chegada do fungo nos pulmões vão depender de fatores intrínsecos ao fungo, como virulência; meio ambiente no qual vive o hospedeiro – frequência da exposição e volume de inóculo; ao hospedeiro, associadas à sua capacidade genética inata de resposta aos agentes infecciosos e, ao metabolismo hormonal, pela presença de receptores para estrógenos na parede do fungo capazes de bloquear a transformação de micélio à forma de levedura infectante. (MARQUES, 2009)

Devido aos fatores agente-hospedeiro, podem resultar na eliminação do agente, complexo pulmonar primário (estabilização e permanência de fungos viáveis), complexo

pulmonar primário com fase transitória (disseminação linfohematogênica) e estabelecimento de foco pulmonar e metastático (fungos viáveis) e evolução para doença progressiva aguda. (MARQUES, 2009)

A micose associada à imunossupressão, por imunodeficiência primária ou terapêutica imunossupressora, à neoplasia concomitante ou quer secundária à infecção pelo HIV, parece ser menos comum, devido à frequência nos índices de infecção nos países endêmicos. Por não ser enfermidade de notificação compulsória os dados disponíveis dependem do interesse acadêmico em relatar casos ou a publicar. (MARQUES, 2009)

Segundo BERTONI e SIDRIM (2010), o diagnóstico de PCM é considerado simples, porém é grande o número de outras infecções com as quais pode ser confundida. A forma crônica exige diagnóstico diferencial com doenças que envolvem as mucosas como câncer, leishmaniose cutâneo-mucosa, sífilis secundária ou terciária, sarcoidose, histoplasmose, pois já foram registrados casos de coinfeção nos doentes, como tuberculose, hanseníase, leishmaniose, doença de Chagas, histoplasmose, criptococose, esporotricose, cromoblastomicose, esquistossomose e sífilis. O DM também é considerado um fator predisponente para infecções fúngicas devido ao imunocomprometimento.

Diferentemente da histoplasmose e da coccidioidomicose, a infecção primária por PB raramente é diagnosticada, talvez pela escassez de sintomas e por não acontecer surtos epidêmicos. (SIDRIM, 2010)

O diagnóstico pode ser complicado nas fases iniciais da doença, onde os sinais clínicos e radiológicos nem sempre permitem visível distinção. Em certas regiões do país, a falta de recursos humanos qualificados dificulta ainda mais o diagnóstico clínico da PB e muitas vezes os laboratórios são pouco preparados para a confirmação laboratorial, tornando difícil um diagnóstico diferencial, como entre PCM e TB. (BERTONI, 2010)

Os testes sorológicos contribuem para o diagnóstico, mas a confirmação é dada pela demonstração direta das células com multibrotamentos características em amostras biológicas ou o isolamento do fungo. Acredita-se que os casos de PCM sejam subestimados no Brasil, especialmente no interior do país, o que se justifica por várias razões: variabilidade de manifestações clínicas, semelhança com outras doenças e menor valorização das micoses, que acabam negligenciando a PCM em relação à TB. (BERTONI, 2010)

O correto é realizar exames mais sensíveis, como broncoscopia, tomografia de tórax e cultura de amostras pulmonares para confirmação da TB. Os outros exames para a confirmação de TB pulmonar, quando a baciloscopia resulta negativa, são: teste da tuberculina, linfadenopatia cervical ou mediastinal, lesões cavitárias nos pulmões, história de

contato com TB, tosse por mais de três semanas e perda de peso. Nem sempre esses sinais podem ser atribuídos apenas à TB, pois as alterações radiológicas causadas na PCM e TB não são específicas e não fecham diagnóstico. E também essas imagens radiológicas alteradas são frequentes em pacientes com doenças pulmonares. (BERTONI, 2010)

Em algumas regiões, a PCM ainda não é incluída entre hipóteses diagnósticas de sintomáticos respiratórios e além do contato com o fungo e da falha nos mecanismos de defesa do hospedeiro, alguns hábitos de vida contribuem para o desenvolvimento da PCM, como etilismo crônico, desnutrição e tabagismo – que representam riscos na progressão da doença, interferindo na formação do granuloma e no mecanismo de defesa do hospedeiro. (BERTONI, 2010)

2. OBJETIVO

Este trabalho tem o objetivo mostrar ao leitor que a PCM é uma doença ainda pouco diagnosticada e relatada devido aos seus sintomas e clínica serem compatíveis e relacionados à outras doenças de base ou sendo ainda confundida com outras micoses sistêmicas dificultando diagnóstico/tratamento. E mesmo com exames complementares à disposição, os agentes de saúde pública insistem em não pesquisar mais profundamente a possibilidade de além de uma outra doença haver a existência de uma PB em início, latência ou em fase crônica, por não conhecer a doença ou simplesmente não terem acesso a exames específicos, sensíveis e conclusivos para o PB.

3. MATERIAL E MÉTODO

No exame micológico, a pesquisa do agente *P. brasiliensis* é um método de diagnóstico simples e com sensibilidade de regular a boa em secreções, fluidos e fragmentos de tecidos das lesões, como pus de linfonodo, material de lesões cutâneas e mucosas e expectoração. Alguns materiais necessitam de maceração (tecidos biopsiados) e concentração por centrifugação (lavado brônquico e outros líquidos). Pouca quantidade da amostra clínica é colocada entre lâmina e lamínula e uma quantidade igual de volume com KOH 10 %, esperando agir por 10 minutos para o clareamento da amostra. (SIDRIM, 2010)



Figura 2 – Leveduras em exame micológico direto com KOH 10%.
Fonte: Site Scielo, 2013.

O exame micológico é observado em microscópio óptico entre 100 e 400 vezes, sem coloração, buscando as formas características de *P. brasiliensis* em vida parasitária, as leveduras. As amostras devem ser coletadas em dias consecutivos, se necessário, para obter resultado positivo. O exame em microscópio de fluorescência de amostras tratadas com calcofluor também facilita encontrar *P. brasiliensis* na pesquisa direta. (SIDRIM, 2010)

No caso de amostras de expectoração para cultura do agente, devem ser tratadas com uma solução de N-acetil-cisteína ou outras soluções fluidificantes, e centrifugada para ser utilizado o sedimento. O isolamento do micélio pode ser obtido em 15 a 60 dias em ágar Sabouraud com 0,005% de cloranfenicol, ou ágar peptonado e glicosado com cicloeximida e cloranfenicol a temperaturas menores que 29°C. Já as leveduras surgem em 10 a 20 dias em ágar-infusão cérebro-coração, a 37°C. A forma de levedura, obtida diretamente ou por subcultivo do micélio, permite a identificação morfológica do agente. (SIDRIM, 2010)

Os cortes de biópsias são corados com hematoxilina-eosina para observar as formas típicas do *P. brasiliensis*, onde é maior a sensibilidade obtida na impregnação pela prata – método de Grocott-Gromori, no qual as leveduras se encontram enegrecidas contrastando com um fundo claro. Em alguns casos, outras leveduras também são impregnadas pela prata podendo, o agente *P. brasiliensis*, ser confundido com o *Histoplasma capsulatum*. (SIDRIM, 2010)

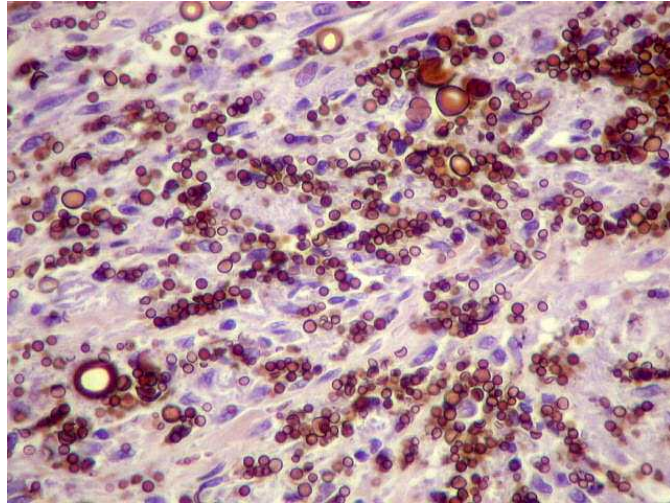


Figura 3 – Leveduras em corte histológico, coradas com o método de Grocott- Gromori. Fonte: Site UNICAMP, 2013.

Nos doentes que produzem anticorpos (específicos para o agente e em quantidade suficiente) o método laboratorial é feito por diagnóstico sorológico, que é fácil, rápido e com maior sensibilidade do que o exame micológico. Nesse método são encontradas exceções, onde há casos com lesões discretas e isoladas e em pacientes imunossuprimidos, que podem apresentar resultados falso-negativos. E há também outro problema, como a especificidade do teste, pois o *P. brasiliensis* compartilha antígenos com outros fungos causadores de micoses sistêmicas (aspergilose e histoplasmose) apresentando um resultado falso-positivo. (SIDRIM, 2010)

Também são utilizados os métodos de fixação do complemento, imunodifusão dupla, reação de contra-imunoeletoforese, aglutinação em látex, hemaglutinação passiva, ELISA por captura e dot-EILISA. Pouco utilizado, o procedimento para isolamento do agente, seria a inoculação de amostras clínicas em testículos de cobaias ou *hamsters*, onde é possível observar, em poucas semanas, a formação de orquites, para futura visualização e isolamento das leveduras. Outro exame que está sendo utilizado é o PCR (reação em cadeia da polimerase) na obtenção do DNA do fungo. (SIDRIM, 2010)

4. RESULTADO

Não existem dados precisos sobre a incidência da doença causada por *P. brasiliensis*, mas é estimada a ocorrência de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes por ano. A sua prevalência é um pouco maior do que a de outras infecções fúngicas sistêmicas e endêmicas, podendo chegar a 30 por 100.000 habitantes em algumas áreas. Dentre os fatores do hospedeiro, idade e sexo são de importante relação com a gravidade da infecção paracoccidióidica. Alguns dados demográficos mostram que a paracoccidioidomicose-doença atinge todas as faixas etárias a partir dos 3 anos, com predomínio dos 30 aos 50 anos, onde 80% são homens na idade adulta, cuja diferença se dá à maior participação masculina no trabalho rural e a uma ação inibitória de estrógenos da mulher sobre o fungo. (SIDRIM, 2010)

Os órgãos ou tecidos encontrados infectados em necropsias são os pulmões e linfonodos (60 a 90% dos casos); encéfalo, fígado, baço e pele (20 a 30%); além de intestino, rins, coração, órgãos urogenitais e outros. O aspecto histológico é de processo inflamatório granulomatoso, sendo as lesões teciduais únicas ou mais frequentemente múltiplas e extensas, envolvendo um ou mais órgãos e tecidos. (SIDRIM, 2010)

Ao menos 10% dos casos, a paracoccidioidomicose pode deixar sequelas – destruição tecidual e/ou fibrose de áreas lesadas. Algumas das sequelas necessitam de tratamento clínico ou cirúrgico adicional ou trazem incapacidade permanente (insuficiência respiratória). (SIDRIM, 2010)

De acordo com PEDROSO (2009), pode ser considerada um problema de saúde pública devido aos seus elevados custos sociais e econômicos decorrentes da doença em atividade e das sequelas, levando a uma incapacitação para o trabalho. Nos últimos 10 anos, com o surgimento de novos métodos diagnósticos, especialmente os de imagem, constatou-se que o envolvimento do sistema nervoso central é bem mais frequente, ocorrendo em torno de 12,5% dos casos de PCM e chegando, em alguns estudos, até 36% dos casos.

A mortalidade por PCM é alta, onde ocorrem 3,48 mortes/milhão de habitantes e estudos mostram que a doença é a oitava causa de óbito entre as doenças infecciosas e parasitárias crônicas no Brasil; e no Paraná é classificada em quinto lugar nesse grupo de doenças.

Uma relevância deve ser dada à tuberculose (TB) devido sua história clínica e epidemiológica, pois a TB continua sendo causa de grande preocupação, a Organização Mundial da Saúde (OMS), onde é estimado que um terço da população mundial esteja infectada com *Mycobacterium tuberculosis*. Dessas pessoas, oito milhões anualmente

desenvolvem TB ativa e dois milhões morrem por essa enfermidade a cada ano. O achado de BAAR em espécimes como escarro ou lavado brônquico é o método confirmatório da TB pulmonar, mas a sensibilidade desse método é baixa (entre 50% e 80%). Considerando que aproximadamente metade dos pacientes com TB pode apresentar baciloscopia de escarro negativa, é indicado o início do tratamento com tuberculostáticos, visando beneficiar o paciente e contribuir para o controle da TB na comunidade. Essa recomendação é um dos fatores responsáveis pelo tratamento equivocado de pacientes com PCM como se fossem TB positivos abacilíferos. (BERTONI, 2010)

Além disso, as duas doenças podem coexistir em, aproximadamente, 5,5% a 14,4% dos casos. O problema maior é a própria indicação do tratamento empírico anti-TB, uma vez que a sensibilidade da baciloscopia para TB é baixa (varia de 50% a 80%). (BERTONI, 2010)

E dentre os exames para o PB, a imunodifusão dupla é um dos métodos mais indicados, pois tem especificidade aproximada a 100% e sensibilidade entre 65 e 100%, sendo mais utilizado atualmente no sorodiagnóstico da paracoccidiodomicose. Já a reação de contra-imunoeletroforese tem especificidade próxima a 100% e sensibilidade superior a 95%.

Já os testes de intradermorreação mostram que mais de 40% da população que vive em áreas endêmicas teve contato com o fungo. (BERTONI, 2010)

5. CONCLUSÃO

Este trabalho foi feito com o objetivo mostrar a PCM como uma doença negligenciada, pois como é uma doença não transmissível de um doente para outro indivíduo, o homem é considerado o hospedeiro acidental. Por sua infecção ocorrer através da inalação de conídios em ambientes contaminados pelo PB, seus sinais e sintomas clínicos são comuns e confundidos com outras micoses sistêmicas, tuberculose e a outras doenças de base, fazendo com que seja raramente diagnosticada. Não há relatos de surtos epidêmicos, o que faz com que a prevalência da PCM seja maior ou menor do que outras micoses sistêmicas dependendo da região a ser estudada. Por esses e outros motivos, como os fatores agente/hospedeiro, a relação infecção/incubação/cura da doença depende do ambiente e das condições em que se encontram o agente, para que se inicie uma doença primária ou seja reativada após anos de latência. Mesmo com os atuais e os mais simples exames laboratoriais, o PB ainda não é encontrado com frequência, por falta de conhecimento médico desses exames ou pela incompatibilidade dos sinais e sintomas da PB com o diagnóstico clínico errôneo. Devido às condições citadas acima, mesmo tendo doenças coexistentes ou de base, a PCM está sendo tratada erroneamente, sendo assim considerada um problema de saúde pública com seus altos custos socioeconômicos e graves sequelas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bertoni, TA *et al.* Paracoccidioidomicose e tuberculose: diagnóstico diferencial, J Bras Patol Med Lab 2010; 46 (1):17-21.

Marques SA. Paracoccidioidomicose é esporotricose associada à imunossupressão. Med Cutan Iber Lat Am 2009; 37(4):159-170.

Moraes CS. Evolução radiográfica na terapêutica da paracoccidioidomicose, Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Radiol Bras 2011; 44(1):20–28.

Pedroso VSP. Paracoccidioidomicose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literature, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2009; 42(6):691-697.

Pereira PMR, Akel PBM, Lima LL, Kimura EM, Jalkh AP. Paracoccidioidomicose sistêmica multifocal - desafio diagnóstico por manifestação cutânea tardia, An Bras Dermatol 2011; 86(1):149-52.

Sidrim JJ, Rocha MF. Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2010.

Winn WJ, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop Gary, Schreckenberger P, Woods G. Diagnóstico Microbiológico, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2012.