



ACT – ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

CINTIA A. K. DE MORAES ZAMBONI

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2023**

CINTIA A. K. DE MORAES ZAMBONI

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Pós graduação
de Microbiologia, como requisito
para obtenção do Certificado.

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2023**

PARACOCCIDIOIDOMICOSSES

1 RESUMO

A paracoccidiodomicose (PCM) conhecida por ser uma micose sistêmica, causada por um fungo termo dimórfico, que possui correlação com fatores ambientais e seu principal alvo são trabalhadores de zonas rurais. O patógeno se aloja principalmente nos órgãos do sistema respiratório e pode se disseminar pelo organismo. É considerada uma das micoses sistêmicas mais importantes do país, sendo assim, é necessário que os profissionais de saúde sejam capacitados para o diagnóstico da mesma. Concluindo-se, portanto, a importância da realização de exames confirmatórios à infecção antes de qualquer tipo de tratamento. É necessário instituir a notificação compulsória, estruturar a rede de cuidados básicos, ampliar a pesquisa de antígenos e padronizar técnicas de sorologia. As unidades básicas de saúde e algumas áreas como odontologia e dermatologia também necessitam desses conhecimentos, pois são os primeiros serviços aos quais esses pacientes recorrem, a fim de permitir o diagnóstico adequado e conseqüentemente um tratamento eficaz.

2 INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é considerada a infecção fúngica mais importante da América Latina, ocorrendo em regiões tropicais e subtropicais. O Brasil é considerado um centro endêmico dessa doença, com maior prevalência nas regiões sul, sudeste e centro-oeste (1). A infecção envolve primariamente os pulmões pela inalação do fungo e pode disseminar-se para vários órgãos e sistemas originando lesões secundárias nas mucosas, nos linfonodos, na pele e nas glândulas adrenais (2). O presente artigo faz uma revisão da literatura sobre a paracoccidiodomicose, abordando questões sobre epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença.

3 HISTÓRICO

A Paracoccidiodomicose (PCM) foi descrita primeiramente em 1908 por Adolfo Lutz e sua maior incidência são nos países da América Latina, principalmente no Brasil, Colômbia, Argentina e Venezuela. Suas nomenclaturas variam na literatura, sendo elas: doença de Lutz, blastomicose sul-americana ou Brasileira, Moléstia de Lutz Splendore-Almeida e micose de

Lutz (ZAITZ et al., 2017). Um dos agentes etiológicos da PCM é o *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*), um fungo filamentosos que possui em sua constituição hifas, a partir da hifa há a formação de conídios que entram nas vias respiratórias do hospedeiro dando-se início a infecção. Outro agente etiológico é o *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*), isolado na região centro-oeste do Brasil e na Amazônia, se difere patologicamente e a resposta do tratamento também é diferente daquela relacionada ao *P. brasiliensis* (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018). Os fungos possuem em sua morfologia duas constituições, leveduriformes e filamentosos. O *P. brasiliensis* possui uma característica importante com relação a mudança de sua conformação, sendo denominado “fungotermodimórfico”, ou seja, pode se apresentar sob as duas formas dependendo principalmente da temperatura do meio onde se encontra. Na natureza se desenvolve na temperatura de 25°C na forma filamentosos enquanto no ser vivo (37°C), muda sua conformação para levedura (ANVISA, 2004). Fungos patogênicos podem causar micoses sistêmicas sérias, enquanto fungos oportunistas esperam o momento em que o sistema imune do hospedeiro diminui para agir de maneira parasitária (ZAITZ et al., 2017). Quando uma micose é invasiva, é necessário levar em conta que seu estabelecimento, junto com sua disseminação, requer que o fungo seja agressivo no momento que o sistema imunológico do hospedeiro se encontra fragilizado (ZAITZ et al., 2017; SANTOS et al., 2003). A PCM é caracterizada por ser uma infecção fúngica profunda, com áreas endêmicas em alguns estados do Brasil. A doença possui maior propensão de se desenvolver em pessoas que trabalham na zona rural, pois o agente etiológico se encontra nas plantas e solos desses locais (NEVILLE et al., 2016; SHIKANAI-YASUDA, et al., 2017), relação evidenciada na Figura 1. Nesta também é possível notar a mudança de conformação do fungo quando entra no organismo, sua morfologia é alterada para leveduriforme, como mencionado anteriormente (SHIKANAI-YASUDA, et al., 2017).

4 EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, a maior incidência ocorre nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Minas Gerais. Os casos relatados fora da área endêmica são de pacientes que visitaram ou residiram por algum tempo em um país latino-americano (7,8,9). A infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis* é adquirida nas duas primeiras décadas de vida, com o pico de incidência entre 10 e 20 anos de idade. A evolução para doença é incomum nessas décadas, ocorrendo mais em adultos entre 30 e 50 anos, como reativação de foco endógeno latente (4) e depende de fatores relacionados tanto ao agente infeccioso quanto ao hospedeiro (1). A maioria dos casos de

paracoccidioidomicose ocorre em indivíduos do sexo masculino, fumantes e etilistas crônicos, cujas condições de higiene, nutricionais e socioeconômicas são precárias. Esses indivíduos costumam ser trabalhadores rurais que, por sua atividade, permanecem com mais frequência diretamente em contato com a terra e vegetais (5). O conhecimento sobre a epidemiologia da infecção baseia-se em inquéritos com a reação intradérmica de leitura tardia, que é considerada uma estratégia simples, adequada e de baixo custo para avaliar a prevalência regional do patógeno. Embora existam relatos mostrando a dificuldade de comparar os resultados desse exame, face à heterogeneidade dos antígenos, há dados que demonstram que esses testes são positivos nas formas subclínicas e crônicas e negativos nas formas agudas e subagudas (tipo juvenil). Apesar da possibilidade de reação cruzada com outros fungos, particularmente o *Histoplasma capsulatum*, a resposta imunológica específica ao *Paracoccidioides brasiliensis* é identificável (10).

A gravidade da doença depende de fatores relativos ao fungo, como a virulência da cepa infectante, seus antígenos e as características intrínsecas do hospedeiro, dos tecidos infectados e a capacidade de resposta imunológica do indivíduo (FORTES et al., 2011). O principal componente antigênico do *P. brasiliensis* é uma glicoproteína presente em sua parede que recebe o nome de "gp43", relacionado ao fator de virulência e escape. Quando o fungo entra no organismo, sintetiza antígenos que interagem com os fagócitos que por sua vez liberam citocinas acionando a imunidade inata, assim sendo, as pessoas saudáveis que entram em contato com o patógeno podem resolver a infecção no local do inóculo com auxílio da resposta imune inata, junto com o padrão de resposta imunológica ligada ao eixo Th1. A maioria das manifestações da doença ocorrem pela incapacidade do indivíduo desenvolver essa resposta, cujo sistema imune tenta compensar ativando o eixo Th2 que se resulta ineficiente para conter a infecção, essas pessoas são mais susceptíveis à PCM disseminada (FORTES, et al., 2011). O *P. brasiliensis* induz uma doença crônica granulomatosa constituída por macrófagos e células gigantes multinucleadas (do tipo Langhans). Inicialmente, quando há o contato do agente etiológico como tecido do hospedeiro, há o desencadeamento da reação inflamatória, os neutrófilos são as primeiras células a serem direcionadas ao local e posteriormente são substituídos. Em indivíduos cujo sistema imune não se encontra tão debilitado, os granulomas observados são bem delimitados, já nos casos em que o sistema imune se apresenta muito debilitado, o granuloma se apresenta de forma desorganizada com grande quantidade de fungos, supuração e áreas de necrose (FORTES et al., 2011).

5 PATOGÊNESE

É importante destacar que a PCM possui classificações clínicas distintas. A PCM infecção não distingue etnia nem gênero e se caracteriza pelo contato de um indivíduo saudável com o fungo, que penetra no hospedeiro, chegando aos pulmões ou através do tegumento por inoculação traumática (FORTES et al., 2011). Uma vez dentro dos tecidos, o parasita pode ser destruído imediatamente ou pode se multiplicar, sendo um dos seus destinos os linfonodos, produzindo assim uma lesão linfática satélite. A disseminação hematogênica também pode ocorrer neste momento (FRANCO et al., 1987). Ao longo deste período as manifestações clínicas são desconhecidas e os resultados são evidenciados pelo teste intradérmico positivo à paracoccidioidina (antígeno específico) (FORTES et al., 2011). Em concordância com Franco et al. (1987), o início dos sinais e sintomas caracteriza o início da doença, que uma vez instalada pode evoluir de duas maneiras:

- Forma aguda/subaguda: Geralmente afeta jovens de ambos os sexos, está aliada a uma lesão primária, normalmente não detectada que progride rapidamente com tendência de disseminação. Pode seguir por linha linfática e/ou hematogênica, atingindo diversos órgãos como baço, fígado, gânglios linfáticos e medula óssea. O quadro clínico que envolve os linfonodos pode causar hepatoesplenomegalia e disfunção da medula óssea. A clínica pode se desenvolver de maneira moderada ou grave;
- Forma crônica: Afeta preferencialmente homens adultos e acomete lentamente o organismo, com lesões envolvendo um menor número de órgãos. As formas crônicas podem ser leves, moderadas ou graves. Essas lesões podem ser de dois tipos, descritos a seguir:
- Unifocal-permanece localizada a um órgão único, como por exemplo os pulmões, a imunidade celular é preservada nessas formas;
- Multifocal-envolve mais de um órgão ou sistema, pode se espalhar por linha broncogênica, sistema linfático ou hematogênico. A imunidade pode estar deprimida nessas formas.

A PCM geralmente se comporta como uma doença de início insidioso, que pode levar a recaídas, enquanto as manifestações clínicas podem ser diferentes daquelas anteriores. As lesões “curadas” podem conter fungos viáveis (focos quiescentes) ou deixar sequelas (insuficiência respiratória ou doença de Addison).

Em condições favoráveis ao parasita, a doença pode ser reativada a partir desses focos, reiniciando o ciclo (FRANCO et al., 1987). A forma residual (sequela) é caracterizada pelas manifestações clínicas em que se observam tanto alterações anatômicas quanto funcionais, que são causadas pelas cicatrizes subsequentes ao tratamento, ou sequelas consequentes da própria infecção. São observadas em diversos órgãos, como por exemplo no sistema respiratório, pele, e demais órgãos (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018).

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A partir dos 30 anos de idade as manifestações clínicas são mais frequentes sob as formas aguda e crônica unifocal ou multifocal. A forma aguda afeta pacientes jovens de ambos os sexos, enquanto a crônica é mais prevalente em adultos masculinos, com envolvimento pulmonar e cutâneo. É mais freqüente em homens expostos ao habitat do fungo pelo trabalho agrícola. Em mulheres, a infecção é rara em função do papel protetor do hormônio estrogênio. O paciente com paracoccidiodomicose pode queixar-se de insônia, debilidade, inapetência, disfagia, dispnéia, tosse, hemoptise, febre, perda de peso, prurido e ardor. Ao exame extrabucal, podem-se observar macroqueilia, palidez facial, edema e linfadenopatia cervical. As lesões bucais são freqüentes, ocorrem simultaneamente em vários sítios anatômicos e têm o aspecto granular, eritematoso e ulcerado com um fino pontilhado hemorrágico, geralmente denominadas estomatites moriforme. Os sítios mais acometidos são lábios, bochechas, soalho de boca, língua e faringe. O periodonto também pode estar comprometido, o que resulta em mobilidade dentária. As estruturas das cartilagens nasais e cordas vocais também podem ser afetadas; em geral, os sintomas pulmonares são inespecíficos (tosse e expectoração). A radiografia de tórax mostra imagens de infiltrado nodular ou intersticial com fibrose dos lobos pulmonares médio e inferior. As sequelas são resultantes de reparação cicatricial induzida pelo tratamento e podem manifestar-se como alterações anatômicas e funcionais em face, orofaringe e pulmões. As mais comuns são cicatrizes atróficas de coloração branco-nacarada, microstomia, estreitamento laríngeo, doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar.

7 DIAGNÓSTICO

O exame Histopatológico é um exame laboratorial de grande importância nos casos em que por métodos mais simples não foi possível fazer o diagnóstico. É recomendada para o diagnóstico definitivo e mostra um granuloma supurativo com células gigantes e blastóporos, estruturas como cistos, com aproximadamente 30 µm de diâmetro, geralmente seguidos por esporos filhos. As colorações nitrato de prata metenamina (Grocott-Gomori) e PAS são empregadas para evidenciar o microrganismo. Embora microscopia direta pelo esfregaço e cultura possam, também, ser usados, há o inconveniente de o *Paracoccidioides brasiliensis* crescer lentamente. Os testes sorológicos revelam a existência do microrganismo antes mesmo dos exames de cultura e histopatológico, e são de amplo uso na confirmação da doença. A detecção de anticorpos da classe IgM e IgA e a determinação sequencial desses anticorpos para a glicoproteína pode ser uma ferramenta útil para o sorodiagnóstico e avaliação da eficácia do tratamento.

8 TRATAMENTO

Quando o assunto é tratamento, a importância do diagnóstico eficaz é muito importante para que a resposta ao tratamento seja a esperada. É bastante dependente da forma clínica em que o paciente apresentar, os antifúngicos são a classe de medicamentos de primeira escolha para tratar a PCM. Desde 2008, o plano de estratégia do Ministério da Saúde disponibiliza dois medicamentos antifúngicos, complexo lipídico de Anfotericina B e Itraconazol, mas para que possa ser solicitado estes medicamentos, é necessário o preenchimento de uma ficha de declaração, onde se comprova que o paciente é acometido por micose sistêmica endêmica, este paciente deve apresentar laudo de exames laboratoriais para o auxílio da comprovação, incluindo resultados dos exames de HIV.

Não há evidências sólidas que comprovem a resistência primária ou secundária aos medicamentos utilizados no tratamento da PCM, portanto, vários antifúngicos mostraram-se eficazes no tratamento de diferentes formas clínicas da doença, incluindo derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), derivados sulfamídicos (cotrimoxazol e sulfadiazina), a anfotericina B (formulações em deoxicolato, complexo lipídico e lipossomal), para as formas mais graves a terbinafina.

O tratamento de ataque corresponde ao controle imediato dos sinais e sintomas da doença, como também à redução da carga parasitária para a recuperação da imunidade celular do hospedeiro, passo fundamental para o êxito do tratamento. A terapêutica de manutenção é realizada por tempo prolongado, até que se obtenham critérios de cura, buscando reduzir o risco de recorrência da doença.

A resistência fúngica a esta droga, mesmo quando usada por longos períodos, parece incomum, a não ser nos casos de portadores de AIDS. Embora as sulfas mostrem-se eficazes no tratamento da paracoccidioidomicose e sejam obtidas gratuitamente no sistema público, apresentam a desvantagem de terem que ser administradas várias vezes ao dia. Ainda, podem ocorrer efeitos colaterais como reação de hipersensibilidade, e o seu curso de terapia é mais longo quando comparado com o de outros fármacos. O itraconazol, na maioria dos casos relatados na literatura, é considerado uma excelente opção no tratamento da paracoccidioidomicose, devido a sua eficácia e tolerabilidade, demonstra das nos diversos estudos e ensaios clínicos e sua grande atividade antifúngica contra o *Paracoccidioides brasiliensis*. O sucesso da terapia depende tanto do antifúngico utilizado, como do grau de disseminação das lesões e da capacidade imunológica do paciente. A regressão das alterações clínicas é observada entre um e seis meses após o início do tratamento. Entretanto, a erradicação do fungo nos tecidos é demorada, e os doentes devem ser periodicamente examinados por meio de exames clínicos e complementares, para avaliar se ocorreu ou não a regressão dos sintomas e desaparecimento das lesões ativas.

9 CONCLUSÃO

De todo esse conteúdo e a partir de todas as informações apresentadas, antes de qualquer tipo de tratamento é necessário a realização de exames mais sensíveis para a confirmação do diagnóstico de PCM, como a tomografia de tórax, que pode ser considerada uma triagem de infecções, mas não a conclusão diagnóstica, uma vez que a PCM pode apresentar semelhança com outras doenças e apresentações clínicas incomuns. Diversas medidas tornam-se importantes para a correta condução de casos de PCM como instituir a notificação compulsória dos casos, importante para criar um sistema de informações, estruturar a rede de cuidados básicos, pautados nos aspectos clínico-epidemiológicos e laboratoriais, aprimorar e ampliar a pesquisa de antígenos na rede pública de saúde em nível nacional, bem como criar um banco de dados de distribuição de diferentes espécies *Paracoccidioides*. Sendo assim, é importante salientar que o conhecimento pleno a respeito da PCM ainda requer

compreender muitos aspectos relevantes sobre a biologia do fungo, bem como sua fisiopatologia, sendo muito importante o seu conhecimento e seu tratamento nas unidades básicas de saúde e em outros setores a fim de permitir o diagnóstico adequado e conseqüentemente um tratamento eficaz.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maluf MLF, Pereira SRC, Takahachi G, et al. Prevalência de paracoccidiodomicose: infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:11-6.
2. Bisinelli JC, Ferreira MLS. Doenças infecciosas: paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). In: Tommasi AF. *Diagnóstico em patologia bucal.* 3ª ed. São Paulo: Pancast; 2002. p. 202-9.
3. Pontes FSC, Pontes HAR, Moreira CR, et al. Paracoccidiodomicose: aspectos gerais e relato de caso. *Rev Bras Cirurg Implant.* 2000;7:74-7.
4. Valle ACF, Costa RLB. Paracoccidiodomicose. In: Batista RS, Igreja RP, Gomes AD, Huggins DW. *Medicina Tropical: abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001. p. 943-58.
5. Araújo MS, Souza SCO. Análise epidemiológica de pacientes acometidos com paracoccidiodomicose em região endêmica do estado de Minas Gerais. *Rev PosGrad.* 2002; 7:22-6.
6. Martinez R. Paracoccidiodomicose. In: Sidrim JJC, Rocha MFG. *Micologia médica à luz de autores contemporâneos.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 204-21.
7. Bicalho RN, Espírito Santo MF, Aguiar MCF, et al. Oral paracoccidiodomycosis: A retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis.* 2001;7:56-60.
8. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, et al. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:455-9.
9. Sposto MR, Scully C, Almeida OP, et al. Oral paracoccidiodomycosis: a study of 36 south american patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993

10. Mangiaterra M, Alonso J, Galvan M, et al. Histoplasmin and paracoccidioidin skin reactivity in infantile population of northern Argentina. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1996;38:349-53.
11. Cerri A, Silva EXSR, Pacca FT. Paracoccidioidomycose; aspectos de interesse para o cirurgião-dentista. *Rev Paul Odont*. 1998;20:19-24.
12. Giovani EM, Mantesso A, Loducca SVL, et al. Paracoccidioidomycosis in an HIV-positive patient: a case report with gingival aspects. *Oral Dis*. 2000; 63:27-9.
13. Martins GB, Salum FG, Figueiredo MAZ et al. Paracoccidioidomycose bucal: relato de três casos. *RBPO*. 2003;2:22-8.
14. Achenbach R, Negroni R, Khaski S, et al. Paracoccidioidomycosis: unusual clinical presentation and utility of computerized tomography scanning for diagnosis. *Int J Dermatol*. 2002;41:881-2.
15. Blotta MHSL, Mamoni RL, Oliveira SJ, et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil; a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:390-4.
16. Marques da Silva SH, Colombo AL, Blotta MHSL, et al. Detection of circulating gp43 antigen in serum, cerebrospinal fluid and bronchoalveolar lavage fluid of patients with paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3675-80.
17. Mendes-Giannini MJS, Bueno JP, Yasuda MAS, et al. Antibody response to the 43 kDa glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* as a marker for the evaluation