

Paracoccidiodomicose – Revisão da Literatura

Paracoccidiodomycosis – Literature Review

MARIANA PALMEIRO*
KAREN CHERUBINI**
LILIANE S. YURGEL***

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma revisão da literatura sobre a paracoccidiodomicose, abordando aspectos clínicos importantes da doença.

Fonte de dados: Foram consultados artigos indexados no Medline e livros-texto sobre o tema, ambos publicados no período de 1990 a 2004.

Síntese de dados: A paracoccidiodomicose é uma doença sistêmica, endêmica, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Embora a via primária de infecção seja a pulmonar, pela inalação de esporos ou partículas do fungo, vários sítios anatômicos podem ser acometidos pela disseminação linfematogênica, inclusive a mucosa oral.

Conclusão: A via primária de infecção da paracoccidiodomicose é pulmonar, mas a doença é, freqüentemente, diagnosticada a partir de manifestações orais. A abordagem clínica de pacientes portadores de lesões ulceradas crônicas de mucosa oral deve, portanto, considerar a paracoccidiodomicose como possibilidade diagnóstica.

UNITERMOS: PARACOCCIDIOIDOMICOSE/diagnóstico; PARACOCCIDIOIDOMICOSE/quimioterapia; MYCOSES.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this work was to present a literature review about paracoccidiodomycosis, focusing important clinical aspects of this disease.

Data source: Articles indexed on Medline and scientific books, both published from 1990 to 2004, were reviewed.

Data synthesis: Paracoccidiodomycosis is a systemic disease, with endemic profile, caused by the dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. The primary way of infection is pulmonary, by the inhalation of fungus spores or particles. Several anatomic sites can be involved by lymphohematogenic dissemination to other organs and systems, including oral mucosa.

Conclusion: Although paracoccidiodomycosis affects lungs primarily, it is often diagnosed through oral manifestation. It is important to pay attention to chronic ulcerated lesions of oral mucosa, considering the possible diagnosis of this disease.

KEY WORDS: PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS/diagnosis; PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS/drug therapy; MYCOSES.

* Aluna do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica, PUCRS.

** Doutora em Estomatologia Clínica. Professora da Faculdade de Odontologia, PUCRS.

*** Doutora em Estomatologia Clínica. Professora da Faculdade de Odontologia, PUCRS.

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. 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 conhecimento da paracoccidioidomicose é de grande importância para o Cirurgião-Dentista, uma vez que a doença apresenta manifestações bucais cuja identificação pode facilitar o diagnóstico da infecção⁽²⁾.

O presente artigo faz uma revisão da literatura sobre a paracoccidioidomicose, abordando questões sobre epidemiologia, etiopatogenia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença.

HISTÓRICO

A paracoccidioidomicose foi descrita pela primeira vez, em 1908, por Adolfo Lutz. Quatro anos depois, Splendore descreveu novos casos em pacientes da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e estudou minuciosamente a morfologia do fungo, denominando-o *Zymonema brasiliensis*. Em 1930, Floriano Paulo de Almeida instituiu a denominação *Paracoccidioides brasiliensis*⁽³⁾. A paracoccidioidomicose é, também, denominada doença de Lutz, blastomicose sul-americana, blastomicose brasileira, moléstia de Lutz-Splendore-Almeida e micose de Lutz. O termo paracoccidioidomicose foi instituído em 1971 na reunião de micologistas das Américas em Medellín e persiste, até hoje, como nomenclatura oficial⁽⁴⁾.

ETIOLOGIA

O agente etiológico da paracoccidioidomicose é o *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo dimórfico⁽⁵⁾ que pertence à família *Moniliaceae* ordem *Moliales*, da classe *Hyphomycetes*⁽⁶⁾. É um fungo assexuado, termodinâmico, que cresce a 37°C na forma de levedura, medindo de 5 a 25 µm de diâmetro e exibe parede dupla e múltiplos brotamentos. À temperatura ambiente, mostra-se na forma de

finos filamentos septados que originam o micélio^(5,6) e parece crescer no solo como sapróbio permanente⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGIA

A infecção ocorre na América Latina, desde o México (23° N) até a Argentina (34° S), excetuando-se países como Chile, Guiana, Guiana Francesa, Suriname, Nicarágua, Belize e várias ilhas da América Central que não possuem registros de casos autóctones da doença⁽⁶⁾. 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⁾.

PATOGÊNESE

O homem é o hospedeiro acidental do *Paracoccidioides brasiliensis*. Várias portas de en-

trada já foram sugeridas para o fungo, incluindo pele e mucosa do trato gastrointestinal. Acreditava-se, no passado, que a implantação traumática do fungo na mucosa oral, por meio de fragmentos de vegetais comumente usados para limpeza dentária no meio rural, fosse a via de entrada desse agente infeccioso em razão de muitos pacientes apresentarem ulcerações na boca. Contudo, em experimentos com animais de laboratório, não foi comprovada essa teoria. As lesões em mucosa oral são geralmente precedidas ou acompanhadas por lesões pulmonares^(2,6).

A infecção geralmente ocorre na infância ou na adolescência e sua evolução depende da virulência do fungo, da quantidade de conídeos inalados (esporos) e da integridade do hospedeiro. Após longo período de latência do fungo em um nódulo fibrótico no pulmão, um desequilíbrio na relação entre hospedeiro e parasita pode ocorrer, e o paciente, então, evolui para os sinais e sintomas da doença. Sendo assim, apesar de o contato inicial do homem com o fungo e a infecção ocorrerem, muitas vezes, na infância, as manifestações clínicas da paracoccidioidomicose, em geral, são vistas em pacientes adultos⁽²⁾.

A paracoccidioidomicose, assim como outras doenças fúngicas, depende da interação entre o fungo e a resposta imunológica do hospedeiro para evoluir para a cura espontânea ou disseminar-se pelo organismo causando granulomatose crônica. Os mecanismos relacionados à resistência ou à suscetibilidade do homem ao *Paracoccidioides brasiliensis* ainda são desconhecidos⁽⁴⁾.

Manifestações Clínicas

A doença manifesta-se mais freqüentemente a partir dos 30 anos de idade 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⁽⁶⁾.

O paciente com paracoccidioidomicose 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^(11,12). 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 estomatite 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^(5,11,13). 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⁽¹⁴⁾.

As seqüelas 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^(4,8).

Diagnóstico

A biópsia 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 esfregaço e cultura possam, também, ser usados, há o inconveniente de o *Paracoccidioides brasiliensis* crescer lentamente⁽⁷⁾.

Os testes sorológicos revelam a existência do microrganismo antes mesmo dos exames cultural e histopatológico, e são de amplo uso na confirmação da doença⁽¹⁵⁾. A glicoproteína de peso molecular 43 Kda é um antígeno exocelular secretado durante a fase de infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. É o principal antígeno diagnosticado na paracoccidioidomicose, em todas as formas clínicas, sendo reconhecido nos mais variados testes sorológicos⁽¹⁶⁾. A detecção de anticorpos da classe IgM e IgA e a determinação seqüencial desses anticorpos para a glicoproteína 43 Kda pode ser uma ferramenta útil para o sorodiagnóstico e avaliação da eficácia do tratamento⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico diferencial

Doenças com características clínicas semelhantes devem ser consideradas no diagnóstico

diferencial da paracoccidioidomicose tais como as manifestações estomatológicas de carcinoma espinocelular, histoplasmose, coccidioidomicose, sífilis, tuberculose, granulomatose de Wegener, leishmaniose e sarcoidose^(7,9,12,15).

Tratamento

O tratamento da paracoccidioidomicose consiste em duas fases: ataque e manutenção. 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⁽²⁾.

As drogas eficazes contra a paracoccidioidomicose compreendem três grupos: anfotericina B, do grupo de antibióticos poliênicos; sulfadiazina e outros compostos sulfanilâmídicos; e o grupo de drogas azólicas com atuação sistêmica⁽⁶⁾.

A anfoterecina B foi o tratamento administrado para muitos pacientes com micoses profundas até recentemente. Entretanto, a droga é nefrotóxica e tem muitos outros efeitos colaterais. O emprego dos derivados azólicos como cetoconazol, fluconazol e itraconazol é eficaz tanto para a paracoccidioidomicose como para outras micoses. Esses fármacos inibem a síntese do ergosterol, causando uma perturbação na permeabilidade da membrana do fungo. O fluconazol pode ser administrado por via oral ou intravenosa, a absorção não é afetada pela alimentação ou pelo suco gástrico e aproximadamente 80% da dose é excretada na urina. A resistência fúngica a esta droga, mesmo quando usada por longos períodos, parece incomum, a não ser nos casos de portadores de AIDS^(18,19).

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^(5, 6).

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*⁽²⁾.

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⁽⁶⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A paracoccidioidomicose é uma doença sistêmica cujas manifestações clínicas incluem lesões orais. Embora constitua uma enfermidade inflamatória que responde satisfatoriamente à terapêutica antifúngica, pode apresentar seqüelas graves ou evoluir ao óbito caso o diagnóstico seja retardado ou o tratamento mal conduzido. É importante que o profissional esteja atento para as suas manifestações orais e seja capaz de estabelecer o diagnóstico desta enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maluf MLF, Pereira SRC, Takahachi G, et al. Prevalência de paracoccidioidomicose: 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: paracoccidioidomicose (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. Paracoccidioidomicose: aspectos gerais e relato de caso. *Rev Bras Cirurg Implant.* 2000;7:74-7.
4. Valle ACF, Costa RLB. Paracoccidioidomicose. 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 paracoccidioidomicose em região endêmica do estado de Minas Gerais. *Rev Pos-Grad.* 2002; 7:22-6.
6. Martinez R. Paracoccidioidomicose. 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 paracoccidioidomycosis: A retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis.* 2001;7:56-60.

8. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomicose: 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 paracoccidioidomycosis: a study of 36 south american patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75:461-5.
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. Paracoccidioidomicose; 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. Paracoccidioidomicose 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 of patients under treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;43:200-5.
18. Como JA, Dismukes WE. Drug therapy: oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med.* 1996; 300:263-72.
19. Terrel CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:78-100.

Endereço para correspondência:

KAREN CHERUBINI
Hospital São Lucas - PUCRS
Av. Ipiranga, 6690, sala 231 - Jardim Botânico
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone/ fax: (51) 3320-3254
E-mail: kebiniz@terra.com.br