

Paracoccidioomicose: Correlação entre achados clínicos e laboratoriais na região de São José do Rio Preto

Paracoccidioomycosis : Correlation between clinical and laboratorial findings in São José do Rio Preto region

Vanessa M. Anastácio¹; Milena P.A. Passeto¹; Delzi V.N. Gógora²; Márcia M.C.N. Soares³; Margarete T.G. Almeida⁴

¹Acadêmicas*; ²Professora Assistente à Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias**; ³Professora do Curso de Especialização em Enfermagem*;

⁴Professora Adjunto à Disciplina de Microbiologia**; * Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

**Departamento de Doenças Dermatológicas, Infecciosas e Parasitárias - FAMERP

Resumo A paracoccidioomicose (Pbmicosose) é uma doença granulomatosa de comprometimento sistêmico causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. As manifestações clínicas são diversas e têm relação com a resposta imune do hospedeiro. O diagnóstico de Pbmicosose tem evoluído nos últimos anos devido o advento das provas sorológicas. Estas são usadas não só para diagnósticos como também para determinar a eficácia terapêutica antifúngica durante e após o tratamento. O objetivo do estudo foi correlacionar os resultados dos testes sorológicos por imunodifusão dos pacientes com pbmicosose com as formas clínicas da doença na população de São José do Rio Preto. Para tanto foram utilizadas informações de 79 prontuários de pacientes atendidos no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, no período de 2000 a 2003. O resultado obtido mostra prevalência para população masculina, com idade entre 35 e 55 anos, sendo a maioria trabalhadora ou moradora da zona rural. Os pulmões, a mucosa oral e gânglios foram as áreas anatômicas mais comprometidas. O método diagnóstico mais utilizado foi a biópsia de lesão (70,4%), seguido de imagens radiológicas, compatíveis em 49% dos casos, e prova sorológica por imunodifusão radial positiva em 29 pacientes (40,8%). O tratamento de escolha foi a sulfadiazina, seguida pelo uso de sulfametoxazol + trimetoprim. Foi possível correlacionar os títulos de anticorpos com a forma clínica apresentada, tendo em vista a diminuição destes frente ao sucesso terapêutico.

Palavras-chave Paracoccidioomicose; Diagnóstico Clínico; Técnicas e Procedimentos de Laboratório.

Abstract Paracoccidioomycosis (Pbmicosis) is a granulomatous disease with systemic impairment caused by dimorphic fungi *Paracoccidioides brasiliensis*. The clinical manifestations are diverse and have relation with the immune answer of the host. Paracoccidioomycosis diagnosis has evolved in these last years due to the advent of the serologic tests. These are used not only for diagnosis, but also to determine the antifungal therapeutic effectiveness during and after the treatment. The objective of this study was to correlate the results of immunodiffusion serologic tests of patients with Paracoccidioomycosis with the clinical forms of the disease in the population of São José do Rio Preto. Seventy nine medical records of patients assisted in the Hospital de Base of Medical School, São José do Rio Preto from 2000 to 2003 were used. The results showed that male population aged between 35 to 55 was the most significant; the majority was workers or inhabitants from rural area. Lungs, oral mucosa and lymph nodes were the structures more frequently impaired. The biopsy of injury was the diagnostic method most used (70.4%), the radiological images were compatible in 49% of the cases and serologic tests had been positive in 29 patients (40.8%). The chosen treatment was the sulfadiazine, followed by the administration of sulfametaxazol + trimetoprim. It was possible to correlate antibodies titers with the clinic tests; consequently the reduction of these regarding the therapeutical success.

Keywords Paracoccidioomycosis; Clinical Diagnosis; Laboratory Techniques and Procedures.

Introdução

A Paracoccidioomicose (Pbmicosose) é uma micose profunda causada por um fungo dimórfico, o *Paracoccidioides brasiliensis*. Esta doença sistêmica granulomatosa é endêmica de áreas tropicais e subtropicais da América Latina¹⁻⁷ que compromete

principalmente homens que vivem e/ou exercem atividades em áreas rurais², e que estão entre a segunda e quarta década de vida⁸.

Muitos estudos são realizados a fim de se compreender os

vários aspectos do agente etiológico, mas pouco se sabe sobre seu micro-habitat, e as circunstâncias envolvidas para o estabelecimento da infecção humana⁹.

A infecção é adquirida mais comumente por inalação de propágulos infecciosos, presentes no solo², sendo tal forma ainda pesquisada, podendo haver também penetração pelas mucosas bucal, faríngea e intestinal¹⁰.

De acordo com estimativas, mais de 10 milhões de indivíduos são infectados com o fungo, dos quais 2% podem desenvolver a doença¹¹. No Brasil, estimativas indicam uma incidência anual de 1 a 3 casos em 100 mil habitantes em áreas com alto índice de endemia, com um coeficiente de mortalidade de 0,14 por 100 mil habitantes⁶. Nos anos entre 1980 a 1995, a taxa anual de mortalidade foi de 3,48 por milhão de habitantes o que fez com que a Pbmicosse se destacasse como a quinta causa de mortalidade entre as doenças infecciosas e parasitárias predominantemente crônicas, apresentando a mais alta taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas¹².

As manifestações clínicas e patológicas possuem uma ampla variedade, pois dependem de fatores microbianos e sua relação com a resposta imune do hospedeiro. As lesões mucosas podem variar de ulcerações orais isoladas a envolvimento pulmonar intersticial difuso¹³. Dentre as lesões cutâneas são encontradas pápulas, vegetações, placas papulosas e abscessos. Muito freqüentemente ocorre o enfartamento ganglionar múltiplo. Esse é caracterizado por um aumento progressivo dos gânglios que tendem a evoluir para necrose central, e posteriormente para fistulização. Os órgãos internos são comumente atingidos, podendo haver lesões nos pulmões, intestino, fígado, baço, supra-renais, sistema nervoso central e osteoarticular^{10,14}. Essas manifestações, conforme o grau de apresentação são classificadas em duas formas clínicas: a forma aguda ou juvenil, e a forma crônica ou adulta^{9,7,14}.

O diagnóstico da Pbmicosse é baseado em diversas técnicas: as diretas, que incluem os preparados histológicos, exame a fresco ou em cultivo; as indiretas, que permitem um diagnóstico com certo grau de certeza⁹; e as por imagem, como a tomografia e a ressonância magnética¹. No entanto, nos últimos anos a evolução diagnóstica da Pbmicosse se estabelece pelo grande desenvolvimento de provas sorológicas. Através destes ensaios, é possível realizar o diagnóstico além de determinar com eficácia a terapêutica antifúngica durante e pós-tratamento⁹. Assim, a imunodifusão radial, a imunodifusão dupla, a contraímunoelctroforese, a fixação do complemento, a técnica imunoblotting e o teste Elisa têm sido cada vez mais utilizados⁷.

A imunodifusão é o teste sorológico mais importante usado no diagnóstico da Pbmicosse. Trata-se de um teste altamente específico (100%), mas com baixa sensibilidade (90%), causando dessa forma resultados falso-negativos¹⁵. Essa técnica está baseada na identificação e purificação da glicoproteína gp43 como antígeno exocelular^{9,13,15,16} principal componente antigênico do fungo *Paracoccidioides brasiliensis*¹³. Através da imunodifusão é possível relacionarmos a resposta humoral do hospedeiro com as formas clínicas da doença^{17,18,19}. Na forma juvenil há maiores níveis de imunoglobulina G (IgG) anti-

gp43, enquanto na forma crônica há um predomínio de IgA¹⁸. O presente trabalho teve por objetivo correlacionar os resultados dos testes sorológicos de pacientes com pbmicosse com as formas clínicas apresentadas pela doença, além de apresentar aspectos gerais da doença na população de São José do Rio Preto.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo, com base nas informações obtidas através dos prontuários de 79 pacientes atendidos no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, no período compreendido de abril de 2000 a julho de 2003.

Os dados relevantes à pesquisa foram: a idade, sexo, epidemiologia, avaliação clínica do paciente, relativo ao seu período de internação, como também dados fundamentais para a confirmação do diagnóstico da doença Pbmicosse, dentre eles, sorologia por imunodifusão, biópsia, intradermoreação, provas micológicas diretas, culturas, exames radiológicos e terapêutica de escolha.

A partir desses dados foi estudada a correlação entre a história clínica do paciente e os resultados laboratoriais, transformados em percentuais para melhor análise de um estudo comparativo. Os resultados destes dados foram confrontados com o conhecimento adquirido através do estudo da literatura médica.

Resultados

Dos 79 prontuários de pacientes com suspeita de Pbmicosse, encontrou-se positividade em 90%. A maioria dos pacientes, era do sexo masculino (84,5%) e com faixa de idade entre 27 a 77 anos (média 45 anos). Do total, 44 (56%) pacientes possuíam epidemiologia positiva para Pbmicosse, sendo tais, moradores ou trabalhadores da zona rural. Quanto à clínica apresentada, os principais órgãos acometidos foram o pulmão e as mucosas da orofaringe (fig. 1).

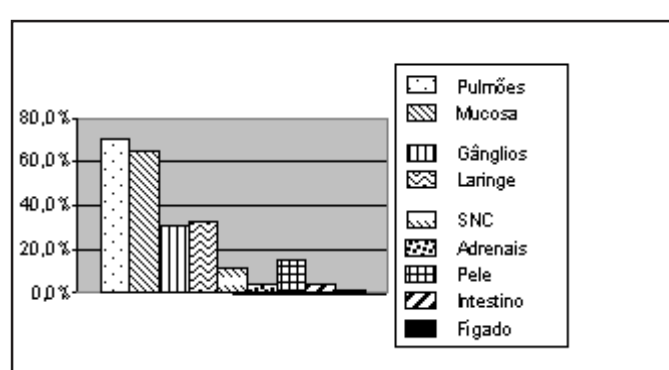


Figura 1. Manifestações clínicas da Pbmicosse.

São freqüentes os quadros de tosse com expectoração, lesões vegetantes em lábios e mucosa orofaríngea, odinofagia, fraqueza e linfonodomegalia.

Quanto ao método diagnóstico pode-se observar que, 50 (70,4%) pacientes apresentaram positividade por biópsia de lesão, 35 (49,3%) por imagem radiológica sugestiva/compatível com Pbmicosse e 29 (40,8%) com sorologia positiva por

imunodifusão radial. Dos 79 pacientes apenas 47 realizaram intradermoreação, sendo que apenas 4 (8,5%) foram positivos. Os valores percentuais representam métodos independentes ou associados (Fig. 2).

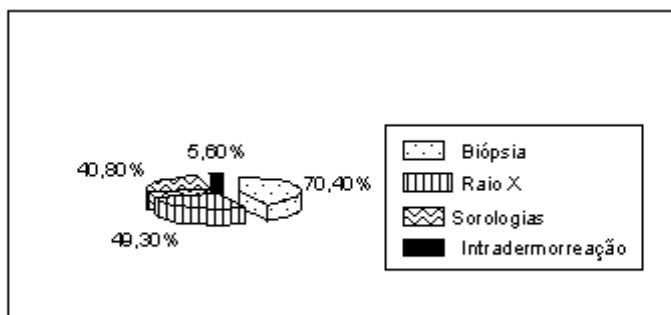


Figura 2. Representação gráfica de métodos diagnósticos da Pbmicose.

Em relação ao tratamento utilizado verificou-se que a droga de escolha foi a sulfadiazina e em menor eleição a sulfametoxazol + trimetoprim. Assim, 56,3% destes foram tratados com sulfadiazina embora a segunda também tenha sido uma escolha

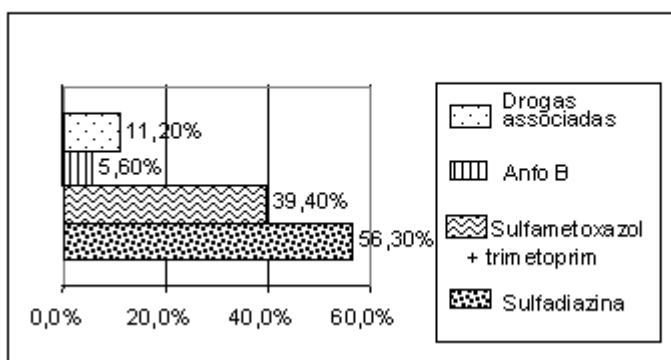


Figura 3. Representação gráfica da terapêutica utilizada no tratamento da Pbmicose.

Discussão

A Paracoccidiodomicose é uma das micoses profundas mais prevalentes da América Latina. É consenso na literatura médica a relação existente entre áreas endêmicas do patógeno Paracoccidiodomicose brasiliensis com regiões rurais^{9,7} apesar da existência de inúmeros estudos que tentam melhor avaliar seu micro-habitat⁹. O presente trabalho revelou que na região de São José do Rio Preto, esta característica se mantém, sendo que 50,7% dos pacientes vivem ou trabalham em áreas rurais. Além desses, um dado interessante mostrou ainda que, 12,7% dos pacientes eram motoristas de caminhão, exercendo uma profissão de maior risco para a doença devido à possibilidade de maior contato com áreas endêmicas. Todavia, chamou a atenção que os demais pacientes (36,6%), não pertenciam a tais grupos de risco e estiveram igualmente acometidos. Tal fato reforça a necessidade de se investigar a epidemiologia dessa doença nos micro ambientes, uma vez que, recentemente, vem apresentando mudanças. A demonstração de que esse fungo tem sido isolado em diferentes ambientes e a alta taxa de infecções em várias espécies de animais silvestres e domésticos

pode esclarecer o aumento de infecções nessas pessoas não pertencentes a grupos de risco²¹.

Com relação à idade e ao gênero mais acometido, não houve diferença dos dados de revisão da literatura, sendo a faixa etária mais afetada dos 35 aos 55 anos e a grande maioria homens (84,5%). Estudos realizados sobre a mortalidade de pacientes com pbmicose no estado do Paraná corroboram com os resultados obtidos. Dos 551 óbitos por pbmicose no período de 1980 e 1995, 85,3% eram homens na faixa etária entre 30 e 59 anos com predominância de trabalhadores em área rural¹².

Os dados encontrados relativos à clínica mostraram que a doença atingiu de forma significativa, os pulmões (70,4%), seguido de mucosas (64,8%) e gânglios (30,9%). Desse modo, percebe-se que a forma crônica da doença foi a totalitária nesse serviço. Assim, não foi possível realizar uma adequada correlação diferencial entre os níveis de titulação sorológica frente às duas principais formas clínicas: aguda e crônica. As titulações variaram apenas entre negativas, 1/2 e 1/32, independente das lesões crônicas serem unifocais ou multifocais.

Muitos estudos tentaram demonstrar a correlação existente entre a severidade da doença e altos títulos sorológicos, nesse sentido, Biagioni et al¹⁷, por meio da imunofluorescência indireta, mostraram que há um aumento dos níveis de anticorpos IgG em pacientes com a forma crônica quando comparado com a forma aguda. Igualmente, Del Negro et al⁷ encontraram diferença estatística significativa entre os títulos de anticorpos presentes nas formas aguda e crônica utilizando a contraímunoeletroforese e ELISA.

Todos os pacientes que obtiveram testes sorológicos negativos foram diagnosticados por meio de biópsia de lesão (70,4%), tendo sido esta a técnica mais utilizada para o diagnóstico da doença nesse estabelecimento, enquanto os testes sorológicos, que vêm apresentando um grande desenvolvimento, foram utilizados em apenas 40,8% dos casos. A intradermoreação se apresentou ineficaz no diagnóstico. A baixa reatividade obtida pode ser devida tanto à baixa imunidade encontrada nesses pacientes, quanto a uma possível má qualidade do material utilizado para o teste diagnóstico.

Quanto à terapêutica, esta se mostrou bastante eficaz, sendo seu uso relatado comumente na literatura médica. Tanto o uso da sulfadiazina (56,3%) quanto à associação de sulfametoxazol e trimetoprim (39,4%) determinaram à diminuição dos índices de anticorpos específicos. Em apenas 2 casos, em que houve recidiva da doença e os testes sorológicos seriados se mantiveram positivos, foi preconizado o uso de anfotericina B. A utilização preferencial por sulfadiazina é explicada pelo fato desta droga estar facilmente disponível à população, ao contrário dos medicamentos imidazólicos de alto custo²².

Por meio de testes sorológicos seriados, o presente trabalho conseguiu relacionar a diminuição dos anticorpos específicos com o seguimento do tratamento, corroborando com o estudo de Del Negro et al⁷. A sorologia, assim, é vista como um marcador de resposta e ativação da doença. Na presença de doença crônica ativada, os níveis de titulação encontrados são os mais altos. É possível admitir, dessa forma, que há uma relação entre

os níveis de titulação sorológicos com a clínica da paracoccidioidomicose, dado a diminuição destes, frente ao tratamento e melhora clínica do paciente.

Conclusões

O estudo realizado no Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto abordando o perfil da doença paracoccidioidomicose dessa região permite concluir que: confirma-se o fato da doença Pbmicosse atingir principalmente homens que vivem e/ou trabalham no meio rural. Porém o percentual de pacientes que não pertenciam ao grupo de risco foi significativo, reforçando a necessidade de estudos do micro-habitat do fungo. Quanto à clínica apresentada foi possível perceber que o comprometimento multissistêmico é freqüente na Paracoccidioidomicose.

Não foi possível relatar a existência de diferenças sorológicas entre as formas aguda e crônica da doença, devido o serviço apresentar uma grande demanda de pacientes com a forma crônica. Houve, porém, evidência da correlação entre aspectos clínicos do paciente e os resultados sorológicos, sendo confirmada a diminuição dos níveis de anticorpos no prosseguimento da terapêutica. Assim, a correlação clínica-sorológica ainda é motivo de discussão na literatura médica. Muitos estudos evidenciam tal existência, havendo, porém, distorção entre as diversas técnicas sorológicas.

Com o aprimoramento dessas técnicas espera-se que futuros estudos possam vir a confirmar a existência dessas correlações.

Referências bibliográficas

1. Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HA, Ribeiro CE, Werneck LC. Central nervous system paracoccidioidomycosis: clinical features and laboratorial findings. *J Infect* 2004 Feb.;48(2):193-8.
2. San-Blas G, Nino-Vega G, Iturriaga T. Paracoccidioides brasiliensis and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med Mycol* 2002 Jun.;40(3):225-42.
3. Borges-Walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of Paracoccidioides brasiliensis. *Trends Microbiol* 2002 Feb.;10(2):80-7.
4. Bethlem EP, Capone D, Maranhao B, Carvalho CR, Wanke B. Paracoccidioidomycosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999 Sep.;5(5):319-25.
5. Montenegro MR, Miyaji M, Franco M, Nishimura K, Coelho KI, Horie Y et al. Isolation of fungi from nature in the region of Botucatu, state of Sao Paulo, Brazil, an endemic area of paracoccidioidomycosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996 Nov./Dez.;91(6):665-70.
6. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of Paracoccidioides brasiliensis: how far from solving the riddle? *Med Mycol* 2001 Jun.;39(3):233-41.
7. Del Negro GM, Pereira CN, Andrade HF, Palacios SA, Vidal MM, Charbel CE, Bernard G. Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. *J Med Microbiol* 2000 Jan.;49(1):37-46.
8. Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, Wanke B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saúde Pública* 2002 set.-out.;18(5):1441-54.
9. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical and treatment up-date. *An Bras Dermatol* 2003 mar./abr.;78(2):135-50.
10. Sampaio R. Micoses profundas. In: _____. *Dermatologia*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2002. cap. 43, p. 535-61.
11. McEwen JG, Garcia AM, Ortiz BL, Botero S, Restrepo A. In search of the natural habitat of Paracoccidioides brasiliensis. *Arch Med Res* 1995;26(3):305-6.
12. Bittencourt JIM, Oliveira RM, Coutinho ZF. Paracoccidioidomycosis mortality in the state of Paraná, Brazil, 1980/1998. *Cad Saúde Pública* 2005;21(6):1856-64.
13. Souza AR, Gesztesi JL, del Negro GM, Benard G, Sato J, Santos MV, Abrahao TB, Lopes JD. Anti-idiotypic antibodies in patients with different clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000 Mar.;7(2):175-81.
14. Benard G, Duarte AJ. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. *Clin Infect Dis* 2000;31(4):1032-9.
15. Neves AR, Mamoni RL, Rossi CL, de Camargo ZP, Blotta MH. Negative immunodiffusion test results obtained with sera of paracoccidioidomycosis patients may be related to low-avidity immunoglobulin G2 antibodies directed against carbohydrate epitopes. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003 Sep.;10(5):802-7.
16. Elias Costa MR, Da Silva Lacaz C, Kawasaki M, de Camargo ZP. Conventional versus molecular diagnostic test. *Med Mycol* 2000;38 Suppl 1:139-45.
17. Biagioni L, Souza MJ, Chamma LG, Mendes RP, Marques SA, Mota NG et al. Serology of paracoccidioidomycosis. II. Correlation between class-specific antibodies and clinical forms of the disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78(5):617-21.
18. Baida H, Biselli PJ, Juvenale M, Del Negro GM, Mendes-Giannini MJ, Duarte AJ et al. Differential antibody isotype expression to the major Paracoccidioides brasiliensis antigen in juvenile and adult form paracoccidioidomycosis. *Microbes Infect* 1999 Apr.;1(4):273-8.
19. Diez S, Gómez BL, McEwen JG, Restrepo A, Hay RJ, Hamilton AJ. Combined use of Paracoccidioides brasiliensis recombinant 27-kilodalton and purified 87-kilodalton antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for serodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2003 Apr.;41(4):1536-42.
20. Restrepo A. Treatment of tropical mycoses. *J Am Acad Dermatol* 1994 Sep.;31(3 Pt 2):S91-102.
21. Conti IA. On the unknown ecological niche of Paracoccidioides brasiliensis: our hypothesis of 1989: present status and perspectives. *Rev Inst Méd Trop São Paulo* 2007;49(2):131-4.
22. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em Paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39(3):297-310.

Correspondência:

Margarete Teresa Gottardo Almeida
Av Brigadeiro Faria Lima, 5416
15090-000 – São José do Rio Preto-SP
Tel: (17)3201-5741 Fax: (17)3201-5734
e-mail: margarete@famerp.br
