

Paracoccidioidomicose no Hospital Universitário de Brasília

Paracoccidioidomycosis at Brasilia's University Hospital

Maria Vitoria Silva Campos¹, Gerson Oliveira Penna¹, Cleudson Nery de Castro¹,
Mario Augusto Pinto de Moraes², Marcelo Simão Ferreira³
e João Barberino Santos¹

RESUMO

Foram estudados 76 pacientes com paracoccidioidomicose, assistidos no Hospital Universitário de Brasília, entre 1984 e 2005. O gênero masculino representou 82,9% e a média de idade foi 42 anos. Atividades agropecuárias caracterizaram 54,9% dos pacientes. Entre pacientes com a forma crônica, 87% eram tabagistas e 55,3% etilistas. Em 71 pacientes sem co-infecção por HIV/aids: a) houve recidiva da paracoccidioidomicose em 21 (29,6%); b) a forma crônica ou mista acometeu 77,5% dos pacientes, com predominância de comprometimento orofaríngeo (70,9%) e pulmonar (67,3%), além de lesões linfonodais (29,8%), laríngeas (27,3%) e cutâneas (16,4%); c) na forma aguda/subaguda, predominou o comprometimento linfonodal (81,3%), seguido por lesões cutâneas (43,8%), resultando doença grave em 62,5% e moderada em 37,5%. Cinco pacientes tinham co-infecção por HIV/aids, dos quais três tiveram a infecção fúngica disseminada associada a acentuada imunodepressão.

Palavras-chaves: Paracoccidioidomicose. Região Centro-Oeste. Distrito Federal.

ABSTRACT

Seventy-six paracoccidioidomycosis patients attended at the university hospital of Brasília from 1984 to 2005 were studied. 82.9% were male and the mean age was 42 years. 54.9% of the patients were engaged in farming activities. Among the patients with the chronic form, 87% were smokers and 55.3% consumed alcohol. Among 71 patients without HIV/AIDS coinfection: a) paracoccidioidomycosis was recurrent in 21 (29.6%); b) the chronic or mixed form affected 77.5% of patients, predominantly in the oropharynx (70.9%) and lungs (67.3%), with lymph node lesions in 29.8%, laryngeal lesions in 27.3% and cutaneous lesions in 16.4%; c) in the acute/subacute form, lymph node lesions predominated (81.3%), followed by cutaneous lesions in 43.8%, which resulted in severe disease in 62.5% and moderate disease in 37.5%. Five patients had HIV/AIDS coinfection and three of them presented disseminated fungal infection together with marked immunosuppression.

Key-words: Paracoccidioidomycosis. Center-West region. Federal District.

A paracoccidioidomicose (PCM) é a micose sistêmica mais importante da América Latina. O Brasil detém 80% dos casos da doença, com distribuição irregular, concentrando-se em áreas endêmicas nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste^{8 11 12 15 20 23}. No período entre 1980 e 1995, foi considerada a oitava causa de óbito por doenças infectoparasitárias crônicas e recorrentes no país⁶. Por não ser uma doença de notificação compulsória⁸, o número real de casos é subestimado, baseado em registros hospitalares, relatos na literatura e poucos dados oficiais.

Apesar de incluso na região endêmica do Centro-Oeste, não existem dados na literatura médica sobre a prevalência da PCM no Distrito Federal. O Hospital Universitário de Brasília (HUB) é um serviço de referência para doenças infecciosas e

parasitárias, atraindo pacientes locais, do entorno e dos estados vizinhos. A amostra do HUB é representativa da prevalência e das características clínico-epidemiológicas da doença na região.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram revisados os prontuários dos pacientes com diagnóstico confirmado de PCM, assistidos no HUB, entre 1984 e 2005. Os pacientes foram identificados utilizando-se das informações registradas nos setores: Enfermaria de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Laboratório de Micologia, Centro de Anatomia Patológica, Departamento de Saúde Coletiva, e Farmácia.

1. Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, Brasília, DF. 2. Centro de Anatomia Patológica, Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF. 3. Instituto de Ciências Biomédicas, Departamento de Clínica Médica, da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG.

Endereço para correspondência: Dr^a Maria Vitoria Silva Campos. Núcleo de Medicina Tropical/UnB. Campus Universitário Darcy Ribeiro. Asa Norte. Caixa Postal 4517, 70904-970 Brasília, DF Brasil.

Tel: 55 61 3273-5008, Fax: 55 61 3273-2811

e-mail: mavialex@yahoo.com.br

Recebido para publicação em: 01/06/2007

Aceito em: 07/03/2008

A confirmação laboratorial baseou-se na positividade de pelo menos um dos exames micológico, histopatológico, ou citopatológico para *Paracoccidioides brasiliensis*. A classificação da apresentação clínica da PCM em formas aguda/subaguda ou crônica/mista seguiu os critérios descritos nos consensos sobre PCM^{9 16 21}.

Coletou-se as informações clínicas e epidemiológicas registradas em cada prontuário. Não foi possível a caracterização dos hábitos etilismo e tabagismo, importantes no contexto da doença, porque raramente foram quantificados pelos examinadores.

Os dados foram registrados em um formulário padronizado e organizados em um banco de dados, utilizando-se o programa Epi-Info versão 6. Os cálculos estatísticos de análise descritiva, teste χ^2 e teste de proporção foram realizados com o sistema SAS (*Statistical Analysis System*). Considerou-se o nível de significância quando o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

O número de casos de PCM, levantados no HUB entre 1984 e 2005, foi 112. Os casos foram confirmados mediante exame histopatológico, em 65 pacientes, com 58 (89,2%) positivos; exame micológico direto em 47 pacientes, com 31 (65,9%) positivos; cultura para fungos em 35 pacientes, com 23 (65,7%) positivos; exame citopatológico em 11 pacientes, com 3 (27,3%) positivos. A reação sorológica de imunodifusão foi realizada em 26 pacientes, com 21 (80,8%) positivos; a reação intradérmica à paracoccidioidina em 9 pacientes, com 2 (22,2%) positivos (Tabela 1).

Tabela 1 - Frequência dos métodos utilizados para o diagnóstico da paracoccidioidomicose.

Métodos	Pacientes		Positividade	
	nº	%	nº	%
Histopatológico	65	58	89,2	
Micológico direto	47	31	65,9	
Cultura	35	23	65,7	
Citopatológico	11	3	27,3	
Exame sorológico	26	21	80,8	
Intradermorreação	9	2	22,2	

Foram excluídos do estudo 33 pacientes com diagnóstico micológico ou histopatológico de *Paracoccidioides brasiliensis* positivo, sem registro de dados clínicos, e outros três pacientes cujo diagnóstico clínico não teve confirmação laboratorial. Desta forma, a amostra foi constituída de 76 pacientes.

Em 74 pacientes que informaram a naturalidade, 33 (44,6%) eram do Nordeste e 23 (31,1%) do Centro-Oeste, entre os quais 6 (8,1%) do Distrito Federal. Quanto ao local de procedência, informado por 75 pacientes, a maioria 54 (72%) provinha do Centro-Oeste, incluindo 32 (42,7%) procedentes do Distrito Federal. Entre 65 pacientes, 36 (55,4%) eram pardos, 21 (32,3%) brancos e, 8 (12,3%) negros. A atividade ocupacional de 71 pacientes foi distribuída em agropecuária 39 (54,9%), sem

significância estatística ($p=0,4913$); construção civil 6 (8,4%) e garimpo 2 (2,8%); 2 (2,8%) eram crianças. Dos pacientes com a forma crônica, tabagismo foi relatado por 47 (87%) e etilismo por 26 (55,3%).

A média de idade foi 42 anos, desvio padrão 15,25 e mediana 43,5 (6-77) anos nos 76 pacientes (Tabela 2). O tempo de doença até o estabelecimento diagnóstico, em 70 pacientes, teve média de 12 meses, desvio padrão 17,26 e mediana 6 (1-108) meses.

Desde a primeira notificação de infecção por HIV/aids no HUB, em 1989, foram assistidos 625 pacientes até o ano de 2005. A co-infecção PCM/HIV/aids foi relatada em 5 (6,6%) dos 76 pacientes estudados (Tabela 3). A incidência da co-infecção PCM/HIV/aids, na população com HIV/aids assistida, foi 0,8%. Os resultados expostos a seguir se referem aos 71 pacientes sem co-infecção por HIV/aids (dados específicos dos casos co-infectados serão apresentados em outro artigo).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com paracoccidioidomicose, por faixa etária.

Faixa etária (anos)	Número	Percentual
6 a 9	1	1,3
10 a 19	5	6,6
20 a 29	11	14,5
30 a 39	16	21,0
40 a 49	16	21,0
50 a 59	18	23,7
60 a 69	7	9,2
70 a 79	2	2,6
Total	76	100,0

Tabela 3 - Gênero, forma clínica e co-infecção paracoccidioidomicose/HIV/aids.

Forma clínica	Masculino		Feminino		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Sem co-infecção	59	53,1	12	16,9	71	100,0
Forma aguda ou subaguda	13	81,3	3	18,7	16	22,6
Forma crônica	46	83,6	9	16,4	55	77,4
Com co-infecção	4	80,0	1	20,0	5	100,0
Forma aguda ou subaguda	2	66,7	1	33,3	3	60,0
Forma crônica ou mista	2	100,0	-	-	2	40,0
Total	63	82,9	13	17,1	76	100,0

O gênero masculino representou 59 (93,6%) pacientes. Houve duas ocorrências pediátricas: um menino com 6 anos de idade apresentou forma disseminada, com caquexia, febre, hepatoesplenomegalia, nódulos subcutâneos, lesões osteoarticulares difusas, com óbito; uma adolescente de 13 anos com hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia superficial e mesentérica difusas, permanece em acompanhamento. Apenas um caso foi confirmado em gestante.

A forma crônica da PCM ocorreu em 55 (77,5%) e a forma aguda/subaguda em 16 (22,5%). Nas três primeiras décadas de vida, a forma aguda/subaguda foi exclusiva, enquanto que, na quarta década, abrangeu apenas 2 (15,4%) pacientes. Nos pacientes com a forma crônica (55), foi freqüente o comprometimento de orofaringe 39 (70,9%) e dos pulmões

37 (67,3%). As lesões laríngeas 15 (27,3%) foram exclusivas da forma crônica. Lesões linfonodais foram vistas em 17 (29,8%) pacientes com a forma crônica e em 13 (81,3%) com a forma aguda/subaguda e, as lesões cutâneas, em 9 (16,4%) com a forma crônica e em 7 (43,8%) com a forma aguda/subaguda. Na Tabela 4, pode-se observar, em resumo, as apresentações clínicas da forma aguda/subaguda da PCM.

A evolução foi grave em 4 (7,7%), moderada em 30 (54,5%) e leve em 21 (38,2%) pacientes com a forma crônica. Na forma aguda/subaguda, foi grave em 10 (62,5%) e moderada em 6 (37,5%). A recidiva clínica foi observada em 21 (29,6%) pacientes.

Entre os critérios definidores de gravidade¹⁶, comprometimento intra-abdominal foi diagnosticado em 12 pacientes (oito com a forma aguda/subaguda e quatro com a forma crônica); e linfadenomegalia nodular mediastinal, em três.

Tabela 4 - Sinopse da apresentação clínica dos pacientes com a forma aguda/subaguda da paracoccidiodomicose.

Gênero	Idade (anos)	Apresentação
♂	20	linfadenomegalia cervical concomitante a tuberculose intestinal
♀	23	linfadenomegalia periférica e mediastinal
♂	24	lesões cutâneas faciais
♂	23	lesão ileocolônica e linfadenomegalia intra-abdominal
♂	18	lesão cutânea única em coxa
♂	19	linfadenomegalia periférica, gomas em tórax, co-infecção com leishmaniose tegumentar americana
♂	26	linfadenomegalia intra-abdominal e periférica, ascite recidivante, lesões cutâneas
♀	30	hepatoesplenomegalia e anemia (gestante)
♂	17	linfadenomegalia periférica difusa
♂	29	linfadenomegalia periférica e intra-abdominal, hepatomegalia
♂	30	abscesso intra-abdominal, insuficiência renal crônica
♂	20	quadro consuntivo, linfadenopatia periférica difusa e intra-abdominal, hepatoesplenomegalia, derrame pleural refratário
♂	21	linfadenomegalia hilar e periférica, lesões cutâneas disseminadas
♂	6	lesões ósteoarticulares e cutâneas difusas, esplenomegalia
♂	19	colangite de repetição e dilatação cística do colédoco
♂	13	linfadenomegalia mesentérica e periférica

♂: masculino, ♀: feminino.

Tuberculose foi a co-morbidade mais freqüente (Tabela 5). Um paciente desenvolveu doença de Addison 15 anos após o diagnóstico de PCM em orofaringe. Cinco (6,5%) pacientes desenvolveram neoplasia maligna na vigência da micose: carcinoma basocelular

Tabela 5 - Freqüência de co-morbidades em pacientes sem a co-infecção por HIV/aids.

Co-morbidades	Número
Tuberculose	5
Doença de Chagas	4
Pitiríase versicolor	2
Ancilostomíase	2
Leishmaniose tegumentar americana	1
Estrongiloidíase	1
Amebíase intestinal	1
Sífilis	1
Brucelose	1

em face (2), carcinoma em pulmão e próstata (1), carcinoma epidermóide em olho (1) e, carcinoma epidermóide na boca, metastático para linfonodo cervical e fígado (1).

As drogas mais utilizadas, de forma isolada ou em associação seqüencial, para o tratamento de 71 pacientes (em 5 pacientes o diagnóstico ainda não era conhecido) foram: sulfametoxazol-trimetoprim (SMT-TMP) em 53 (74,6%), anfotericina B em 16 (22,5%), itraconazol em 15 (21,1%), cetoconazol em 13 (18,3%) e sulfadiazina em 9 (12,7%). A monoterapia foi empregada em 41 (57,7%) pacientes; a associação de duas drogas em 21 (29,6%), de três drogas em 7 (9,9%) e de quatro drogas em 2 (2,8%).

Houve seis óbitos, entre os quais três de pacientes com a co-infecção PCM/HIV/aids. O tempo de seguimento hospitalar foi em média 394,33 dias (DP=349,18) e a mediana 355,5 dias (3-844).

DISCUSSÃO

O Distrito Federal localiza-se em região considerada de moderada a elevada endemicidade de paracoccidiodomicose^{1 2 6 20}. Casos autóctones foram suspeitados em seis pacientes jovens residentes no Distrito Federal, sem história de viagens para outros estados, um deles co-infetado por HIV. Apesar da PCM ter um aspecto ocupacional ligado às atividades agropecuárias^{5 11 12 15 23}, pode ocorrer em pessoas que sempre residiram em áreas urbanas^{5 13 24}.

A paracoccidiodomicose prevaleceu no gênero masculino, entre a 4ª e a 6ª décadas de vida^{5 11 15 21}. A proporção encontrada entre os gêneros masculino e feminino (4,8:1) varia conforme a região, sendo 4:1 em Goiás e 125:1 no Rio Grande do Sul^{5 7 15 20}.

A grande freqüência de casos moderados e graves justifica-se em amostra de um hospital terciário, referência para doenças infecciosas e parasitárias.

A baixa prevalência de comprometimento respiratório em relação a outros estudos^{11 20 23} sugere que a hipótese de micose pulmonar tenha sido descartada pelo valor limitado da radiografia simples de tórax na avaliação de doenças pulmonares difusas. A investigação de micose pulmonar deve ser complementada com tomografia computadorizada¹⁷, exame seriado de escarro e/ou broncoscopia com lavado broncoalveolar¹⁰, os quais foram raramente realizados.

A elevada correlação entre hábitos de tabagismo e etilismo e comprometimento respiratório crônico^{20 24}, inclusive com lesões laríngeas^{4 20 24 25}, foi condizente com a literatura.

O exame histopatológico continua sendo o pilar para o diagnóstico da PCM¹³, devido à sua sensibilidade. Contudo, em alguns pacientes, o diagnóstico da PCM só foi possível através da cultura para fungos. Outros métodos diagnósticos foram úteis, porém menos empregados.

O largo uso de SMT-TMP^{19 20 23} se deve à eficácia alcançada contra as formas leves e moderadas e à disponibilidade do medicamento na rede pública de saúde. O itraconazol foi usado em apenas 21,1%, devido ao seu alto custo, embora a tendência atual seja recomendá-lo como primeira opção contra formas

leves e moderadas²¹. Alguns pacientes foram tratados com o cetoconazol, embora atualmente não seja mais recomendado para o tratamento. A anfotericina B continua sendo a droga de eleição para as formas graves e para as falhas de tratamento^{13 21 23}.

Não foi possível esclarecer se a doença de Addison desenvolvida em um paciente após a introdução da terapia antimicótica, foi de origem auto-imune, ou devida à adrenalite granulomatosa causada pela PCM²².

A taxa de co-infecção PCM/HIV/aids foi pequena^{3 14 18}, talvez por ter sido pouco investigada, uma vez que a padronização de rotinas para suspeição e diagnóstico de HIV/aids só ocorreu após 1984. Os cinco pacientes co-infectados habitavam área urbana. A co-infecção PCM/HIV/aids é incomum quando comparada a outras micoses superficiais e sistêmicas¹⁰. Mesmo assim, a vigilância diagnóstica desta associação, mormente em pacientes do campo, deve ser constante e os serviços de referência estimulados a fazê-la.

REFERÊNCIAS

1. Andrade ALSS. Paracoccidiodomicose linfático-abdominal - contribuição ao seu estudo. *Revista Patologia Tropical* 12: 165-256, 1983.
2. Barbosa W. Blastomicose sul-americana. Contribuição ao seu estudo no Estado de Goiás. Tese de Livre-Docência, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, 1968.
3. Bernard G, Duarte AJS. Paracoccidiodomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1032-1039, 2000.
4. Bisinelli JC, Telles FQ, Sobrinho JA, Rapoport A. Manifestações estomatológicas da paracoccidiodomicose. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 67: 683-687, 2001.
5. Blotta MHSL, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papaiordanou PMO, Goveia A, Camargo ZP. Endemic regions of paracoccidiodomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the Southeast region. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 61: 390-394, 1999.
6. Coutinho ZF, Silva D, Lazéra M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, Wanke B. Mortalidade por paracoccidiodomicose no Brasil (1980-1995). *Cadernos de Saúde Pública* 18: 1441-1454, 2002.
7. Ferreira MS. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidiodomicose. Tese de Livre-Docência, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, 1988.
8. Fornajeiro N, Maluf MLE, Takahachi G, Svidzinski. Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidiodomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38:191-193, 2005.
9. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidiodomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 20: 129-132, 1987.
10. Lazzarini-de-Oliveira LC, Arantes AA, Caiuby MJM. Utilidade da investigação rotineira de infecção fúngica pela broncoscopia em pacientes infectados ou não pelo HIV em um hospital geral, referência para SIDA. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32: 255-261, 1999.
11. Londero AT, Ramos CD. Paracoccidiodomicose: estudo clínico-micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. *Jornal de Pneumologia* 16: 129-132, 1990.
12. Maluf MLE, Pereira SRC, Takahachi G, Svidzinski TIE. Prevalência da paracoccidiodomicose-infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região Noroeste do Paraná, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 11-16, 2003.
13. Marques SA. Paracoccidiodomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 78: 135-150, 2003.
14. Marques SA, Conterno LO, Sgarbi LP, Villagra AMPC, Sabongi VPG, Bagatin E, Gonçalves VLC. Paracoccidiodomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Report of seven cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 37: 261-265, 1995.
15. Marques SA, Franco ME, Mendes RP, Silva NCA, Baccili C, Curcelli ED. Aspectos epidemiológicos da paracoccidiodomicose na área endêmica de Botucatu (São Paulo – Brasil). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 25: 87-92, 1983.
16. Mendes RP. Paracoccidiodomicose. In: Cimerman S, Cimerman B. *Conduitas em infectologia*. 1ª edição, Editora Atheneu, São Paulo, p. 384-399, 2004.
17. Muniz MAS, Marchiori E, Magnago M, Moreira LBM, Almeida Junior JG. Paracoccidiodomicose pulmonar – Aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiologia Brasileira* 35:147-154, 2002.
18. Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N, Antunes CM, Lambertucci JR. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to a university hospital of the South of Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 45: 69-74, 2003.
19. Nogueira MGS, Andrade GMQ, Tonelli E, Diniz SN, Goes AM, Cisalpino OS. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidiodomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39: 478-483, 2006.
20. Paniago AMM, Aguiar JJA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, Bodo W. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 455-459, 2003.
21. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em paracoccidiodomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39: 297-310, 2006.
22. Silva RC, Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, Moreira AC, Elias LLK. Insuficiência Adrenal Primária no Adulto: 150 Anos Depois de Addison. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 48: 724-738, 2004.
23. Valle ACF. Tratamento da paracoccidiodomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 67: 251-254, 1992.
24. Verli FD, Marinho SA, Souza SC, Figueiredo MAZ, Yurgel LS. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidiodomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica de Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38: 234-237, 2005.
25. Vieira EMM, Borsatto-Galera B. Manifestações clínicas bucais da paracoccidiodomicose. *Revista de Patologia Tropical* 35: 23-30, 2006.