

## **PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

- Baseada no artigo.
- Micoses profunda e sistêmica, de evolução aguda, subaguda ou crônica. Causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. É um fungo dimórfico, natureza é filamentoso e no corpo humano leveduriforme.
- Na natureza tem raízes e no corpo humano tem células.
  
- Foi encontrado no cão, tatu, preá e furão, gaurinim, ouriço, irara.
- 3 novas espécies denominadas PS2, PS3 e S1. Há ainda outra espécie Pb-01.
- Talvez, furamente haverá várias espécies que pertencem ao complexo *Paracoccidioides*.
- Se for comprovado que existe diferença de espécies, pode ser que a escolha terapêutica no tratamento da Paracoco talvez se torne mais complexa, mas tbm mais eficaz.
- Isso não é algo apenas da paracoco, a grande maioria dos fungos tem sido encontrado varias espécies.
- Tem crescido associação com tuberculose (8%) e HIV (4%).
- 8ª causa de morte entre as doenças predominantemente crônicas ou repetitivas, entre as infecciosas e parasitárias e **maior causa de morte entre as micoses sistêmicas.** Não é a mais letal, tem o maior número absoluto de mortes.
- Paracoco em pacientes com AIDS – 5% dos pacientes com AIDS tinham micoses sistêmicas.
- OBITO POR MICOSES SISTÊMICAS EM HIV - Dos imunodeprimidos, o óbito por micoses sistêmicas em HIV – principalmente criptococose, depois candidose, depois histoplasmose, aspergilose e em 5º lugar paracoccidioidomicose. Essa é a ordem do óbito por micoses sistêmicas.
- OBITO POR MICOSES SISTÊMICAS EM NÃO HIV – paracoco é maior causa de morte nos imunocompetentes.
  
- PATOGENIA
- Porta de entrada via respiratória, infecção pulmonar primária, há cicatrização do complexo primário com involução e manutenção de focos quiescentes ou disseminação linfática e ou hematogênica ou disseminação por contiguidade. Inoculação direta é rara.
- Temos 2 populações de resposta imune específica – uma que forma doença localizada e outra que faz disseminada.
- Resposta Th1 – infecção ou doença crônica.
- Resposta Th2 – infecção aguda ou subaguda juvenil.
  
- INFECCAO
- Paracoccidioidino positivo, sem outras manifestações clínicas e laboratoriais, correspondem aos pacientes que se infectaram e desenvolveram complexo primário mas não desenvolveram a doença.

- *Geralmente ao RX não persiste resíduo calcificado no parênquima pulmonar – isso é importante para diagnosticar histoplasmose que fica imagem calcificada pulmonar. Paracoco não fica. Isso é importante.*
- A doença decorre da progressão do complexo primário, reativação de foco quiescente ou reinfecção.
- FORMA AGUDA-SUBAGUDA
- Mais em ccas, tropismo para sistema monocítico-fagocitário, havendo linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, comprometimento da MO. Pode acometer TGI em 10% dos casos e não é comum ter alterações ao RX nas ccas.
- Não há comprometimento pulmonar em ccas. O imunossuprimido é igualzinho a forma infantil, mas tem comprometimento pulmonar, diferente da criança.
- Pode ter lesões de mucosa e ósseas.
- Resposta Th2.
- FORMA CRONICA
- Clássica, principalmente pulmonar. História mais longa, etilismo e tabagismo, subtipos **unifocal e multifocal**
- FORMA UNIFOCAL
- unifocal acomete primeiro pulmão, depois supra-renal, SNC, ossos e pele.
- Pode ter lesão infiltrada, eritemato-violácea de padrão sarcoide. **Unifocal tem lesões sarcoideas.**
- NEUROPARACOCCIDIOIDOMICOSE
- Pode ter vários sintomas, com hipertensão intracraniana e predomínio da forma pseudotumoral. Normalmente associada a forma crônica do adulto.
- FORMA MULTIFOCAL
- Lesão mucosa associada a quadro pulmonar. Estomatite moriforme há microgranulocitos e pontilhado hemorrágico, lesões dolorosas. Pode ter úlceras de bordos hiperqueratósicos. Lesões ulcerovegetantes.
- 85% dos casos de lesão pulmonar são do tipo intersticial difuso, pobre em sinais e sintomas.
- Estomatite moriforme, granulada hemorrágica.
- PARACOCO E IMUNOSSUPRESSÃO
- Quadro próximo ao da subaguda, mas há lesões pulmonares. Reação intradérmica de paracoccidina negativa, sorologia negativa ou fracamente positiva.

- PARACOCO E HIV
- 53 casos de coinfeccao que mostrou idade de 33 anos nos coinfectados x 45 anos nos não infectados. Mostrando que no imunossuprimido é mais precoce. Atividade rural presente em 59% dos pacientes.
- Atividade rural pregressa em 95% dos pacientes.
- Doença hepática associada em 15% dos HIV, principalmente hepatite C.
- Paciente HIV – não tem tanta relação entre sexo, tabagismo tbm não tem relação, nem consumo de álcool e nem coinfeccao por tuberculose.
- Comprometimento de mucosa, rouquidão foram mais frequentes nos não infectados pelo HIV.
- Nos pacientes com HIV-paracoco há um quadro semelhante a doença aguda-subaguda.
- Sorologias estão habitualmente negativas nos pacientes HIV.
  
- FORMAS SEQUELARES
- DPOC, estenose e obstrução de vias aéreas, insuficiência adrenal.
  
- PARACOCCIDIOIDOMICOSE SARCOIDEA
- Lesoes de padrão sarcoideo, manifestação tipicamente dermatológica, pode ser confundida com hanseníase.
- Há padrão inflamatório granulomatoso tuberculoide compacto e paucifungico. Os pacientes geralmente são jovens.
  
- SINDROME DO TUNEL DO CARPO
- Tb foi vista.
  
- DIAGNOSTICO
- Reações de ID geralmente são utilizadas em inquéritos epidemiológicos. Possível reação falso positivo em pacientes com HISTOPLASMOSE. Quando quero diferenciar paracoco de histoplasnose, tenho que testar **histoplasmina** alem da **paracoccidioidina**, pq os pacientes com histoplasnose tbm positivam para paracoccidioidina.
  
- EXAME DIRETO
- 37º C roda de leme e 25º C filamentos hialinos septados e clamidoconideos e artroconideos.
- A 25º C macroscópico lembra pipoca e cultura a 37º C aspecto cerebriforme.
  
- MICROCULTIVO
- 25º c filamentos septados, hialinos, clamidoconidios e artroconidios.
- 37º roda de leme.
- AP – procuramos roda de leme.

- SOROLOGIA
- Especifica para dx e serve para acompanhamento da evolução.
- SENSIBILIDADE DIAGNOSTICA
- Histopatologia positiva em 96% dos casos biopsiados.
- Sorologia positiva em 90%.
- Exame direto do tecido positiva em 74%.
- Exame direto do escarro positivo em 62%.
- Cell block do escarro positivo em 55%.
- Isso nos mostra a importancia da biopsia.
  
- TRATAMENTO
- Itraconazol e bactrim para formas leves a moderadas. Anfoterina B para formas graves.
- Itra 200mg-dia tomada única por 6 a 9 meses na forma leve e 12 a 18 meses na forma moderada.
- Bactrim 1200mg+480mg de 12-12h forma leve por 12 meses e moderada por 18 a 24 meses.
- Anfo B 0,5 a 1mg-kg-dia ou dias alternados. Forma grave dose total de 30mg-kg.
- SITUAÇÕES ESPECIAIS
- Gestante – única medicação usada é anfotericina B.
- IR – itraconazol ou outro derivado azolico.
- Hepatopatas – anfo B.
- Infância – sulfamidicos ou itraconazol pela praticidade de aplicação.
  
- CRITÉRIOS DE CURA
- Controles laboratoriais durante o tempo de tratamento. Reavaliações mensais nos primeiros 3 meses e a cada 3 meses ate completar um ano de seguimento.
- Cura sorológica – negativacao por 2 anos após o termino.
- Azolicos de 2ª geração estão começando a ser utilizados – voriconazol. É uma opção a mais. Mas Itra teve melhor resposta.
  
- REACAO PARADOXAL
- Deterioração clinica mesmo com tratamento adequado de determinada doença infecciosa. Isso já foi visto em outras doenças, principalmente com TB e hanseníase na sd de reconstituição imune nos HIV com as TARV.
- Houve associação com corticoide como forma coadjuvante para essas reações.
- Esse fenômeno é baseado na hipótese de que tem uma reação inflamatória grave quando temos formas clinicas mais disseminadas secundaria a esse tratamento levando a reação paradoxal.
- Altos níveis de TNF alfa circulantes e não há ensaios que corrobore o uso de corticoides.
- Tbm tem se estudado vacina para paracoco. Usa-se ag chamado P10 – fração molecular do ag do paracoco. Associado ao IL12 foi eficaz na redução da infecção pulmonar desses animais. Fez-se tbm aplicações IM e erradicou-se a infecção desses animais.

- A imunização com plasmídeo P10 e IL-12 foi eficaz na prevenção. Ainda falta estudos.

#### QUESTOES

- 1) São fungos dimórficos – histoplasmose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, peniciliose, esporotricose e blastomicose.
- 2) Novas espécies do gênero Paracoccidioides – P. Lutzii.
- 3) Gênero paracoco é pouco frequente no semiárido do nordeste – precisa de lugar úmido. (fungo dimórfico que precisa de lugar árido – coccidioidomicose)
- 4) Associação entre paracoco-infecção e HIV-AIDS na porcentagem entre 4 a 6% dos casos.
- 5) Associação de paracoco-infecção com HIV-AIDS - há alta frequência de linfonodomegalia. Simula a forma aguda. Tem menos comprometimento de mucosa e menos rouquidão – mas isso ocorreu em um estudo.
- 6) Associação da paracoco-infecção e HIV-AIDS pode ter sorologia falso-negativo, não esperamos altos títulos. Como há resposta imunológica precária, os títulos estão mais baixos.
- 7) Das enfermidades fúngicas associadas ao HIV-AIDS – a criptococose é a mais frequente causa de óbito, candidose é a 2ª e histoplasmose é a 3ª com maior mortalidade. Paracoco é a 5ª com maior mortalidade.
- 8) Os casos mais frequentes de paracoco são entre 30-50 anos.
- 9) Na classificação clínica da paracoco – infecção, forma aguda-subaguda, forma crônica do adulto, forma sequelar, e forma associada a imunodepressão. (forma sarcoidea tem relação com forma crônica)
- 10) Na classificação clínica considera-se a história natural da doença, a topografia acometida, tropismo para determinado órgão ou sistema.
- 11) História natural da infecção na paracoco – a primoinfecção não deixa seqüela pulmonar como na histoplasmose. A primoinfecção é habitualmente assintomática. Há formas a partir de focos quiescentes e há formas que evoluem do complexo primário. Primoinfecção pode ser pulmonar, inoculação direta (não frequente esta forma).
- 12) Interfere a história natural da paracoco – consumo de álcool, desnutrição, tabagismo.
- 13) Ocorrência de Ca associado a paracoco – não há comprovação de relação causa-efeito.
- 14) Relação a forma aguda-subaguda de paracoco – a expressão clínica principal é a linfonodomegalia. Comprometimento hepático é comum, comprometimento de mucosas não é muito comum, há comprometimento intestinal em 10% dos casos.
- 15) Forma crônica de paracoco – a apresentação mais comum na multifocal é pulmão e pele. Na unifocal acomete principalmente pulmão.
- 16) Manifestações clínicas da paracoco – lesão do SNC é principalmente parenquimatosa. Infiltrado pulmonar intersticial é a regra 86% dos casos. Sintomatologia pulmonar é crônica e demora para aparecer. Lesão genital pode ter no homem e mulher.

- 17) Dx de paracoco – histopatológico é padrão ouro, exame tipo ELISA é o método sorológico mais sensível, cultivo é método específico mas pouco sensível. Dermatopatologista é o principal diagnosticador.
- 18) Tratamento da paracoco – formas leves podemos usar bactrin e itraconazol, formas graves usamos anfo B e gestantes usamos anfo B (nefrotoxicidade e causa hipocalcemia).
- 19) Acompanhamento do tratamento e pós tratamento da paracoco – critério de cura é clínico, radiológico e sorológico. Controle sorológico é importante para acompanhar a titulação e ver cura clínica. Controle radiológico é trimestral. A recaída geralmente é após 2 anos de seguimento.