

Infecções fúngicas sistêmicas

Benedito Antônio Lopes da Fonseca

Disciplina de Moléstias Infeciosas

Departamento de Clínica Médica

FMRP-USP

Paracoccidioidomicose

Doença causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis* que normalmente se manifesta como uma doença crônica e progressiva, predominantemente em adultos do sexo masculino.

Paracoccidioidomicose

- Mucose sistêmica mais importante da América Latina
- pulmões \Rightarrow sítio primário de infecção \Rightarrow disseminação \Rightarrow mucosas, pele, sistema retículo-endotelial, adrenais

Paracoccidioidomicose

Etiologia

– *Paracoccidioidomycosis brasiliensis*

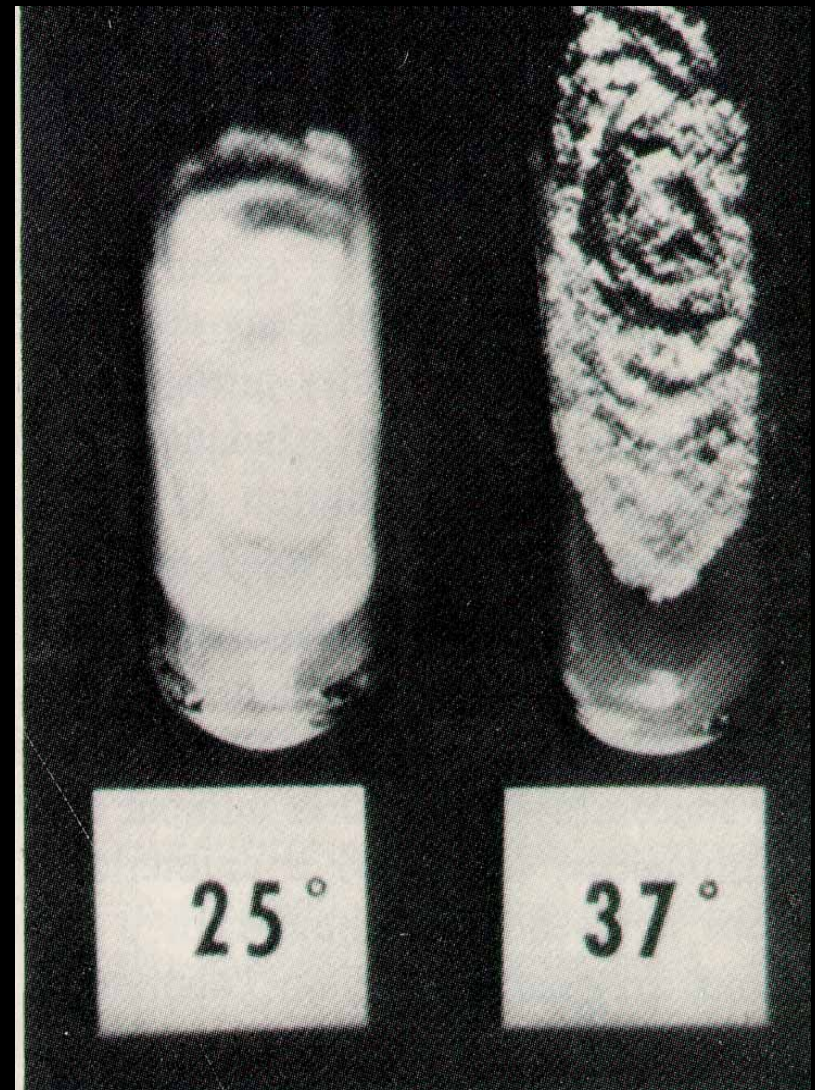
- fungo dimórfico
- 4-28°C ⇒ micélio filamentososo
- cultura a 37°C; tecidos; secreções e pus das lesões
⇒ levedura circular a ovalada, de tamanho variável (5-30 µm), circundada por uma parede celular de duplo contorno, encontrada isolada ou em pequenos agrupamentos de células

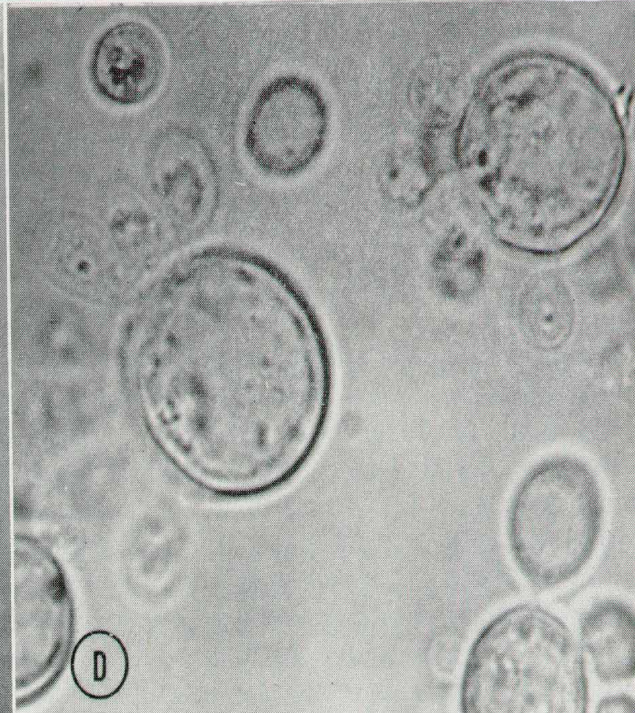
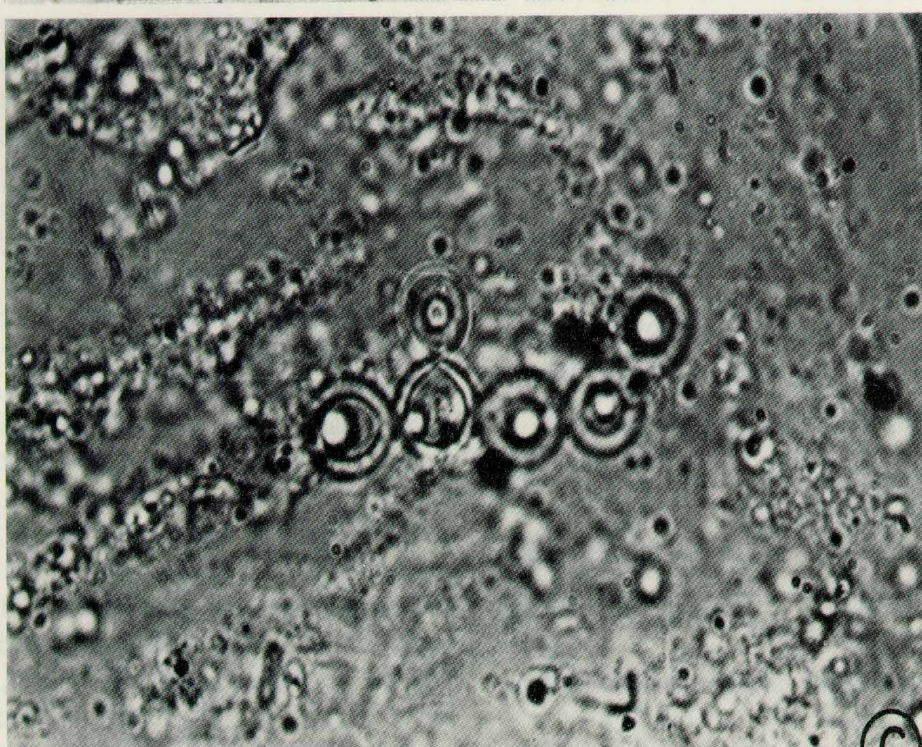
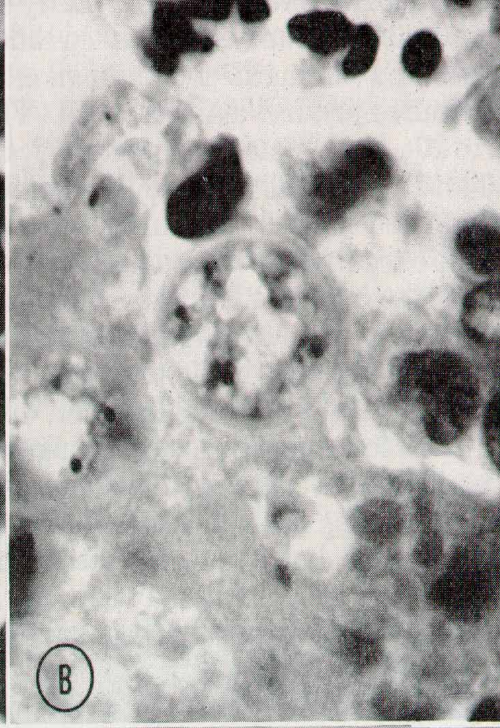
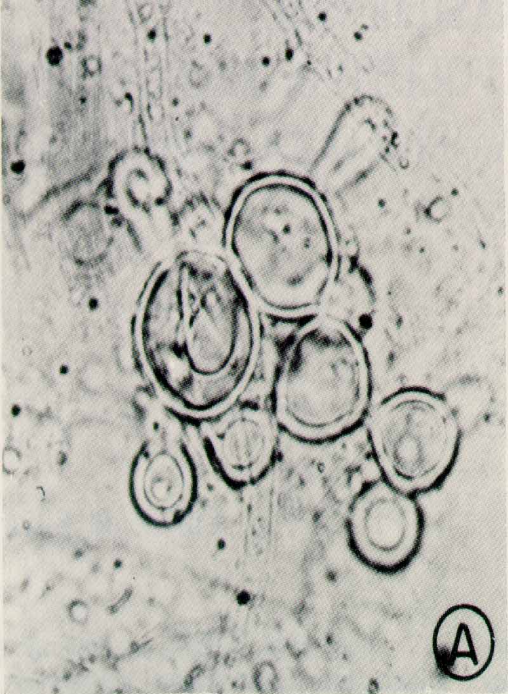
Paracoccidioidomicose

Etiologia

– *Paracoccidioidomycosis brasiliensis*

- reprodução \Rightarrow brotamento \Rightarrow roda de leme/Mickey mouse
- colônias a 37°C \Rightarrow 10 dias \Rightarrow aspecto cerebriforme \Rightarrow fácil diagnóstico
- colônias $19-28^{\circ}\text{C}$ \Rightarrow aspecto cottonoso
- conídios \Rightarrow elementos de resistência e propagação da espécie





Paracoccidioomicose

Epidemiologia

- prevalente México ⇨ Argentina
- poupa alguns países ⇨ ilhas do Caribe; Chile
- incidência: 1-3 pacientes/100.000 habitantes (AL)
- Brasil ⇨ SP; RJ; MG; PR; RGS; GO; MG
- características ecológicas
 - áreas tropicais e subtropicais ⇨ T° moderada e umidade elevada durante a maior parte do ano
 - isolamento de fontes não humanas ⇨ plantações de café; tatu
 - alta incidência (70%) em trabalhadores de fazendas de café
 - índios da Amazônia que plantam café ⇨ alta incidência

Global Distribution of Paracoccidioides brasiliensis



Paracoccidioidomicose

Epidemiologia

- doença não contagiosa de pessoa a pessoa
- infecção inalatória
- maioria dos pacientes \Rightarrow >30 anos de idade
- rara em crianças e adolescentes
- distribuição homem : mulher \Rightarrow 15:1
- infecção \Rightarrow teste cutâneo paracoccidiodina \Rightarrow mesma prevalência em ambos os sexos
- doença \Rightarrow pessoas \Rightarrow idade pré-puberal \Rightarrow diferença inexistente

Paracoccidioidomicose

Epidemiologia

- diferença de incidência em adultos ⇒ ação inibitória dos estrógenos no crescimento do fungo, principalmente dos micélios ⇒ levedura
- menor exposição ao microambiente do *P. brasiliensis*
- maior incidência ⇒ trabalhadores rurais (agricultura)
- alcoolismo, desnutrição e tabagismo ⇒ doença
- doença ⇒ longos períodos de latência ⇒ pacientes desenvolvem doença >30 anos após deixar zona endêmica ⇒ fungos ⇒ linfonodos

Paracoccidioidomicose

Patogenia

- virulência do agente vs imunidade do hospedeiro
- menos freqüente em mulheres ⇨ estrógeno
- mecanismos de defesa
 - mediada por células
 - formas graves
 - diminuição da resposta a testes cutâneos
 - diminuição de linfócitos T helper
 - diminuição de secreções de linfocinas (IFN- γ)
 - reativação da doença em pacientes com linfoma, HIV
 - fagocitose ⇨ neutrófilos ou macrófagos
 - fagocitose ⇨ normal
 - digestão intracelular ⇨ comprometida
 - cepas virulentas ⇨ resistente à fagocitose

Paracoccidioidomicose

Manifestações clínicas: considerações gerais

- infecção primária ⇒ subclínica ⇒ dormente
- imunodepressão do hospedeiro ⇒ reativação da doença
- resposta imune é diretamente proporcional à forma clínica e gravidade da doença
- imunidade celular deprimida na fase de doença; imunidade humoral ⇒ intacta
- padrão Th2 de resposta imune
- forma juvenil ⇒ imunidade celular comprometida; CD4/CD8 alterados

Paracoccidioidomicose

Manifestações clínicas: considerações gerais

- alteração na produção de citocinas regulatórias pelos linfócitos
- esporadicamente ⇒ infecção oportunista ⇒ pacientes imunossuprimidos
- doença polimórfica, grave e progressiva (raramente auto-limitada)
- jovens ⇒ curso subagudo e grave prognóstico
- adultos ⇒ evolução crônica e bom prognóstico (se adequadamente tratada)

Paracoccidioidomicose

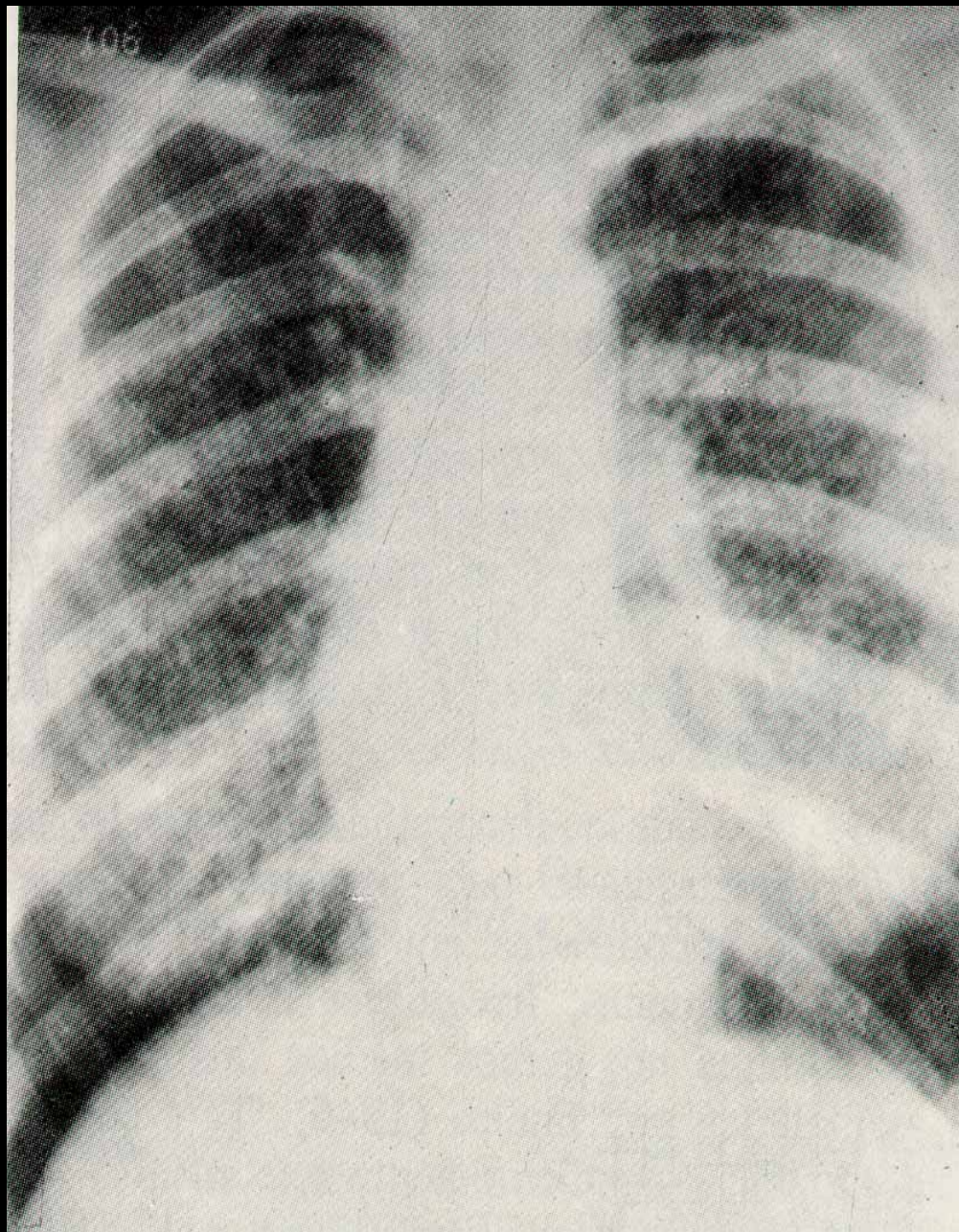
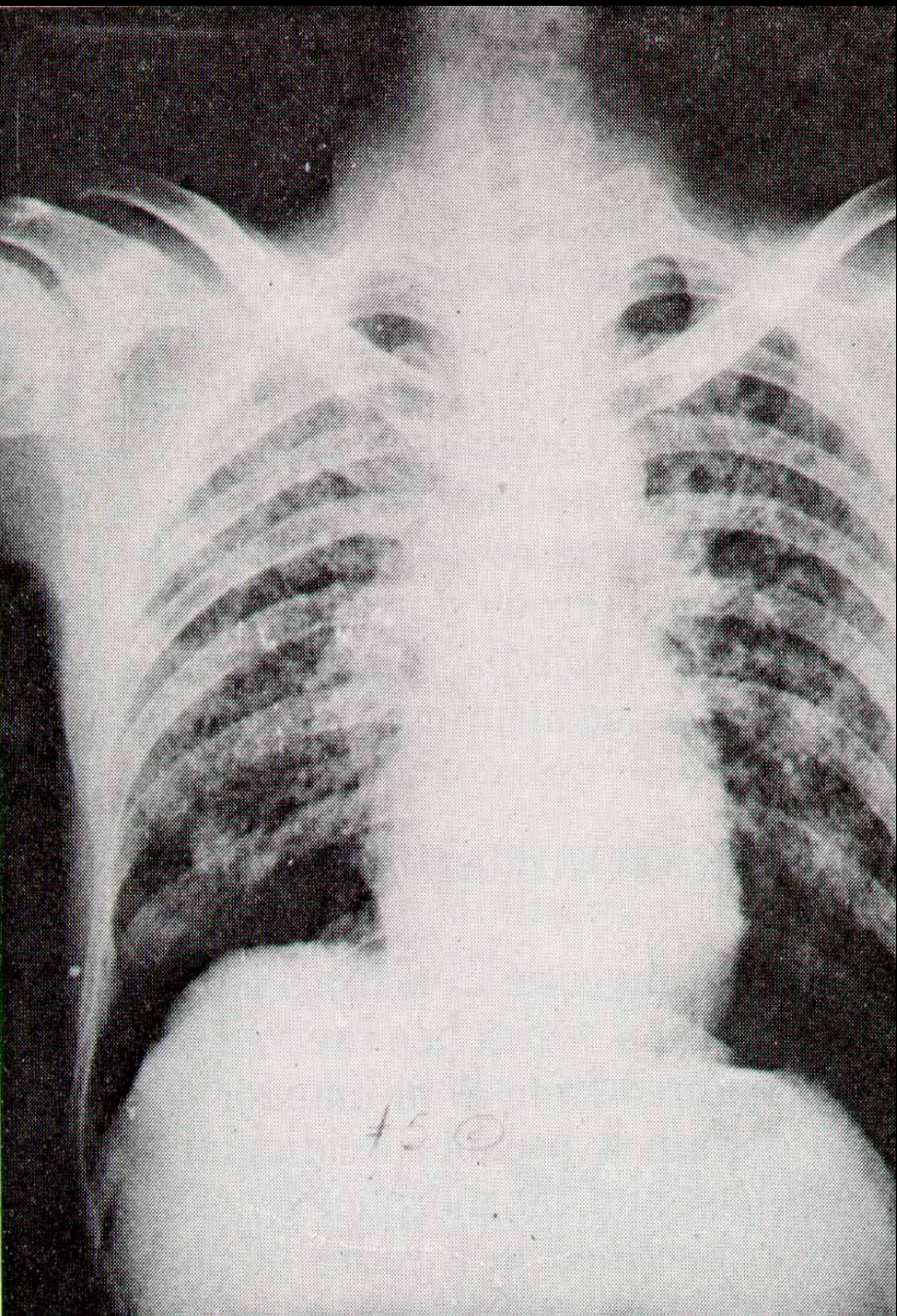
Manifestações clínicas

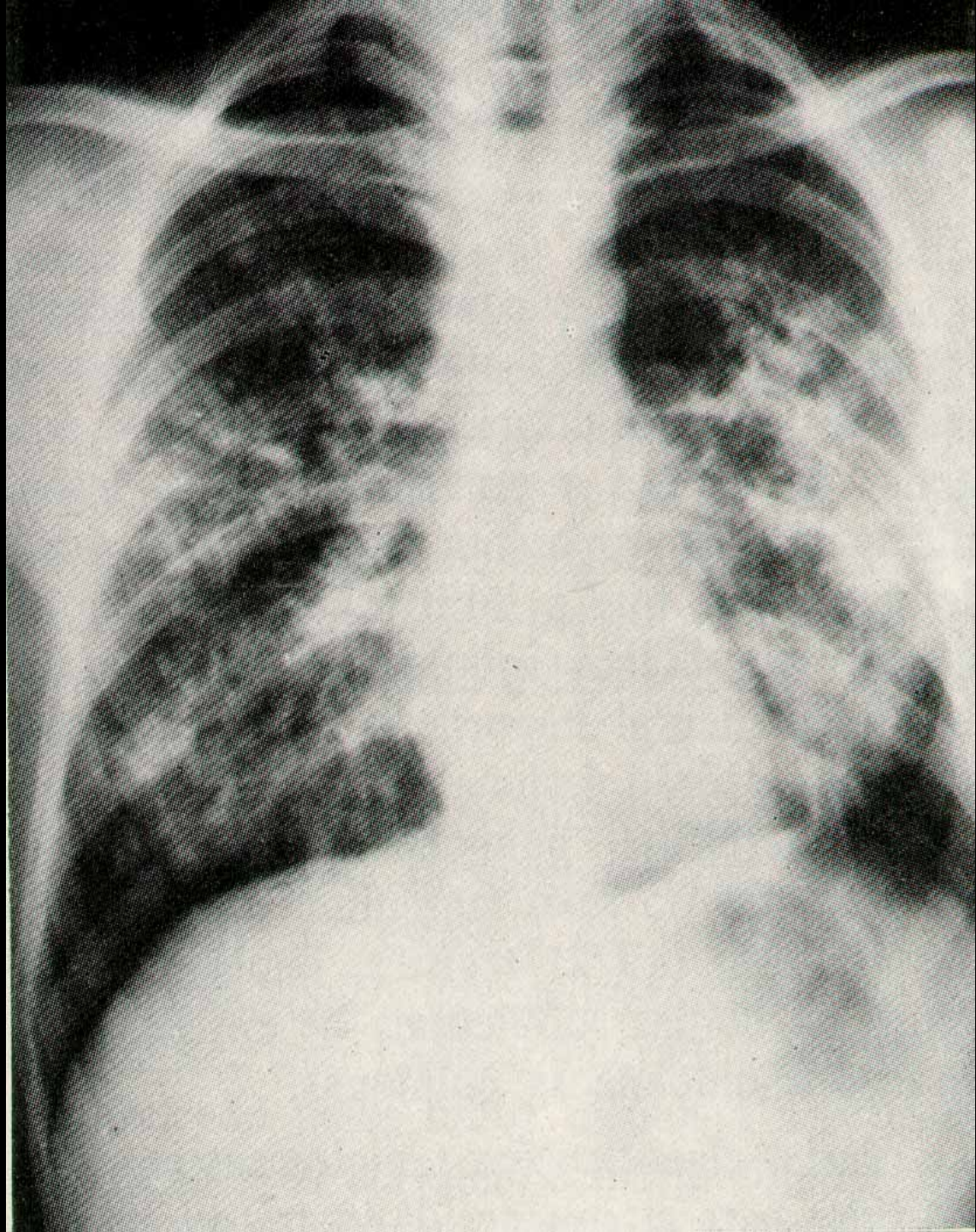
- pulmões ⇒ sítio primário de infecção
- forma juvenil ⇒ sistema reticulo-endotelial ⇒ alvo; sintomas respiratórios são mínimos
- forma adulta ⇒ maioria ⇒ doença respiratória isolada ou parte do quadro clínico
- principais achados clínicos:
 - ulcerações mucosas principalmente em boca e nariz
 - disfagia e alterações da voz (rouquidão)
 - lesões cutâneas localizadas na face e membros
 - adenomegalia, principalmente cervical
 - problemas respiratórios: dispnéia, tosse, dor pleurítica

Paracoccidioidomicose

Acometimento pulmonar

- dispnéia leve
- ausculta pouco alterada em comparação com os achados radiológicos
- RX ⇒ infiltrados nodulares confluentes, aspecto intersticial, freqüentemente bilateral e simétrico; condensações podem ocorrer.
 - alterações ⇒ bases e campos médios pulmonares; ápices geralmente limpos
 - cavidades ⇒ freqüentes; adenopatia hilar incomum
 - doença de longa duração ⇒ fibrose; enfisema; hipertrofia ventricular direita

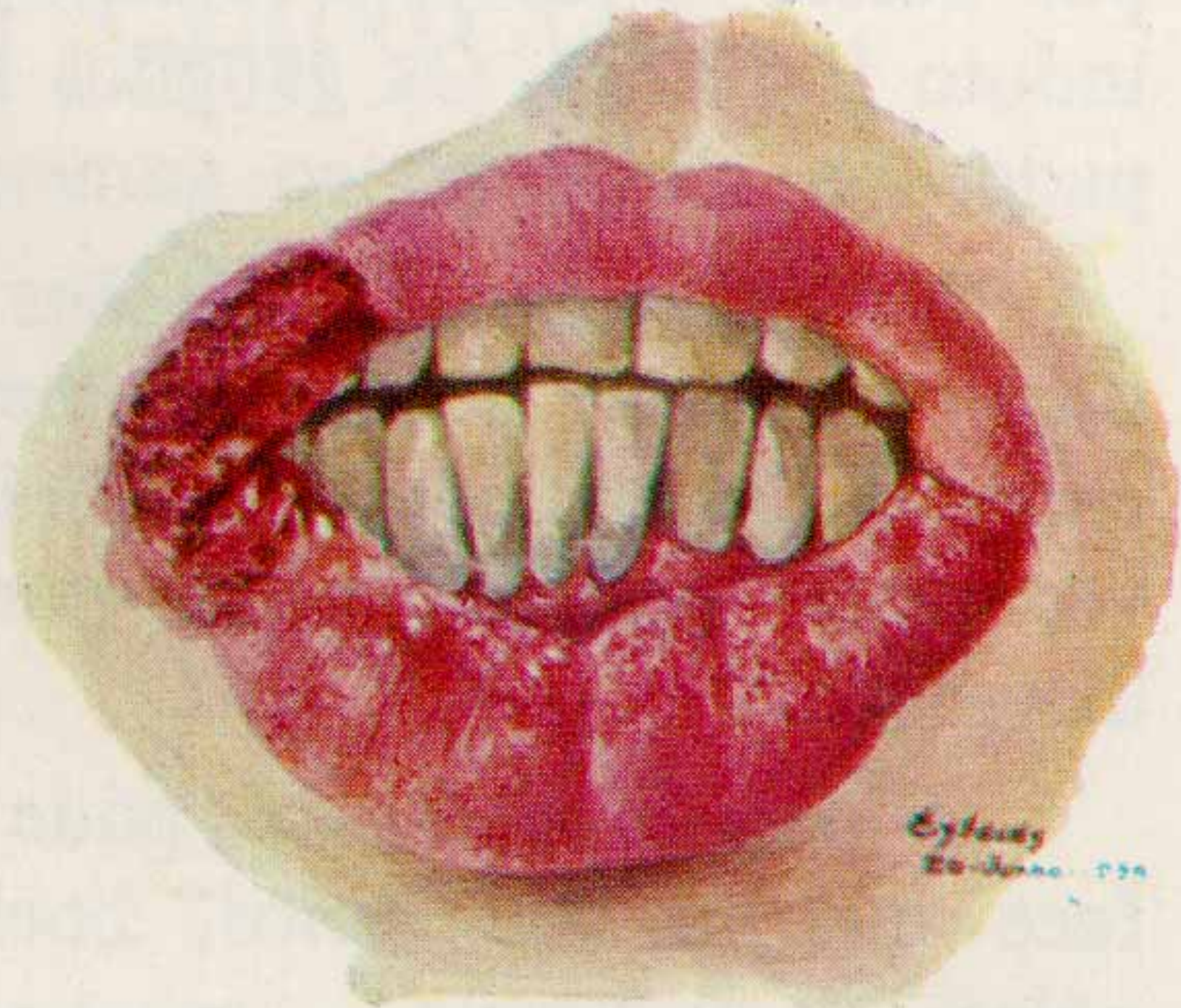




Paracoccidiodomicose

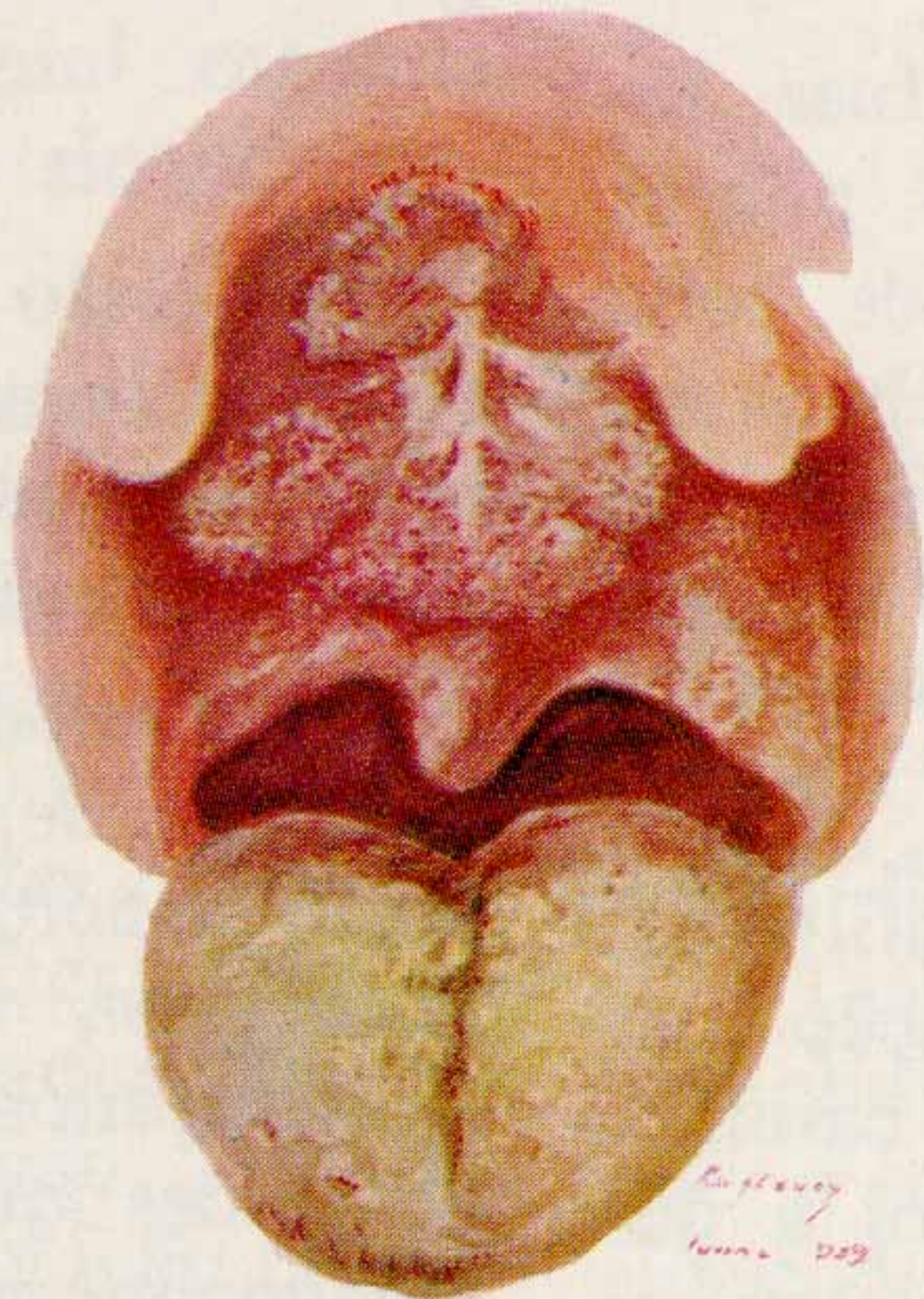
Lesões mucosas

- estomatite moriforme ⇒ lesões granulomatosas com pontilhado hemorrágico, infiltradas, ulceradas e dolorosas ⇒ boca, lábios, gengivas, língua e palato; menos freqüentes ⇒ nariz, laringe, faringe
- perda dentária
- disfonia ⇒ lesão de cordas vocais
- cicatrização ⇒ lesões fibróticas cicatriciais



Eyth
20 June 1900





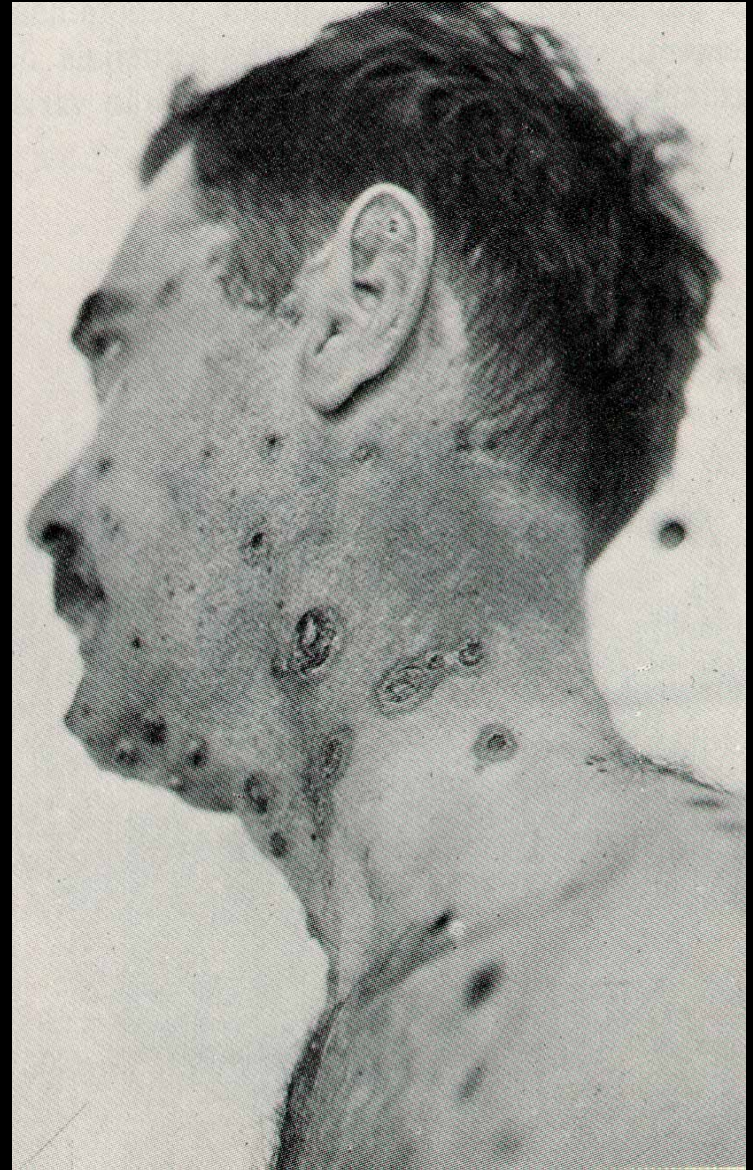
R. H. H. H.
1889



Paracoccidioidomicose

Pele

- polimórficas ⇒ pápulas, ulcerações, lesões verrucosas e infiltrativas, granulomatosas ⇒ ocorrem ao redor de orifícios naturais
- freqüentemente lesões em vários órgãos coexistem





Paracoccidioidomicose

Linfonodos

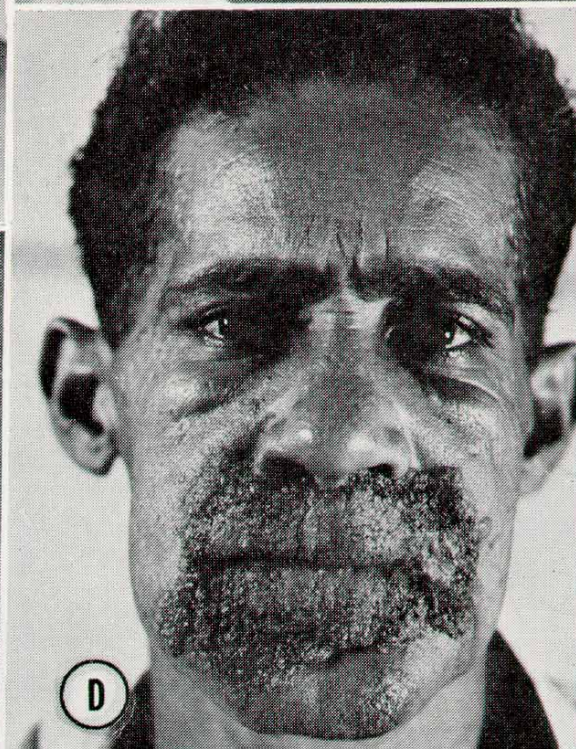
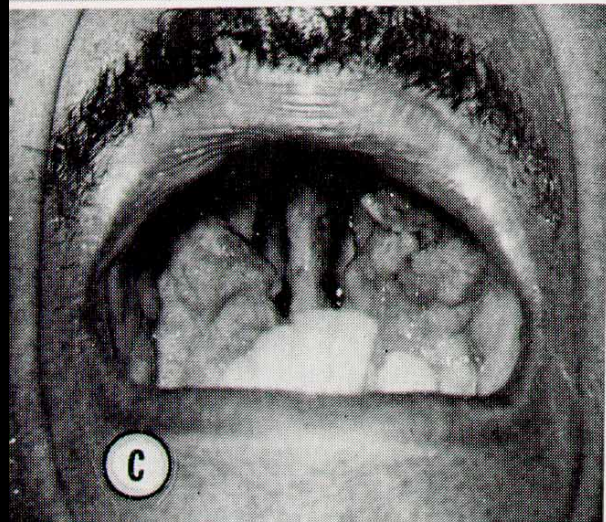
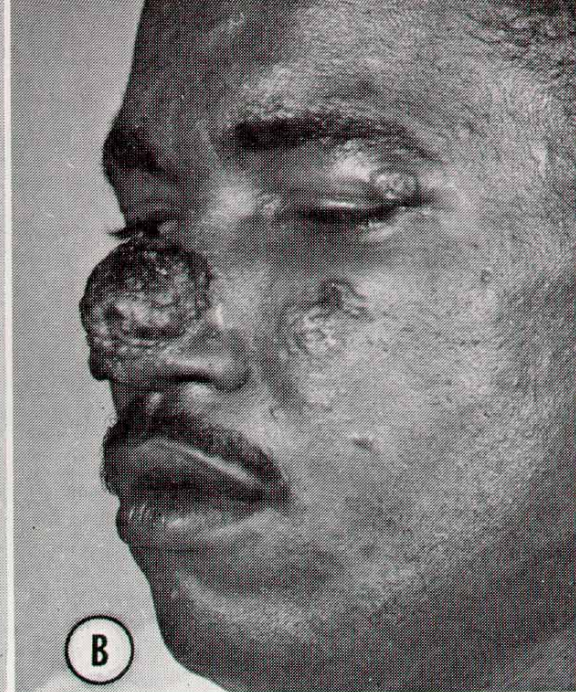
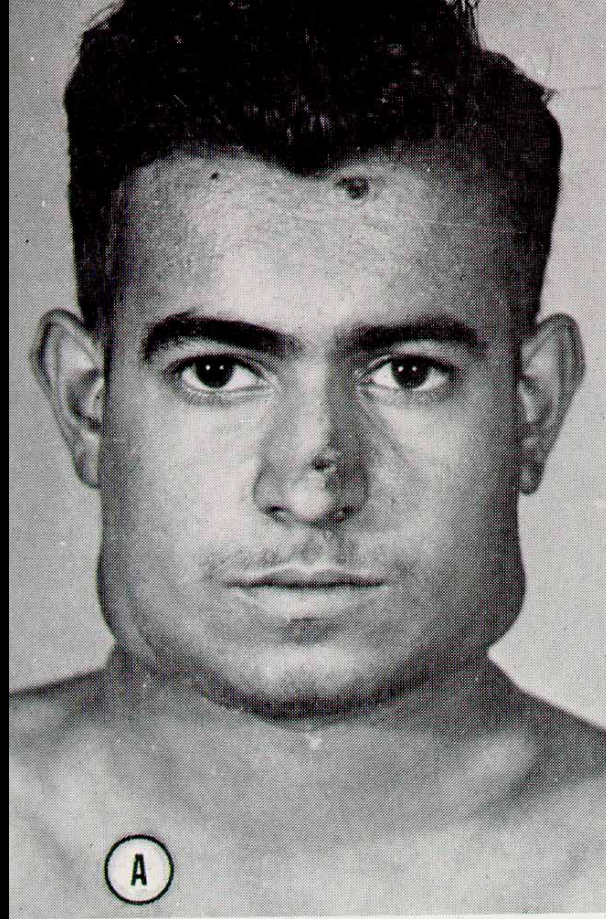
- adenomegalia
- cervicais, axilares, mesentéricos, mediastinais
- fístulas

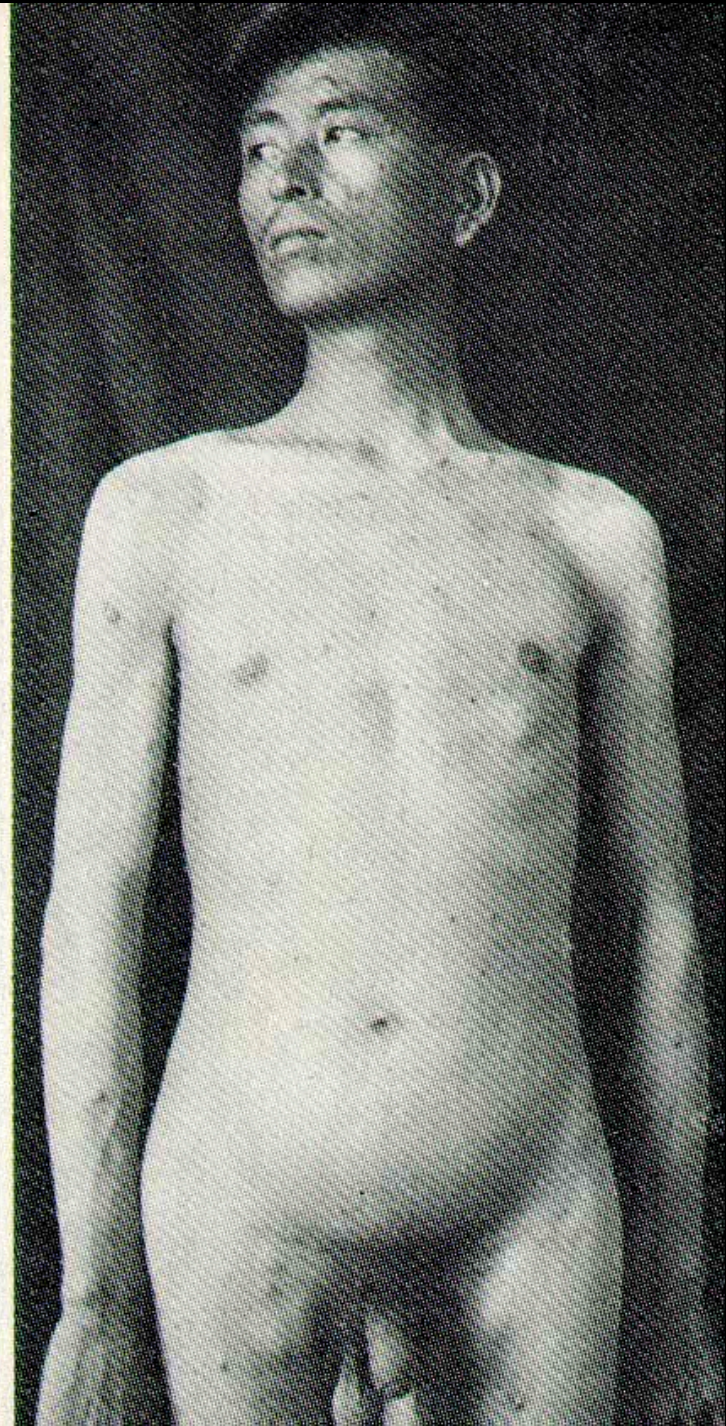
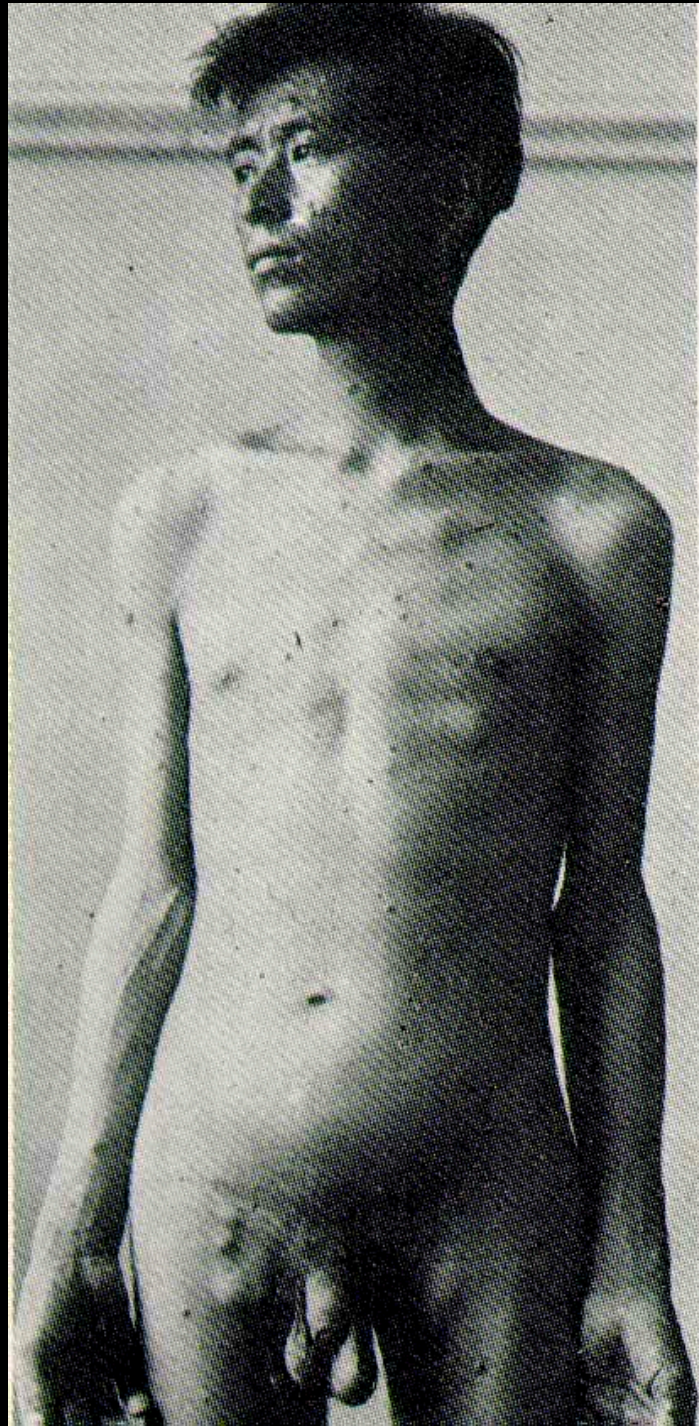
Adrenais

- ↓ função adrenal ⇔ Doença de Addison
- patologia: hipertrofia e lesões nodulares

Outras lesões

- baço, fígado, trato gastrintestinal, ossos, SNC são ocasionalmente acometidos





Paracoccidioidomicose

Diagnóstico diferencial

- tuberculose \Rightarrow coexistência em 15-20% casos
- histoplasmose
- linfoma
- leishmaniose
- hanseníase
- sífilis

Paracoccidioidomicose

Diagnóstico diferencial

Leishmaniose

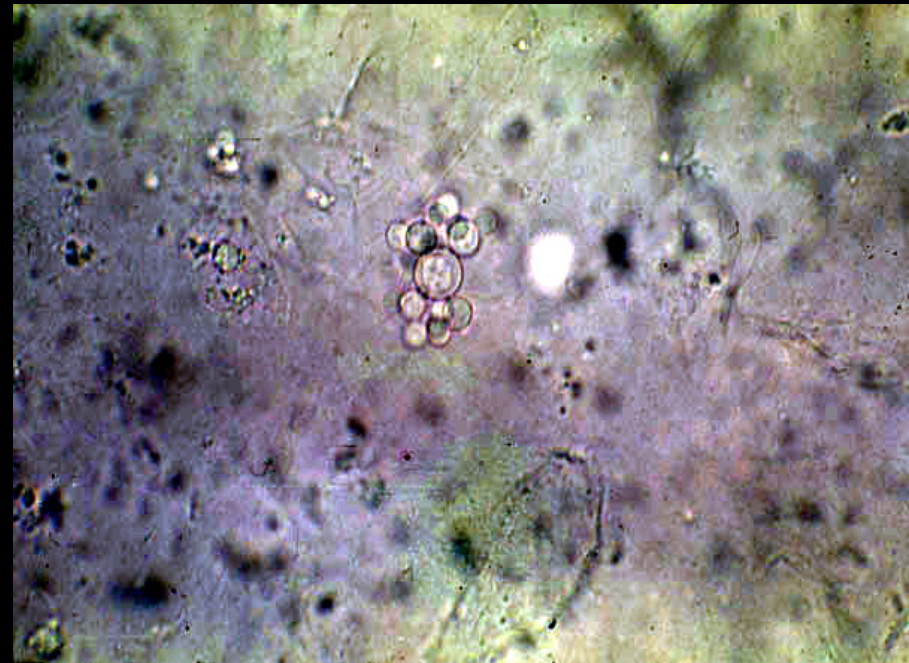


Paracoccidioidomycose

Diagnóstico laboratorial

– exame direto

- escarro, secreções, pus ⇒ microscopia direta (KOH) ⇒ 93%
- células com morfologia característica, paredes refringentes, múltiplos brotamentos

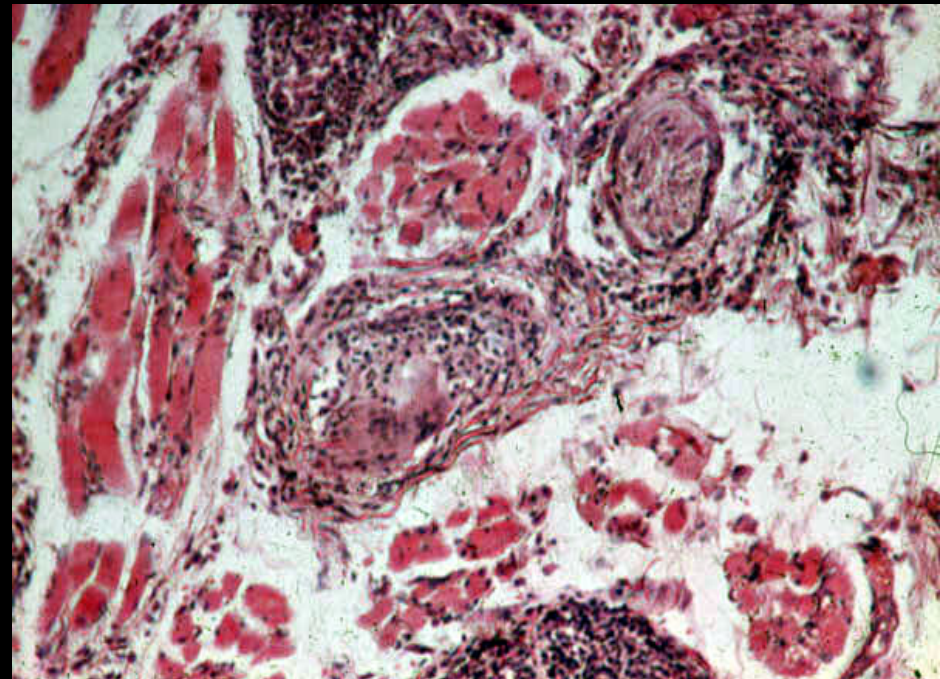


Paracoccidiodomicose

Diagnóstico laboratorial

– histologia

- padrão histológico ⇒ granuloma micótico misto ⇒ neutrófilos, células epitelióides, células gigantes multinucleadas com fungo no interior
- coloração de Gomori ⇒ biópsia diagnóstica
- ausência de gemulações múltiplas ⇒ *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*
- linfonodo ⇒ centros germinativos hipertrofiados com um número aumentado de plasmócitos



Paracoccidioidomicose

Diagnóstico laboratorial

– Cultura

- atividade da doença
- incubação \Rightarrow temperatura ambiente
- meios de cultura \Rightarrow agar Mycobiotic ou Mycosel ou agar de extrato de levedura com antibióticos
- incubação por até 6 semanas

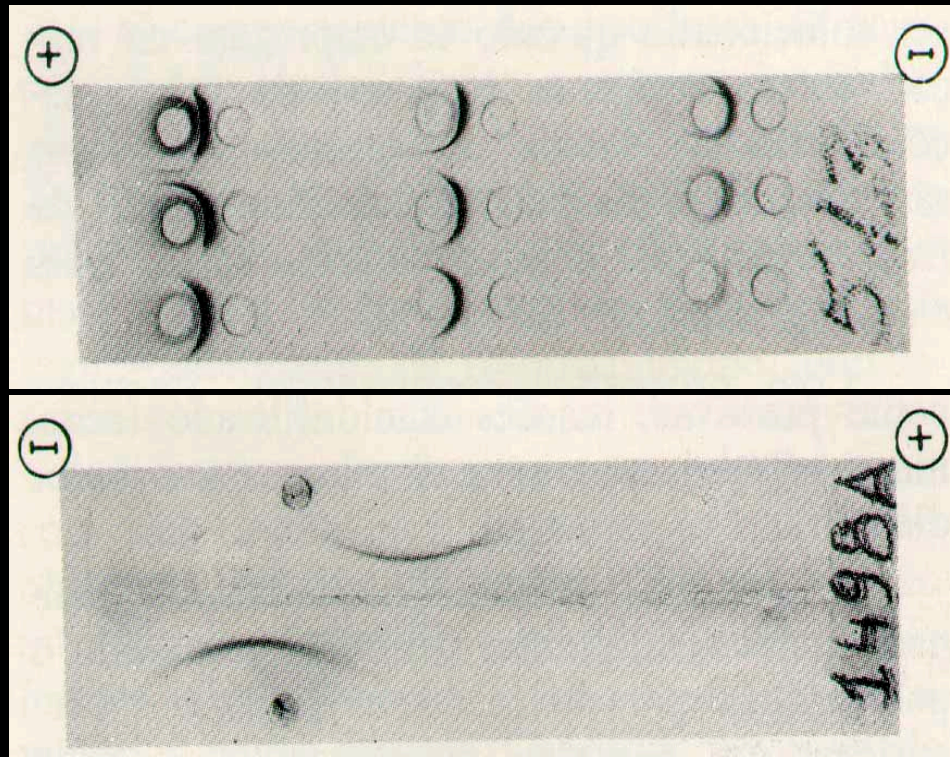
– Testes cutâneos

- paracoccidioidina
- inadequada para diagnóstico (30-50% não reatores)
- prognóstico bom \Rightarrow negativo \rightarrow positivo

Paracoccidiodomicose

Diagnóstico laboratorial

- Sorologia
 - diagnóstico
 - seguimento da doença
 - CIE; imunodifusão em agar



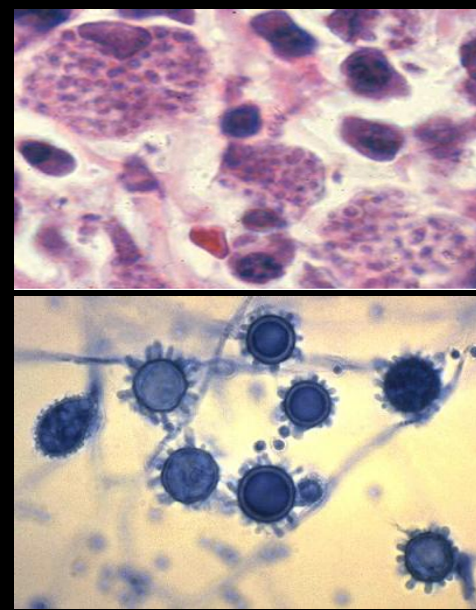
Paracoccidioomicose

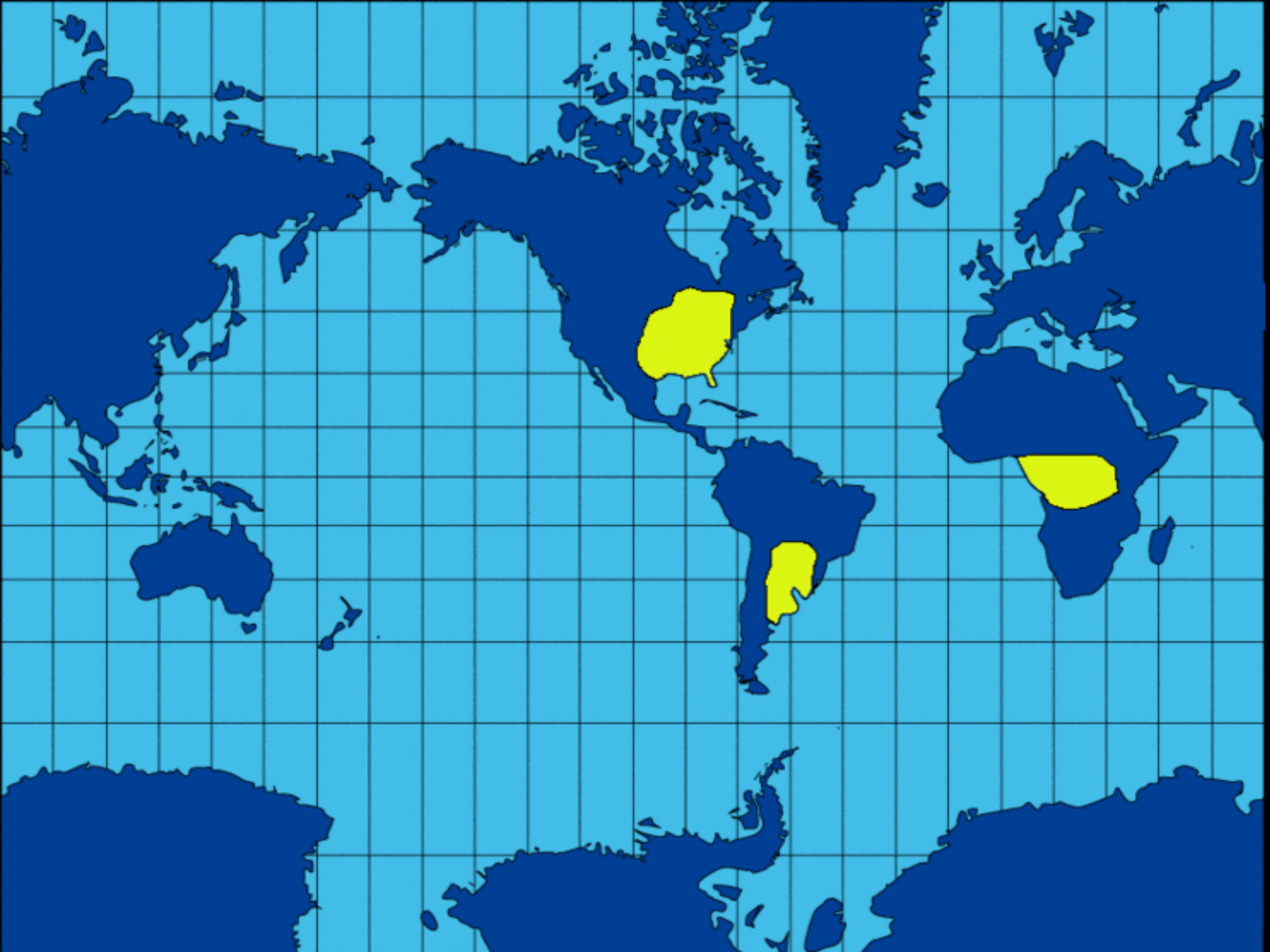
Tratamento

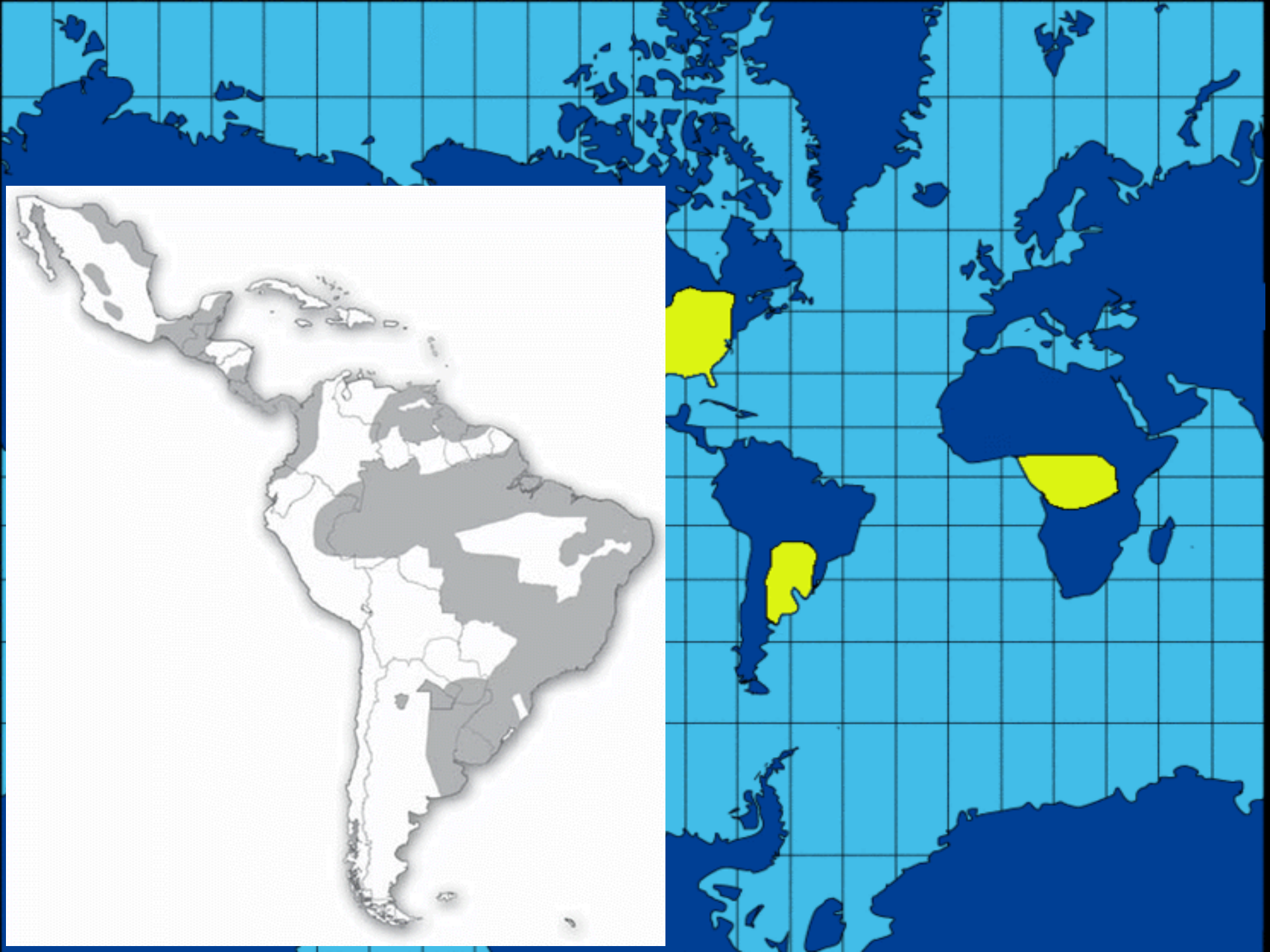
- tratamento de suporte: dieta, repouso, correção da anemia
- sulfonamidas
 - sulfadiazina \Rightarrow 4-6 g/d (60-100 mg/d) \Rightarrow meses \rightarrow anos
 - cotrimoxazol \Rightarrow 160/800 mg 8/8 h \Rightarrow meses \rightarrow anos
- compostos imidazólicos
 - cetoconazol \Rightarrow 400 mg/d por 3 meses \Rightarrow 200 mg/d
 - itraconazol \Rightarrow 100 mg/d (6 - 12 meses)
 - fluconazol \Rightarrow 600 mg/d (pouco usado)
- anfotericina B
 - dose cumulativa \Rightarrow \sim 2 g
 - reservada para casos graves e não responsivos a outros esquemas terapêuticos

Histoplasmosse

- *Histoplasma capsulatum*
 - Fungo dimórfico (depende T°C)
 - Organismo humano ⇒ levedura
 - Solo ⇒ micélio/conídeos
- Habitat ⇒ solo com alto conteúdo Nitrogênio
 - Distribuição geográfica
 - Presente em fezes de morcegos e pássaros
 - Cavernas ⇒ morcegos

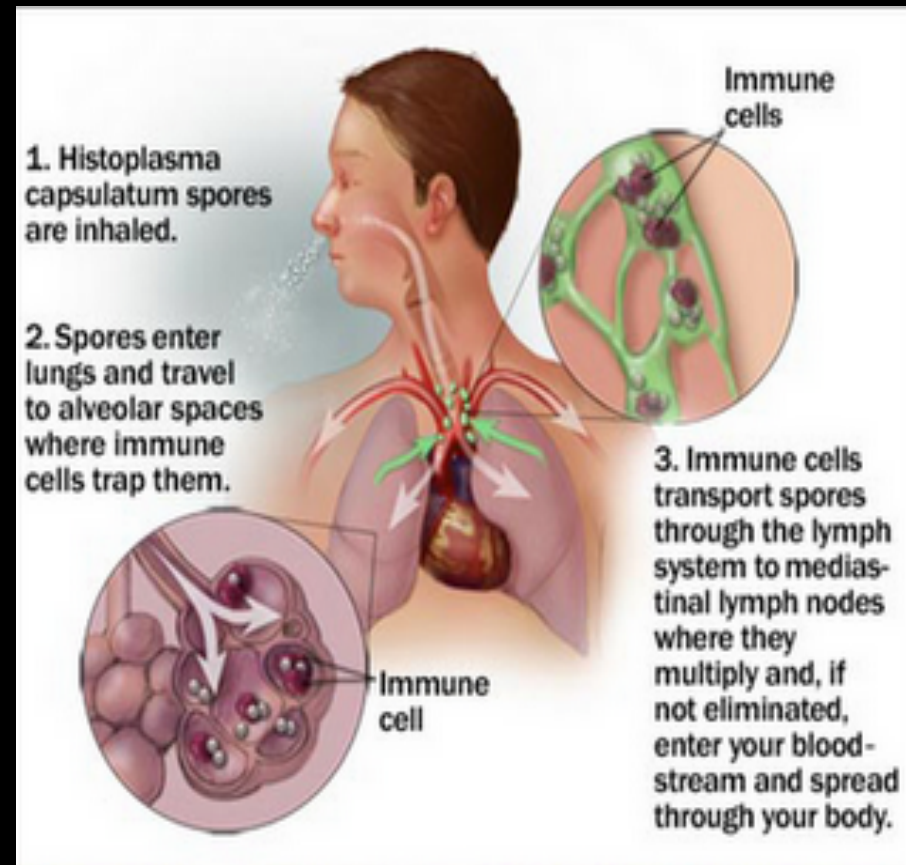






Histoplasmose

- Inalação de esporos
- Esporos ⇒ levedura
- Disseminação hematogênica
- Infecção sistema retículo-endotelial
- Granulomas



Histoplasmosse

- Infecção aguda
 - 95% infecções inaparentes ou benignas
 - 5% infecções graves
 - Pulmonares
 - SRE
- Infecção crônica

Histoplasmose

- Histoplasmose aguda primária
 - Assintomática
 - “Flu-like” disease
 - Febre
 - Mal-estar
 - Cefaléia
 - Mialgia
 - Anorexia
 - Tosse
 - Dor torácica

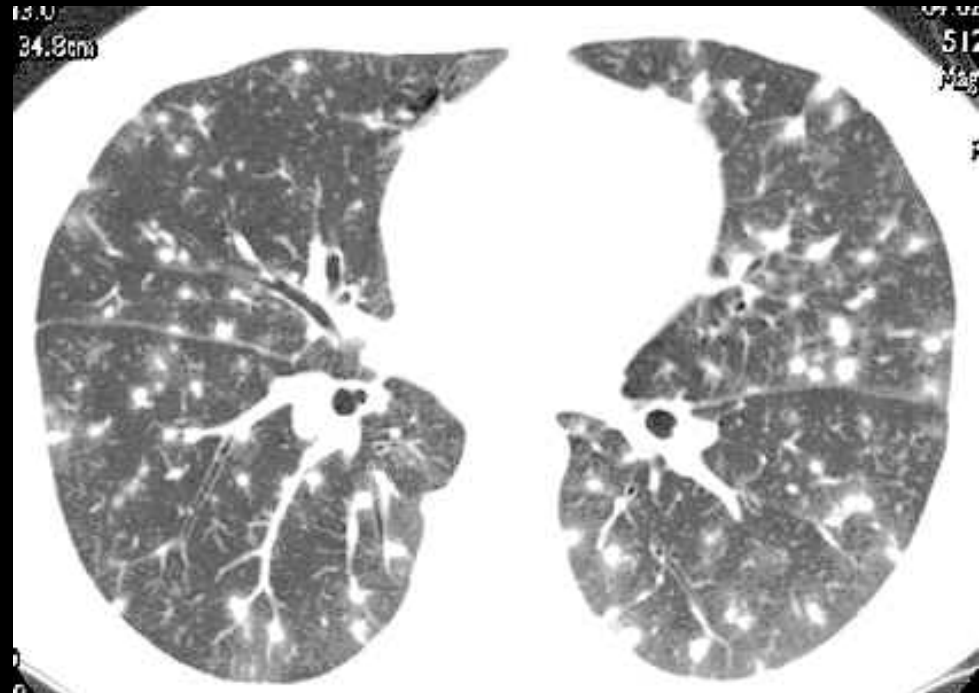


Histoplasmose

- Histoplasmose disseminada
 - Febre
 - Anorexia
 - Perda de peso
 - Linfadenomegalia
 - Hepatoesplenomegalia
 - Úlceras ⇨ língua, palato, epiglote e/ou laringe
 - Dor
 - Rouquidão
 - Disfagia

Histoplasmose

- Histoplasmose pulmonar crônica
 - Tosse produtiva
 - Dispnéia (pode ser importante)
 - Hemoptise ocasional
 - Fraqueza
 - Perda de peso



Histoplasmosse

- Diagnóstico
 - História clínica
 - Acometimento pulmonar
 - CIE ($\geq 1/32$)
 - Cultura
 - Biópsias
 - Visualização direta
 - Cultura
 - Descartar tuberculose

Histoplasmose

- Tratamento
 - Nenhum \Rightarrow forma assintomática
 - Curso longo de anti-fúngicos ($\pm 10 - 12$ meses)
 - Anfotericina B
 - Itraconazol
 - Fluconazole

Aspergilose

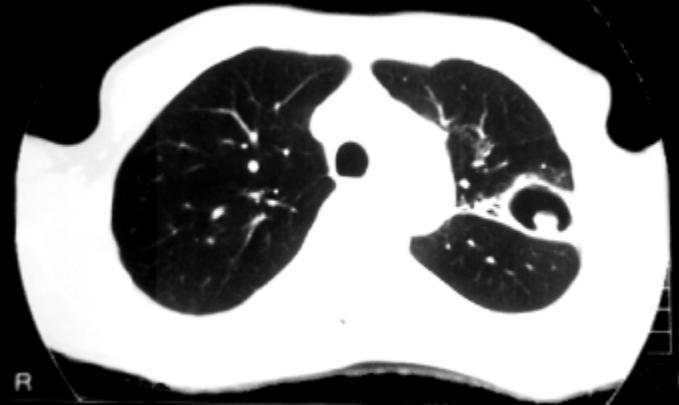
- Doença causada pelo
 - *Aspergillus fumigatus*
 - *Aspergillus flavus*
 - *Aspergillus niger*
 - Solo
 - Lugares úmidos
- Transmissão ⇒ inalação de esporos
- Entidades clínicas
 - *Aspergiloma*
 - *Aspergilose bronco-pulmonar alérgica*
 - *Aspergilose invasiva*
 - *Endofitalmite (acidentes)*

Aspergilose

- Fatores de risco
 - *Uso prolongado de antibióticos*
 - *Corticosteróides*
 - *Agentes imunossupressores*
 - *Radioterapia*
 - *aids*
 - *Doença de Hodgkin*
 - *Leucemia*
 - *Alcoolismo*
 - *DPOC*
 - *Tuberculose ⇔ aspergiloma*

Aspergilose

- Aspergiloma
 - *Colonização da árvore bronquica*
 - *“plugs” e atelectasia*
 - *Bola fúngica*
 - *Mistura de hifas, fibrina e exsudato pulmonar*
 - *Cavitação (tuberculose ou outras doença cavitária)*
 - **Manifestações clínicas**
 - *Assintomática*
 - *Tosse produtiva, algumas vezes hemoptóicas*
 - *Dispneia*
 - *Complicação: abscesso pulmonar*



Aspergilose

- Aspergilose bronco-pulmonar alérgica
 - *Dispneia*
 - *Sibilos*
 - *Tosse produtiva*
 - *Dor pleurítica*
 - *Febre*
- Endoftalmite
 - *2-3 semanas após lesão ocular*
 - *Conjuntivite*
 - *Visão borrada*
 - *Dor no local*
 - *Secreção purulenta (eventualmente)*

Aspergilose

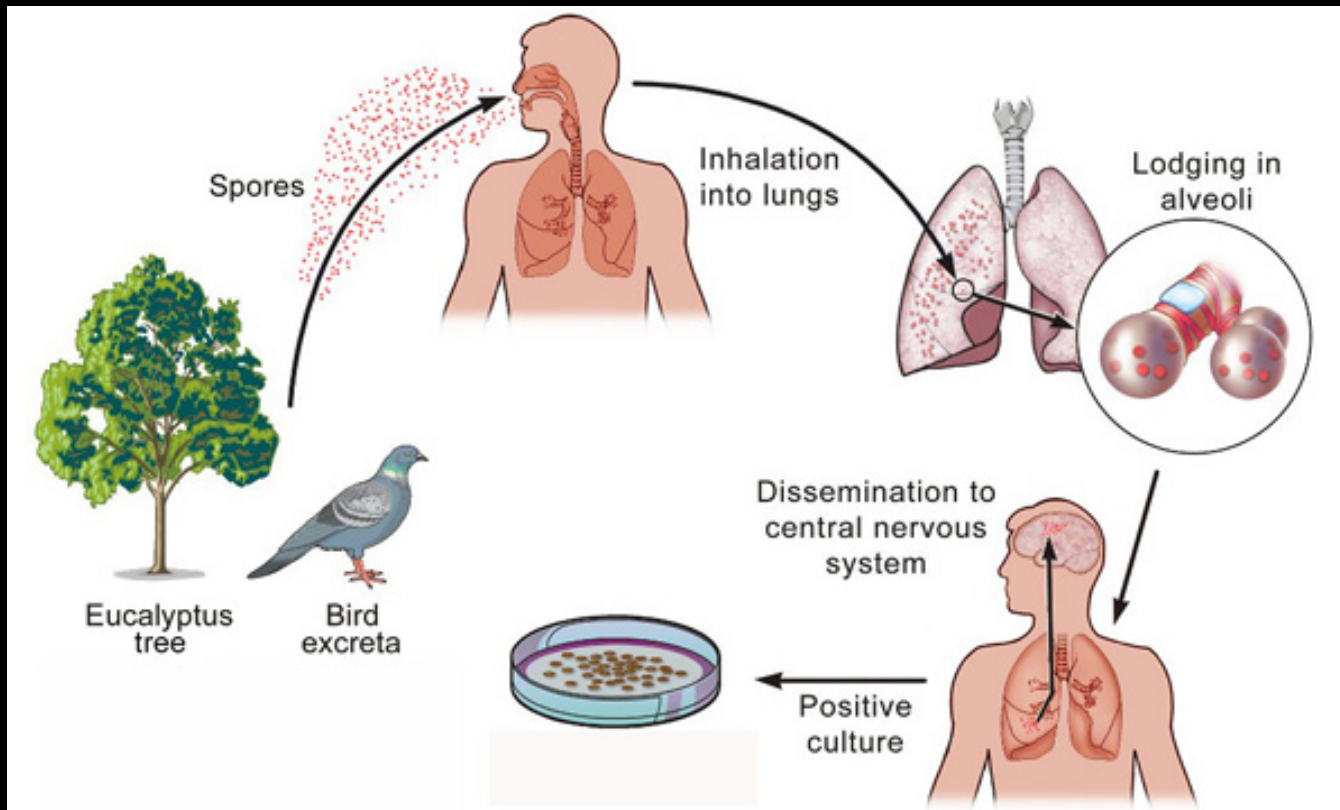
- Aspergilose invasiva
 - *Septicemia*
 - *Febre*
 - *Calafrios*
 - *Hipotensão*
 - *Delírios*
 - *Invasão de vasos*
 - *Flebites*
 - *Tromboses*
 - *Infartos*
 - *Transplante de órgãos*

Aspergilose

- Diagnóstico
 - Cultura (contaminante?)
 - Sorologia
- Tratamento
 - Aspergiloma
 - Cirurgia
 - Itraconazol
 - Aspergilose bronco-pulmonar alérgica
 - Broncodilatadores
 - Esteróides
 - Itraconazol
 - Aspergilose invasiva/endoftalmite
 - Anfotericina B (3 semanas)
 - Correção da imunodepressão
 - Cuidados intensivos

Criptococose

- Cryptococcus neoformans
 - Distribuição mundial
 - Contaminação ⇒ inalação de esporos contidos em excretas de pombos



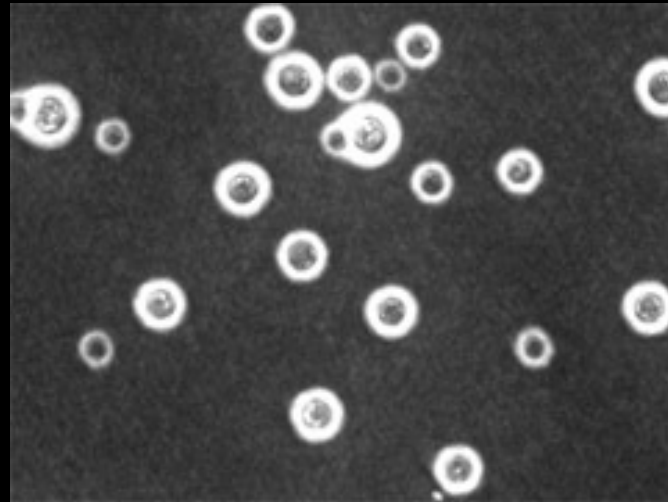
Criptococose

- Fatores de risco
 - Imunossupressão ⇒ aids
 - Imunocompetentes
- Manifestações clínicas
 - Infecção pulmonar primária ⇒ assintomática
 - Acometimento SNC ⇒ meningoencefalite
 - Cefaléia frontal e temporal
 - Diplopia
 - Borrramento da visão
 - Tontura
 - Afasia
 - Vômitos
 - Ataxia
 - Alteração do comportamento



Criptococose

- *Diagnóstico*
 - Cultura
 - LCR
 - Sangue
 - Medula óssea
 - Próstata
 - Sorologia
 - Tinta da China ⇒ SNC
- *Tratamento*
 - Anfotericina B
 - Fluconazol



Espectro de atividades dos anti-fúngicos

Organism	Ampho B	5-FC	Ketoconazole	Fluconazole	Itraconazole
Candida albicans	S	S	S	S	S
Candida, non albicans	S	S	S/V	S/V	S/V
Candida krusei	S		R	R	V/R
Blastomyces dermatitidis	S	R	S	S	S
Histoplasma capsulatum	S	R	S	S	S
Coccidioides immitis	S	R	S	S	S
Cryptococcus neoformans	S	S	S	S	S
Aspergillus spp.	S	V	R	R	S
Fusarium spp.	S/V	R	R	R	R
Zygomycetes (Mucor)	S	V	R	R	R
Sporothrix schenckii	V	R	V	V	S

GOT ANY SUPER-STRENGTH FUNGUS CREAMS?

Cold & Flu SEASON



ANTI-

CRAVEN DIET PILLS



© Original Artist ARMACY
Reproduction rights obtainable from
www.CartoonStock.com

Search ID: Z019633