

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE A PARACOCCIDIOIDOMICOSE (PCM) E TUBERCULOSE (TB)

IMPORTANCE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS (PCM) AND TUBERCULOSIS (TB)

LIDIANE CORRÊA SANCHES¹, MARIA GRACIELA IECHER FARIA²

1. Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade Ingá; 2. Farmacêutica, Mestre, Docente do Curso de Graduação em Farmácia da faculdade Ingá.

* Rua Lidia Greschuk dos Santos, 15, Centro, Paçandu, Paraná, Brasil. CEP: 87140-000. lidi-lidi90@hotmail.com

Recebido em 04/09/2014. Aceito para publicação em 08/09/2014

RESUMO

Paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose de grande importância clínica, seu agente etiológico é o fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Infecta o homem pela via respiratória, possui tropismo pelo solo úmido e temperatura entre 20 e 25°C. Quando presente em crianças predomina-se a forma aguda ou subaguda, porém quando acomete o adulto predomina-se a forma crônica. A dificuldade no diagnóstico clínico dessa doença é devido sua semelhança clínica com a Tuberculose (TB), porém com clara distinção no diagnóstico laboratorial, já que as duas patologias possuem agentes etiológicos bem distintos. O tratamento é simples e de fácil acesso, pois é um fungo bastante sensível a quase todos os antifúngicos. Este trabalho teve a finalidade de destacar as diferenças clínicas da PCM e a dificuldade do diagnóstico quando comparado a TB, através de uma revisão de literatura.

PALAVRAS-CHAVE: Paracoccidiodomicose, tuberculose, diagnóstico.

ABSTRACT

A Paracoccidiodomycosis (PCM) is a fungal infection of great clinical importance, its etiological agent is thermally fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. Infects humans through the respiratory tract, tropism by moist soil and temperature between 20-25 °C. When present in children predominate the acute and subacute. However when it infects adults predominates to chronic stage. The difficulty of clinical diagnostic is due to its resemblance to tuberculosis (TB), but with clear distinction in laboratory diagnostic, already that the two diseases have different etiologic agents. The treatment is simple and easy to access, since the fungus is sensitive to many of antifungals. This work should the purpose of emphasize the clinical differences of PCM and the difficulty of diagnostic compared to TC, through a literary review.

KEYWORDS: Paracoccidiodomycosis, tuberculosis, diagnostic.

1. INTRODUÇÃO

A Paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica, de grande importância clínica, devido seu poder incapacitante e a facilidade em causar morte prematura na maioria dos casos¹. Seu agente etiológico é o fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Ele é assexuado e cresce na forma de levedura a 37°C, medindo de 5 a 25µm de diâmetro e possui parede dupla com múltiplos brotamentos, esta parede é constituída por quitina e alfa-1,3-glucana na sua forma de levedura, ou beta-1,3-glucana na forma de filamento². Em temperatura ambiente apresenta-se na forma de finos filamentos septados que originam o micélio filamentosos³.

Este fungo infecta o homem pela via respiratória por meio da inalação de propágulos, que são estruturas de reprodução, estas são produzidas na fase filamentosa, em regiões com temperatura entre 20 e 25°C, e possuem tropismo pelo solo úmido. Após sintomatologia pulmonar costuma atingir vários órgãos e sistemas através da disseminação hematogênica, uma micose que se não diagnosticada e tratada evolui para óbito⁴.

A PCM está caracterizada nas seguintes formas clínicas, de acordo com a *International Colloquium on Paracoccidiodomycosis*, realizado em fevereiro de 1986 em Medellín, Colômbia¹:

- Paracoccidiodomicose infecção
- Paracoccidiodomicose doença
- Forma aguda/Subaguda
- Forma crônica
- Unifocal
- Multifocal
- Forma residual ou sequelar

Quando presente em crianças a forma clínica predominante é aguda ou subaguda, porém quando acomete

o adulto a forma predominante é a crônica¹.

A dificuldade no diagnóstico, dessa doença, é devido aos sintomas serem muito semelhantes ao da tuberculose (TB), nas fases iniciais da enfermidade os sinais clínicos e radiológicos nem sempre permitem clara distinção entre a PCM e TB, porém quando atendidos por profissionais experientes esse diagnóstico torna-se simples⁴. Tuberculose também possui a forma pulmonar e a extrapulmonar, revelando sintomas muito semelhantes, como febre, irritabilidade, tosse, perda de peso, sudorese noturna. Na radiografia do tórax é encontrado infiltrado nodular difuso (padrão miliar). São mais comuns na infância, tuberculose extrapulmonares nos gânglios periféricos, pleura, ossos e meninges⁵.

Este trabalho possui como objetivo destacar as diferenças clínicas da PCM e a dificuldade do diagnóstico quando comparado a TB, através de uma revisão de literatura.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de revisão bibliográfica com produção acadêmica, que tem como tema: A importância do diagnóstico diferencial entre a Paracoccidioidomicose (PCM) e a Tuberculose (TB). Informações obtidas através de dados científicos através da utilização de 15 artigos, abrangendo a área de interesse do artigo em questão.

3. DESENVOLVIMENTO

Formas clínicas da PCM

Aguda/subaguda

A forma aguda/subaguda representa cerca de 3-5% dos casos, é a forma clínica da infância, e os principais sintomas observados são linfonodomegalias superficiais e profundas, com supuração de massa ganglionar, sintomas digestivos, cutâneos, osteoarticulares, hepatoesplenomegalia, anemia, febre e caquexia (emagrecimento), nessa fase é raro o comprometimento pulmonar⁶.

Crônica unifocal/multifocal

A fase crônica unifocal/ multifocal é a forma mais frequente em cerca de 90% dos casos positivos, e com predomínio no sexo masculino, os principais sintomas observados são fraqueza, emagrecimento, febre, tosse, dispneia, infiltrado reticulonodular e hipertransparência distal bibasal: essa é a forma unifocal. A forma multifocal é quando a doença acomete outros lugares, extrapulmonares, como pele, mucosa oral, mucosas da faringe, laringe e o ápice dos dentes, causando dor durante a mastigação, sialorreia (secreção excessiva de saliva) e odinofagia (deglutição dolorosa), a radiografia do tórax

possui as mesmas lesões da forma unifocal⁶.

Forma Residual ou sequestrar

A resposta do hospedeiro ao agente infeccioso consiste em processo inflamatório granulomatoso crônico, que leva a fibrose, em estágios mais avançados da resposta inflamatória pode ocorrer um aumento excessivo de citocinas capazes de induzir o acúmulo de colágeno, esse acúmulo e a formação de fibrose podem causar alterações anatômicas e funcionais dos órgãos acometidos pela infecção, especialmente os pulmões, podendo também evidenciar sequelas relacionadas a lesões adrenais e de sistema nervoso central. A fibrose decorrente do envolvimento de pele e mucosa pode causar alterações crônicas como disфонia por lesão de corda vocal (alteração na voz), obstrução laríngea, redução da rima bucal (encontro do lábio superior e inferior). Na forma aguda, evidencia-se obstrução de linfáticos abdominais com síndrome de má absorção, perda de proteínas e icterícia obstrutiva¹.

Prevalência

Frequentemente diagnosticada no sexo masculino, entre 30 e 50 anos de idade, mais evidente em trabalhadores rurais, em agricultores e operários do ramo civil. Não tão comum em mulheres, porque o fungo sofre ação do hormônio feminino 17-B-estradiol, o que impossibilita sua transformação em levedura que é essencial para o desenvolvimento da doença⁷.

Não podemos afirmar de forma precisa a prevalência de PCM devido a mesma não ser uma doença de notificação compulsória, apenas estima-se uma média através de casos já confirmados. Porém o Ministério da Saúde (MS) preconiza que deve ser elaborada uma ficha de investigação de casos com informações sobre os dados clínicos, entre outras informações, que é notificado a secretária estadual de saúde, o que já acontece em algumas unidades federativas, como nos Estados do Mato Grosso do Sul, Paraná e Rondônia⁸.

E de acordo ainda com dados do MS existe cerca de 3.181 casos de óbito por PCM no Brasil entre 1980 e 1995, resultando em taxa de mortalidade de 1.45 casos por milhão de habitantes. Aponta-se que esta micose é a oitava causa de mortalidade por doenças infecciosas entre as doenças infecto-parasitárias, sendo maior ainda que a causa de mortalidade por leishmanioses, e a mais alta taxa entre as micoses sistêmicas¹. Já nos casos de TB a Organização Mundial de Saúde (OMS) relata que 98% de mortes ocorreram em países em desenvolvimento, anualmente cerca de 1,9 milhões de mortes, e a estimativa de 8,7 milhões de novos casos concentrados em 22 países, entre eles o Brasil. Caso não haja reversão nesses dados receia-se que em até 2020, um bilhão de pessoas estejam infectadas, 200 milhões adoeçam e 35 milhões poderão ir a óbito⁹.

Diagnóstico diferencial- Clínico (PCM)

Quando atendidos por profissionais com ampla experiência, o diagnóstico da PCM é simples, porém ainda em algumas regiões mais afastadas do centro, a carência de recursos humanos qualificados pode causar certas dificuldades, e possíveis erros de diagnóstico, além disso, os laboratórios podem não estar devidamente preparados para esse tipo de diagnóstico⁴.

As alterações radiográficas e as manifestações clínicas são muito semelhantes entre a PCM e a TB, devido a isso se tem a necessidade de diagnóstico confirmatório através do achado do fungo na paracoccidiodomicose ou do achado do bacilo de Koch na tuberculose⁶.

Em um estudo retrospectivo de relato de casos sobre a PCM, na forma aguda/ subaguda foi observado importante comprometimento do sistema fagocítico-monocitário, manifestando-se, principalmente, por linfadenomegalias (95,4%), hepatomegalia (40%) e esplenomegalia (23,1%). Na forma crônica predominavam-se as lesões em orofaringe (66,4%) e comprometimento pulmonar¹⁰.

Na anamnese e exame físico da forma aguda deve ser observado o envolvimento de múltiplas cadeias de linfonodos e suas possíveis complicações, tais como, icterícia obstrutiva por compressão de colédoco, suboclusão ou oclusão intestinal, diarreia, síndrome de má absorção, ascite, e síndrome de compressão de veia cava. Também incluir pesquisa de hepatoesplenomegalia, lesões de pele, lesões ósteo-articulares, sinais envolvidos com a adrenal como emagrecimento, hipotensão, hiperpigmentação da pele, dores abdominais e astenia (fraqueza)⁶.

Já no caso da forma crônica, devem ser observados sinais e sintomas relacionados ao envolvimento tegumentar e laríngeo, sendo eles dispneia, tosse, expectoração muco/purulenta, lesões ulceradas na pele, mucosa naso-orofaríngea, alterações no sistema pulmonar, sistema linfático como adenomegalia, disfunção adrenal como emagrecimento, hipotensão, escurecimento da pele, dores abdominais, astenia, no sistema nervoso central atuando em nível de déficit motor, cefaleia, síndrome convulsiva, alterações de comportamento¹.

Diagnóstico diferencial - Laboratorial e de imagem

Os exames de cultura são de diagnóstico confirmatório, porém demorados, devido a este motivo deve ser realizados concomitantemente exames de imunodifusão, um teste altamente específico (100%), mas com baixa sensibilidade (90%), podendo causar resultados falso-negativos, mesmo assim sendo o mais importante dos testes usados no diagnóstico da PCM, possibilitando a identificação e purificação da glicoproteína de peso molecular 43 kDa que é um antígeno exocelular secretado durante a fase de infecção, possibilitando relacionar a

resposta humoral do hospedeiro com as formas clínicas da doença, auxiliando no diagnóstico como também avaliando a resposta ao tratamento e recaídas da doença. Este é o principal antígeno secretado pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, um exame simples, barato que pode ser implantado em laboratórios clínicos de qualquer porte. A determinação de anticorpos da classe IgM e IgA também pode ser um auxílio para o sorodiagnóstico e avaliação da eficácia do tratamento, sendo encontrados na fase aguda/subaguda maiores níveis de imunoglobulina G (IgG) anti gp43, já na fase crônica há um predomínio de IgA^{3,4,6,11}.

Inicialmente devem ser solicitados exames sanguíneos como hemograma completo, podendo revelar anemia normocítica e normocrômica, leucocitose discreta devido aos neutrófilos, desvio a esquerda e eosinofilia sendo mais comum na forma aguda/ subaguda. Velocidade de hemossedimentação (VHS), em geral elevada acima de 40 mm na primeira hora. Provas bioquímicas e hepáticas como alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamil-transferase (GGT), eletroforese de proteínas, avaliação renal como a uréia e creatinina, podendo revelar uremia, avaliação metabólica como o sódio (Na) revelando hiponatremia, e potássio (K) com hiperpotassemia, exame de cloro com hipocloremia, e cálcio com hipercalcemia, exames de imagem como raios-X simples de tórax (PA e Perfil) e ultrassonografia abdominal. Métodos de Biologia molecular como a PCR também contribuem de forma positiva para o diagnóstico, podendo detectar baixa carga fúngica, chegando obter picogramas de DNA/ml de espécime clínico podendo ser realizada com pequenas quantidades de amostras^{1,12}.

O exame a fresco com KOH a 10%, também é muito utilizado, realizado através de lâmina sob lamínula, é altamente eficaz e de baixo custo e nele realiza-se a pesquisa direta do fungo, podendo ser utilizado em diferentes materiais biológicos como raspados de lesões cutâneas e de mucosas, escarro, material obtido por fibrobroncoscopia, aspirado ganglionar. A cultura em ágar Sabouraud apesar de tardia também deve ser solicitada para auxiliar o diagnóstico⁶.

Os exames por imagem feitos inicialmente são radiografia convencional do tórax, sequencialmente realiza-se a tomografia computadorizada de alta resolução, tem-se preferência pela última por ser mais sensível em relação a caracterização do padrão e extensão das alterações, pois esta pode identificar anormalidades pulmonares em pacientes com radiografia de tórax normais^{12,13}.

Nos pulmões predominam as lesões intersticiais do tipo retículo-nodulares e associado ao infiltrado intersticial existem as áreas densas de convallescência alveolar, imagens comparadas rudimentarmente a flocos de algodão¹¹.

O diagnóstico da TB deve ser fundamentado em al-

gumas metodologias como o bacteriológico que é de fundamental importância também para o controle do tratamento da doença. A baciloscopia direta do escarro permite descobrir as fontes mais importantes de infecção, e é um método simples e seguro. Recomenda-se a coleta de duas amostras de escarro, caso necessário solicita-se a terceira, normalmente este exame é indicado para pacientes que possuem dificuldades respiratórias, que informam ter tosse e expectoração há três semanas ou mais e que apresentam alterações radiológicas pulmonares. A cultura para micobactéria mesmo quando a baciloscopia for negativa pode detectar formas extrapulmonares como meningoencefálica, renal, pleural, óssea ou ganglionar. O exame radiológico é auxiliar no diagnóstico, porque não é aceitável, exceto em crianças. Já o diagnóstico de tuberculose pulmonar com baciloscopia direta negativa, deve-se, realizar a cultura para micobactéria para que seje afastado a possibilidade de outras doenças tal como micose sistêmica⁵.

Prova tuberculina isoladamente positiva, não serve como diagnóstico indica apenas infecção. Já o exame histopatológico é fundamental para o achado do Baci-álcool-ácido-resistente (BAAR). Técnicas de imunodifusão também são utilizadas como diagnóstico auxiliar, baseiam-se na detecção de anticorpos produzidos pelo organismo, porém com essa técnica não é possível diferenciar os doentes dos apenas infectados, e ainda existem dois marcadores biológicos a adenosina deaminase (ADA) enzima presente em várias células, especialmente no linfócito ativado observado na TB, e o metabólito de bacilo o ácido tubérculo-esteárico, que quando aumentado no líquido indica a presença de meningoencefalite por tuberculose; e técnicas de biologia molecular como o PCR⁵.

Tratamento

A maioria dos casos de PCM pode ser tratada em ambiente ambulatorial, somente os casos graves necessitam de ambiente hospitalar como internação ou atendimento em unidades de referência⁸.

Quase todos os antifúngicos têm ação efetiva sobre a PCM, pois é um fungo bastante sensível, sendo possível citar as sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprima, azóis (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), anfotericina B e terbinafina. A associação sulfametoxazol-trimetoprima é a mais utilizada em ambiente ambulatorial, devido a distribuição na rede pública de saúde e a utilização tanto na forma aguda como na forma crônica. Para as formas graves e disseminadas da doença reserva-se a anfotericina B que age no sistema nervoso central (SNC), o voriconazol intravenoso também é uma opção para forma grave da manifestação da doença. O fluconazol e a terbinafina possui uso limitado quando usados rotineiramente mesmo sendo ativo contra a PCM^{14,15}.

Segundo Lacaz (2002), as sulfas são vantajosas em termos econômicos, porém quando comparada com outras drogas é a que possui maior resistência, maiores efeitos colaterais e espectro de atividade. O itraconazol deveria ser a droga de primeira escolha, tanto para formas leves e moderadas da infecção, devido a fácil forma de administração sendo por via oral e em dose única, o que facilita a adesão do paciente ao tratamento. Esta droga possui a menor taxa de recidivas e reações adversas, porém é prescrito de maneira restrita, devido ao custo elevado, e ao fato de não estar disponível no serviço público na maioria dos casos¹⁵.

4. CONCLUSÃO

A PCM assim como a maioria das infecções fúngicas ainda é negligenciada, precisando de uma maior atenção dos profissionais da saúde, desde aqueles que participam do diagnóstico clínico até os envolvidos no laboratorial. Sendo de suma importância para tratamento correto e restauração do bem-estar do paciente, já que a mesma necessita de tratamento correto e específico, muitas vezes confundida com outras doenças como a TB. Sempre se atentar a baciloscopias negativas em pacientes que se encontram em tratamento para TB, mas mesmo assim apresentam sintomatologia pulmonar exacerbada, pois é muito comum o uso de tratamentos errôneos onde pacientes com PCM são tratados como pacientes com TB, já que as duas doenças possuem sintomatologias muito semelhantes, porém com exames específicos podemos afirmar clara distinção entre elas, já que possuem agentes etiológicos característicos.

REFERÊNCIAS

- [1] Shikanai-Yasuda MA, Filho FQT, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, e grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose*. Consenso em Paracoccidioidomicose. Rev Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2006; 39(3):297-310.
- [2] Lopes AC. Tratado de clínica médica. Ed. Roca. 2006; volume III:4077-4080.
- [3] Palmeiro M, Cherubini K, Yurgel LS. Paracoccidioidomicose. Revisão da Literatura. *Scientia Medica*, Porto Alegre: PUCRS. 2005; 15(4).
- [4] Bertoni TA, Takao EKH, Dias JRC, Svidzinski TIE. Paracoccidioidomicose e Tuberculose: diagnóstico diferencial. J Bras Patol Med Lab. 2010; 46(1):17-21.
- [5] Tuberculose Guia de Vigilância Epidemiológica. J. Bras. Pneumol. 2004; 30(Supl.1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132004000700003&script=sci_arttext
- [6] Wanke B, Aidê MA. Curso de atualização – Micoses Capítulo 6- Paracoccidioidomicose. J Bras Pneumol. 2009; 35(12).
- [7] Ministério da Saúde. Guia de Bolso. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2004 jun; vol II; 3ª Edição. Brasília DF. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_volume2.p

- df.
- [8] Ministério da Saúde. Proposta de vigilância epidemiológica da Paracoccidiodomicose. 2012; Brasília DF. [acesso em 22 agos. 2014] Disponível em: http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2012-05/proposta_ve-pbmicose.pdf.
- [9] Miguel AH, Oliveira MJPR, Teixeira GM. A Tuberculose no Brasil e no mundo. Boletim de Pneumologia Sanitária. 2001; 9(2).
- [10] Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, et al. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. Rev da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003; 36(4):455-9.
- [11] Capone D, Jansen JM, Lopes AJ, Siqueira HR, Costa AA, Capone RB. Micoses pulmonares. Rev Hospital Univesitário Pedro Ernesto. 2010.
- [12] Ambrosio AVA, Camelo CCS, Barbosa CV, Tomazatti FG, Brazoes FAS, Veloso JM, et al. Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): propedêutica complementar, diagnóstico diferencial, controle de cura. Rev Med Minas Gerais. 2014; 24(1):81-92.
- [13] Anastácio VM, Passeto MPA, Góngora DVN, Soares MMCN, Almeida MTG. Paracoccidiodomicose: Correlação entre achados clínicos e laboratoriais na região de São José do Rio Preto. Arq Ciênc Saúde. 2007; 14(3):181-5.
- [14] Ambrosio AVA, Camelo CCS, Barbosa CV, Brazoes FAS, Rodrigues LF, Aguiar RA, et al. Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-SPLENDORÉ-almeida): tratamento, duração do tratamento, recidiva, reação paradoxal, prognóstico, profilaxia. Rev Med Minas Gerais. 2014; 24(1):74-80.
- [15] Espunhardi KC, Souza VC, Filho RB, Filho MAN. Eficácia do controle farmacológico da paracoccidiodomicose no município de Cacoal – RO. Rev UNINGÁ Review. 2010; 04(3):56-64.

