

Manifestações bucais da paracoccidioidomicose – considerações gerais e relato de caso

Oral manifestations of paracoccidioidomycosis – general considerations and case report

Elen de Souza Tolentino*

Bruno Aiello Barbosa**

Luís Antônio de Assis Taveira***

Luiz Eduardo Montenegro Chinellato****

Resumo

A paracoccidioidomicose é uma doença sistêmica que envolve, primariamente, os pulmões e, posteriormente, dissemina-se para outros órgãos e sistemas. Lesões secundárias aparecem frequentemente nas membranas mucosas, linfonodos e pele. Tanto a apresentação clínica dessa micose quanto o curso da doença variam para cada paciente. Infecções subclínicas têm sido documentadas em pessoas saudáveis residentes em áreas endêmicas. Essas áreas estão confinadas a alguns países da América Latina. A paracoccidioidomicose é frequentemente diagnosticada no Brasil, Venezuela, Colômbia, Equador e Argentina. No Brasil a doença constitui um importante problema de saúde pública. O agente etiológico da doença é um fungo dimórfico, o *Paracoccidioides brasiliensis*. A abordagem clínica de pacientes portadores de lesões ulceradas crônicas na boca deve considerar a paracoccidioidomicose como possibilidade diagnóstica. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura sobre essa doença, abordando aspectos clínicos, epidemiologia, métodos diagnósticos e de tratamento, além de relatar um caso diagnosticado após avaliação clínica, citologia esfoliativa e biópsia incisiva.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose. Citologia esfoliativa. Antimicóticos. Manifestações bucais.

Introdução

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença infecciosa que representa um sério problema aos países da América Latina, especialmente para o Brasil. Como micose profunda, apresenta diversas manifestações clinicopatológicas, como resultado da penetração do fungo no hospedeiro¹.

O *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) é um fungo dimórfico que cresce a 37 °C na forma de levedura, medindo de 5 a 25 mm de diâmetro, com parede dupla e múltiplos brotamentos; à temperatura ambiente, mostra-se na forma de finos filamentos septados, dando origem ao micélio². É aceito que o fungo viva saprofiticamente em solo úmido, rico em proteínas, e em solos cercados por rios, lagos e pântanos, onde as variações de temperatura são mínimas. Nesses ambientes, os fungos crescem na fase de micélio, produzindo conídios que sobrevivem por vários meses, possibilitando a dispersão aérea; assim, os propágulos infectantes são inalados pelo homem até os alvéolos pulmonares, dando origem a uma infecção subclínica que pode se disseminar para outros órgãos por via linfo-hematogênica³.

A PCM ocorre, na maior parte dos casos, em indivíduos que, por sua atividade, permanecem com mais frequência diretamente em contato com vegetais e a terra, geralmente trabalhadores rurais, especialmente aqueles que possuem hábitos de mas-

* Aluna do curso de doutorado em Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru/USP.

** Aluno do curso de doutorado em Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Bauru/USP.

*** Professor Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru/USP.

**** Professor Doutor do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru/USP.

car folhas de vegetais, usar talos e gravetos para palitar os dentes e ter as mãos sujas de terra, além de casos em que a higiene anal é feita com agentes vegetais¹.

A via primária de infecção da PCM é pulmonar, mas a doença é frequentemente diagnosticada por manifestações bucais. As biópsias de lesões bucais de PCM extensas, ulcerativas e dolorosas são pouco comuns na rotina da odontologia, o que leva muitos casos da micose a serem diagnosticados tardiamente, acarretando em sérios prejuízos ao paciente.

O presente trabalho tem por objetivo relatar um caso de manifestação bucal de PCM com aproximadamente um ano de evolução, diagnosticada após os achados clínicos, citologia esfoliativa e biópsia incisional, assim como fazer uma breve revisão sobre

esta infecção profunda e de grande importância na área da saúde.

Relato de caso

Paciente masculino, 54 anos, leucoderma, trabalhador rural, compareceu à clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru com queixa de dor e sangramento na bochecha do lado esquerdo. Ao exame físico observou-se a presença de lesões moriformes bem delimitadas, grosseiras e de bordos elevados nas comissuras labiais e no limite da mucosa labial superior do lado direito. As lesões apresentavam-se ora mais avermelhadas, ora mais pálidas, todas salpicadas por pontos vermelhos ou castanhos (Fig. 1).



Figura 1 - Aspecto clínico das lesões bucais apresentadas pelo paciente

Ao exame intrabucal foram observadas também úlceras granulomatosas, de textura irregular, com pontos hemorrágicos, do tipo estomatite moriforme, na mucosa jugal do lado esquerdo, próximo à comissura labial, na mucosa labial inferior do lado direito e na gengiva inserida do lado direito (Fig. 1). Todas as lesões apresentavam tempo de evolução de aproximadamente um ano. Como mencionado, havia sintomatologia dolorosa e sangramento espontâneo. Ressalta-se também que o paciente já não apresentava todos os dentes na boca, estando os remanescentes em condição periodontal bastante

comprometida (entretanto sem mobilidade), e o hálito era bastante desagradável.

Baseando-se no aspecto clínico das lesões e no histórico do paciente, o diagnóstico presuntivo foi de PCM. O paciente foi então submetido imediatamente a uma citologia esfoliativa na região de mucosa jugal do lado esquerdo, onde se encontrava a maior lesão. Duas lâminas contendo esfregaço incolor, fixadas em álcool, foram enviadas para exame. O paciente também foi submetido a biópsia incisional da lesão na mucosa jugal com auxílio de um *punch* (Fig. 2).



Figura 2 - Biópsia incisional da lesão em mucosa jugal esquerda, próxima à comissura labial, com punch

Na análise dos esfregaços corados pelo método de Gomori-Grocott metanamina de prata foram observadas células epiteliais, eventuais leucócitos e material eosinofílico amorfo. Células multinucleadas exibindo em seu interior inúmeros fungos em crescimento, onde foi possível notar exoesporulações múltiplas, também foram encontradas. Os micro-organismos mostraram frequentemente múltiplos brotamentos filhotes ligados à célula-mãe, resultando na aparência descrita como “orelhas de Mickey Mouse” (Fig. 3). Ao exame microscópico da peça removida na biópsia observou-se inflamação granulomatosa caracterizada por coleções de macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas (Fig. 4).

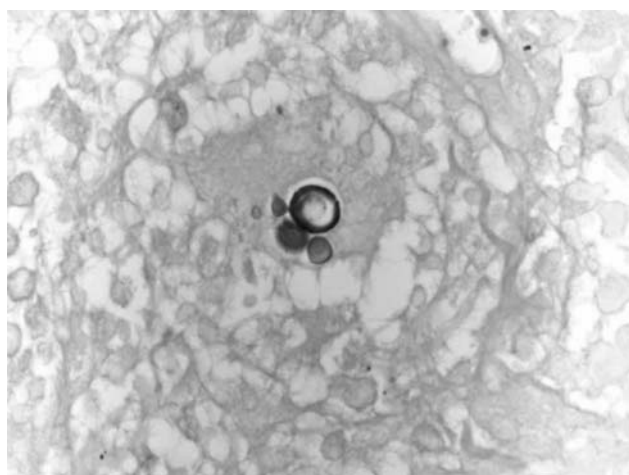


Figura 3 - Célula multinucleada exibindo em seu interior inúmeros fungos em crescimento, onde é possível notar exoesporulações múltiplas. Aparência característica de “orelhas de Mickey Mouse” dos brotamentos de leveduras (Gomori-Grocott - 400x)

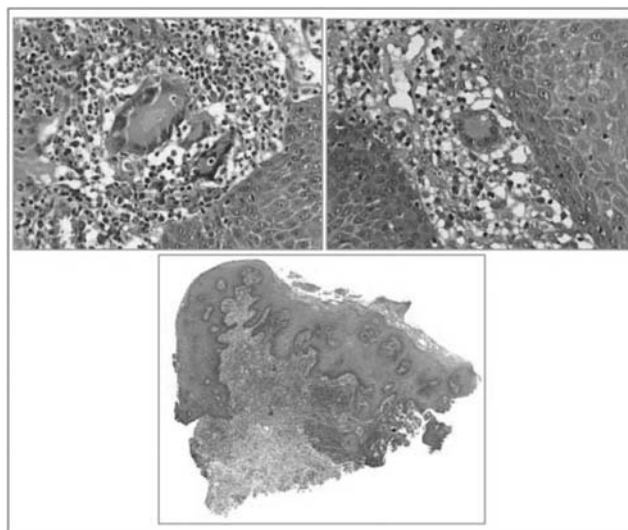


Figura 4 - Inflamação granulomatosa caracterizada por coleções de macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas (H.E. 10x-40x).

Após o diagnóstico definitivo o paciente foi imediatamente encaminhado ao Hospital Manoel de Abreu, localizado na cidade de Bauru, referência para tratamento de infecções fúngicas profundas.

O paciente autorizou a publicação do presente trabalho por meio da assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido.

Discussão

Há mais de cem anos, Adolpho Lutz publicava relato pioneiro de enfermidade descrita como micose pseudococcídica, hoje paracoccidioidomicose, em que discorria sobre suas manifestações clínico-patológicas e micológicas. Com precisão, em abril de 1908, o referido autor descreveu que “o agrupamento de corpúsculos císticos é bastante característico. Geralmente há um maior no centro e outros pequenos em redor, o que sempre me produziu a impressão de resultar de um processo de gemação”. Inaugurava-se, assim, um novo campo para investigações científicas⁴.

A PCM, mais importante micose sistêmica na América Latina, é endêmica no Brasil, principalmente nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, e por não ser uma doença de notificação compulsória os dados oficiais sobre o perfil epidemiológico são restritos, dificultando, assim, a caracterização pormenorizada da situação atual do país com relação à enfermidade. A literatura médica sobre o assunto é bastante vasta e muito já se sabe sobre a doença, possibilitando um aumento da sobrevivência dos pacientes afetados, já que no passado o curso final da doença era fatal⁵. Segundo Fornaieiro et al.⁶ (2005), a PCM é a oitava causa de morte no Brasil, considerando as doenças infecciosas e parasitárias predominantemente crônicas.

A investigação indireta da PCM é baseada numa glicoproteína de 43 Kda, conhecida como gp43, que é um importante componente exocelular secretado pelo *P. brasiliensis* durante a sua fase patogênica⁷. Corresponde ao componente antigênico majoritário excretado para meios de cultura e pode ser usada no reconhecimento de anticorpos séricos em pacientes com PCM⁸. O estudo de Fornajero et al.⁶ (2005) realizou um inquérito epidemiológico sobre PCM na região noroeste do Paraná por meio de intradermoreação com gp43 e avaliou algumas condições epidemiológicas que reforçam a importância da PCM na região. A positividade foi de 43%, o que, aliado às condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento do fungo, reforçam que esta região seja endêmica para PCM e também reservatória de *P. brasiliensis*, confirmando os dados já conhecidos de que as regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do Brasil são as mais acometidas pela micose¹.

A manifestação clínica mais comum da PCM é a ocorrência da doença crônica em pacientes do gênero masculino, com idade entre trinta e cinquenta anos, fumantes e/ou etilistas crônicos, em locais onde as condições de higiene, nutricionais e socioeconômicas são precárias¹. Esses fatores corroboram com o caso ora relatado, uma vez que o paciente, de 54 anos, era fumante há mais de trinta anos, etilista e trabalhava na área rural, com condições de higiene discutíveis.

Uma das formas clínicas crônicas do tipo multifocal, relativamente frequente da PCM, é a tegumentar cutaneomucosa, caracterizada por lesões da mucosa bucal, gengiva, língua, palato mole e mucosas labial, nasal, faríngea e laríngea⁹. No caso relatado as lesões estavam limitadas às mucosas labial e jugal e à gengiva, não havendo evidências de acometimento de outras regiões.

Como as regiões periodontal e labial são as mais acometidas nas formas bucais crônicas da PCM – o que pode ser constatado neste caso –, a utilização da citologia esfoliativa (método de diagnóstico não traumático, rápido e eficaz, de execução simples e de baixo custo operacional) pode ajudar muito no diagnóstico dessas lesões^{3,5}. Acresce-se que, com o emprego de colorações especiais, aumenta ainda mais a acurácia deste procedimento no diagnóstico da micose.

No estudo de Araújo et al.¹ (2003), esfregaços de oito pacientes com diagnóstico de PCM demonstraram formas do *P. brasiliensis* claramente visíveis nas cores negra e marrom, muitas vezes com birrefringência nítida. Os esfregaços de citologia esfoliativa bucal realizados em pacientes com diagnóstico prévio de PCM, corados pela impregnação pela prata, permitiram identificar com nitidez o fungo *P. brasiliensis* nos oito casos estudados. No presente caso, a citologia esfoliativa corada pela impregnação de prata também identificou o fungo.

A citologia esfoliativa pode ser usada no diagnóstico de várias doenças bucais, como no caso do

carcinoma epidermoide, nas infecções pelo vírus do herpes simples, na candidose, no pênfigo vulgar e em diversas formas de anemia² e também para avaliar o efeito de agentes externos sobre a mucosa bucal¹. Tani e Franco¹⁰ (1984) demonstraram a eficiência da citologia em amostras pulmonares no diagnóstico da PCM em humanos. Uribe et al.¹¹ (1987) e Cabral¹² (1995) relatam que, em decorrência da formação de microabscessos no epitélio, é possível por meio da citologia esfoliativa observar diversas formas de *P. brasiliensis*.

Tradicionalmente, o diagnóstico de lesões bucais suspeitas de PCM é realizado com análise microscópica utilizando métodos tintoriais específicos para o fungo^{3,5}. Para Grocott¹³ (1955), a impregnação pela prata metanamina mostra-se superior quando empregada para diagnóstico de lesões fúngicas, pois detecta glicogênio e mucina, possibilitando, por meio de fenômenos químicos, a liberação de grupos aldeídicos, resultantes do pré-tratamento com ácido crômico, com subsequente detecção de redução do complexo alcalino pelo nitrato de prata, já que a parede celular do fungo é rica em polissacarídeos passíveis de serem convertidos em dialdeído por oxidação.

Os dados encontrados no estudo de Araújo et al.¹ (2003) indicam que a citologia esfoliativa bucal é um exame útil e válido na PCM, em razão da simplicidade de sua execução, baixo custo operacional e ausência de efeitos indesejáveis, podendo ser utilizado como exame de rotina ambulatorial no diagnóstico de lesões bucais suspeitas. O estudo confirma que a utilização da técnica de impregnação pela prata por meio do método de Gomori-Grocott possibilita maior facilidade, fidelidade e nitidez na observação do *P. brasiliensis*, além de ressaltar sua utilização como método auxiliar no diagnóstico e no controle terapêutico das formas de PCM que comprometem a mucosa bucal, bem como no controle da cura.

No presente caso, optou-se primeiramente pelo uso da citologia esfoliativa pela rapidez e facilidade do procedimento, considerando que os resultados também são confiáveis. Entretanto, também se adotou a realização de biópsia incisiva como técnica complementar, por se tratar de um exame com alta fidelidade, uma vez que a remoção da peça e a análise microscópica são realizadas, possibilitando um diagnóstico mais preciso e completo. A demonstração dos característicos brotamentos múltiplos de leveduras pela fixação apropriada na clínica usualmente é adequada para estabelecer um diagnóstico de PCM.

A PCM tinha, até há poucos anos, sua terapêutica limitada aos sulfamídicos e à anfotericina-B. Nesse contexto, o cetoconazol, derivado imidazólico de uso oral, surgiu como droga promissora, de baixa toxicidade e amplo espectro¹⁴.

No estudo retrospectivo de Vale et al.¹⁵ (1993) foram analisados, retrospectivamente, quinhentos pacientes com PCM atendidos no Hospital Evandro

Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 1960 a 1986. Os resultados ao término do tratamento, com o emprego dos sulfanilamídicos, anfotericina B, associação sulfametoxazol/trimetoprim, cetoconazol e miconazol mostraram eficácia semelhante. A sulfamidoterapia curou a doença, principalmente a forma clínica tipo adulto; a anfotericina B, eficaz em todas as formas clínicas da doença, mostrou-se comparativamente melhor, quando complementada com sulfanilamídicos ou imidazólico, do que a aplicação isolada. A associação sulfametoxazol/trimetoprim curou a doença, mas não foi útil nos casos resistentes aos sulfamídicos. O cetoconazol foi eficaz, inclusive em casos resistentes aos outros tratamentos. Os piores resultados foram encontrados na forma clínica tipo juvenil, e o miconazol curou a doença na forma clínica tipo adulto. As drogas foram bem toleradas, mas em todos os casos tratados com a anfotericina B ocorreram efeitos cerebrais¹⁵.

No estudo de Pripas¹⁴ (1988) discute-se o tratamento de pacientes com PCM em nível de assistência primária à saúde. Foram tratados oito pacientes no Centro de Saúde I de São Carlos - SP, empregando-se o cetoconazol durante um ano, na dose de 400 mg diários, em dose única. Em todos os pacientes tratados houve remissão do quadro clínico e melhora dos exames laboratoriais, não havendo relato de efeitos colaterais. No caso relatado, o paciente encontra-se em tratamento com cetoconazol há seis meses, tempo no qual já se observou remissão total das lesões. O paciente apresenta-se em acompanhamento também na clínica odontológica.

Considerando que o objetivo deste trabalho foi abordar especificamente as manifestações bucais da PCM, denota-se a importância do cirurgião-dentista no reconhecimento das lesões e diagnóstico desta infecção sistêmica, sendo de fundamental importância a abordagem multidisciplinar desses pacientes, objetivando a cura e melhor qualidade de vida.

Considerações finais

A PCM é uma doença sistêmica e endêmica. Embora a via primária de infecção seja pulmonar, pela inalação de esporos ou partículas do fungo, vários sítios anatômicos podem ser acometidos pela disseminação linfo-hematogênica, inclusive a mucosa bucal. Dessa maneira, o cirurgião-dentista tem papel fundamental na identificação dessas lesões, no correto diagnóstico e encaminhamento para tratamento adequado. Avaliação clínica criteriosa e exames complementares, como citologia esfoliativa e biópsia incisiva, são procedimentos de grande valia no diagnóstico dessa doença.

Abstract

*Paracoccidioidomycosis is a systemic disorder that primarily involves the lungs and then disseminates to other organs and systems. The aim of this work was to present a literature review about this disease, focusing clinical aspects, epidemiology, methods of diagnosis and treatment, and relate a case diagnosed after clinical evaluation, exfoliative cytology and incisional biopsy. Secondary lesions appear frequently in the mucous membranes, lymph nodes and skin. Both clinical presentation of the mycosis and the course of the disease vary from patient to patient. Subclinical infections have been documented in healthy residents of areas where the disease is endemic. These areas are confined solely to certain countries in Latin America. Paracoccidioidomycosis is frequently diagnosed in Brazil, Venezuela, Colombia, Ecuador, and Argentina; in Brazil, it constitutes an important public health problem. The etiologic agent is a dimorphic fungus, *Paracoccidioides brasiliensis*. It is important to pay attention to chronic ulcerated lesions of oral mucosa, considering the possible diagnosis of paracoccidioidomycosis.*

Key words: Paracoccidioidomycosis. Exfoliative cytology. Antifungal agents. Oral manifestations.

Referências

1. Araújo MS, Sousa S, Correia D. Avaliação do exame citopatológico como método para diagnosticar a paracoccidioidomicose crônica oral. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(3):427-30.
2. Barrett AP, Buckley DJ, Greenberg ML, Earl MJ. The value of exfoliative cytology in the diagnosis of oral herpes simplex infection in immunosuppressed patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62:175-8.
3. Ortega KL, Oliveira PT, Magalhães MHCG, Araújo NS. A citologia esfoliativa no diagnóstico da paracoccidioidomicose. Relato de caso. *Rev Fac Odontol Univ São Paulo* 1996; 3:148-53.
4. Marques SA. Paracoccidioidomicose: centenário do primeiro relato de caso. *An Bras Dermatol* 2008; 83:3.
5. Spoto MR, Mendes-Giannini MJ, Moraes RA, Branco FC, Scully C. Paracoccidioidomycosis manifesting as oral lesions: clinical, cytological investigation. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:85-7.
6. Fornajeiro N, Maluf MLF, Takahachi G, Svidzinski TIE. Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidioidomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005; 38(2): 191-3.
7. Puccia, R, Takaoka DT, Travassos LR. Purification of the 43 Kda glycoprotein from exocellular components excreted by *Paracoccidioides brasiliensis* in liquid culture. *J Med Vet Mycol* 1991; 29:57-60.
8. Mendes-Giannini MJ, Bueno JP, Shikanai-Yassuda MA, Stolf AMS, Masuda A, Amato-Neto V, et al. Antibody responses to 43 kDa glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* as a marker for the evaluation of patients under treatment. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43:200-6.

9. Ferreira MS. Blastomicose sul-americana – imunopatogênese e patologia. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de Infecologia. São Paulo: Ateneu; 1999. p. 1081-111.
10. Tani EM, Franco M. Pulmonary cytology in paracoccidioidomycosis. Acta Cytol 1984; 28:571-5.
11. Uribe F, Zuluaga AI, Leon W, Restrepo A. Histopathology of cutaneous and mucosal lesions in human paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop São Paulo 1987; 29:90-6.
12. Cabral LAG. Estudo imunohistoquímico das espécies celulares componentes dos quadros histopatológicos presentes nas lesões bucais de paracoccidioidomicose crônica [Tese de Livre-Docência]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1995.
13. Grocott RG. A stain for fungi in tissue sections and smears: using Gomori's methenamine – silver nitrate technique. Am J Clin Pathol 1955; 25:975-9.
14. Pripas S. Paracoccidioidomicose: atendimento a nível de assistência primária à saúde. Rev Saúde Pública 1988; 22:233-6.
15. Vale CF, Wanke B, Lima NS, Fernandes NC, Perez M. Tratamento da paracoccidioidomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. II - avaliação de resultados terapêuticos com sulfanilâmidos, anfotericina B, associação sulfametoxazol/trimetoprim, cetoconazol e miconazol. An Bras Dermatol 1993; 68:1.

Endereço para correspondência

Elen de Souza Tolentino
Faculdade de Odontologia de Bauru - USP -
Departamento de Estomatologia
Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisola, 9-75 - Vila
Universitária
17012-901 Bauru - SP
Fone: (14) 3235-8000 / Fax: (14) 3223-4679
E-mail: elen_tolentino@hotmail.com

Recebido: 16.12.2009 Aceito: 22.1.2010