



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 12, Issue, 01, pp. 53428-53430, January, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23864.01.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM PEDIATRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

*¹Euza Hellen Litig da Silva and ²Igo Oliveira de Araújo

¹Residente em Pediatria. Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana - BA

²Médico assistente do Hospital Estadual da Criança, Feira de Santana - BA

ARTICLE INFO

Article History:

Received 03rd October, 2021

Received in revised form

14th November, 2021

Accepted 06th December, 2021

Published online 30th January, 2022

Key Words:

Paracoccidiodomicose.

Saúde da Criança. Crianças.

*Corresponding author:

Euza Hellen Litig da Silva

ABSTRACT

A paracoccidiodomicose (PCM) configura-se uma importante micose sistêmica, de grande representatividade no Brasil. Embora seja um país endêmico para a doença, observa-se ainda grande dificuldade para diagnóstico precoce, tratamento oportuno e acompanhamento adequado dos indivíduos acometidos. O atraso no diagnóstico da doença além de permitir o agravamento da mesma, pode ainda levar a tratamentos equivocados, gerando prejuízos aos indivíduos acometidos, e aos serviços de saúde. O objetivo deste projeto é propor a elaboração de uma revisão integrativa de literatura sobre paracoccidiodomicose em criança a partir da utilização de dados secundário. Trata-se de um estudo documental, descritivo, com abordagem qualitativa dos dados coletados. A literatura abordando a PCM na população pediátrica é extremamente escassa. Na forma pediátrica a doença pode cursar com quadros de linfadenopatia generalizada, emagrecimento, febre, anemia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e eosinofilia, de maneira aguda e/ou subaguda. A histopatologia e cultura são consideradas as melhores opções diagnósticas a serem utilizadas neste grupo, e os fármacos de maior utilização nos casos apresentados foram itraconazol (manifestações osteomusculares), fluconazol precedido por uso de anfotericina B (pneumonia grave) e sulfametoxazol-trimetoprim. Com um quadro clínico vasto, e possibilidade de recidivas elevada, ressalta-se a necessidade de acompanhamento longitudinal dos casos pediátricos identificados.

Copyright © 2022, Euza Hellen Litig da Silva and Igo Oliveira de Araújo. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Euza Hellen Litig da Silva and Igo Oliveira de Araújo. "Paracoccidiodomicose em pediatria: uma revisão integrativa de literatura", *International Journal of Development Research*, 12, (01), 53428-53430.

INTRODUCTION

Aparacoccidiodomicose (PCM) caracteriza-se como uma micose sistêmica, geograficamente restrita à América Latina, sendo o Brasil o país com maior número de casos da doença. Dados epidemiológicos apontam que cerca de 5-10% dos casos ocorram na população pediátrica e juvenil, cursando comumente de forma aguda, acometendo órgãos abdominais e sistema fagocítico mononuclear. Em crianças tem-se observado ainda o acometimento do sistema esquelético, e maior comprometimento sistêmico, estando a desnutrição e a icterícia como fatores associados à pior prognóstico (Nogueira & Andrade, 2015). A doença é ocasionada pelos fungos *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*, sendo o primeiro extremamente prevalente no Brasil, tornando o país endêmico para doença. Embora configure-se como um relevante problema de saúde pública, observa-se que a doença é pouco divulgada em meios científicos, o que promove em muitos casos atraso no diagnóstico e manejo inadequado dos casos existentes. O retardo no diagnóstico em crianças acometidas pode propiciar a evolução do quadro para formas letais, apresentando uma mortalidade

infantil de 10%, sobretudo por comprometimento multissistêmico (Taicz et al., 2014). Estudo realizado na região sudeste brasileira avaliou 546 pacientes com PCM, com idade entre 7-83 anos, sendo que a forma aguda/ subaguda da doença foi evidenciada em 11%, e a forma crônica em 88,9% dos casos. Pacientes pediátricos apresentavam menor tempo entre manifestações iniciais e agravamento sistêmico. Além disso, observou-se um predomínio de pacientes advindos da zona rural (81,4%) e envolvidos com atividades agrícolas (71%) (Peçanha et al., 2017). Em crianças observa-se maior acometimento na faixa etária acima de 7 anos, oriundas também da zona rural, sendo que uma das principais vias de contaminação, segundo a literatura, é a via a inalatória pela permanência em ambientes onde há a presença do fungo, como solo e vegetação. Enquanto no adulto a forma crônica é de maior prevalência observa-se em crianças e adolescentes maior manifestação aguda (crianças) e subagudas (adolescentes). Há ainda maior gravidade da doença, com menor tempo entre contato e disseminação e maior parasitismo observado. Geralmente o tempo entre infecção e quadro sintomático são poucos meses, havendo importante envolvimento linfonodal e acometimento de órgãos

abdominais (Gama et al., 2009; Nogueira & Andrade, 2015; Taicz et al., 2014). O objetivo deste estudo foi a elaboração de uma revisão integrativa de literatura sobre PCM em crianças, analisando possíveis abordagens diagnósticas, terapêuticas e acompanhamento longitudinal após alta hospitalar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Caracterização do Estudo e procedimentos de coleta: Trata-se de um estudo documental, descritivo, com abordagem qualitativa dos dados coletados, caracterizado como revisão integrativa de literatura. Foi realizada uma busca não sistemática na literatura científica. Cujas bases de dados consultadas abrangerão a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), priorizando estudos originais, publicados nos últimos cinco anos (2016-2021). Os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) utilizados para busca foram: Paracoccidioidomicose; Saúde da Criança e Crianças. A busca foi conduzida utilizando os operadores booleanos AND e OR, estruturados da seguinte forma: Paracoccidioidomicose AND Saúde da Criança OR Paracoccidioidomicose AND Criança.

Crítérios de Inclusão: Foram considerados para compor os resultados da pesquisa estudos originais, publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, publicados nos últimos cinco anos (2016-2021). Como critério de inclusão, foi considerado ainda, estudos que tratavam da Paracoccidioidomicose em crianças com idade inferior ou igual a oito anos.

Crítérios de Exclusão: Foram excluídos dos resultados estudos de revisão literária, embora tais estudos possam compor a discussão teórica do trabalho. Não foram considerados como resultados ainda, estudos publicados há mais de cinco anos, e que tratavam de outra temática, ou ainda, considerassem outra população, que não a pediátrica.

Análise dos dados: Foi realizada uma análise qualitativa dos dados coletados, considerando os critérios propostos por Souza, Silva e Carvalho (2010), em que se procede a interpretação e síntese dos resultados, comparando os dados coletados da análise dos artigos selecionados com o referencial teórico (Souza et al., 2010). Realizou-se ainda, no processo de análise de dados abordagem dos vieses do estudo, bem como conclusões e inferências obtidas após tal análise.

Aspectos éticos: Por se tratar de uma pesquisa de revisão bibliográfica, que não envolve seres humanos o projeto de pesquisa não precisou ser submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Ainda assim, a pesquisa respeitou os aspectos éticos, conforme a Resolução 466/2012, embora não tenha envolvido diretamente seres humanos. Foram respeitados também as exigências contidas na Resolução 510/2016 e a Resolução 580/2018 que estabelecem as especificações éticas de pesquisa no âmbito do SUS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após busca qualificada na literatura observou-se que a temática abordada (PCM em crianças) é extremamente escassa. Foram incluídos estudos epidemiológicos, longitudinais e relatos de caso clínico, compondo duas categorias temáticas: “Aspecto Clínicos-Epidemiológicos” e “Diagnóstico e tratamento da PCM em crianças”.

A. Aspectos Clínico- Epidemiológicos

A PCM é descrita pela literatura como uma micose sistêmica grave, sendo endêmica na América Latina, e com maior parte dos casos ocorrendo no Brasil, Colômbia, Venezuela e Argentina. Dados atuais apontam que o acometimento de crianças corresponde a 5% da incidência geral, tendo um índice de mortalidade entre 10-15% nestes pacientes (Yeoh et al., 2019). Na forma pediátrica a doença pode

cursar com quadros de linfadenopatia generalizada, emagrecimento, febre, anemia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e eosinofilia (Romaneli et al., 2019). Destaca-se que a forma clínica da doença mais comum na população pediátrica é de apresentação aguda ou subaguda, linfoganglionar. A rota de entrada do patógeno mais comum é a via respiratória, podendo ocorrer excepcionalmente por meio cutâneo. O desenvolvimento da doença envolve o sistema reticuloendotelial, apresentando um síndrome semelhante à mononucleose, além do quadro de hepatoesplenomegalia (Alves et al., 2018; Bonifaz et al., 2019; Schimke et al., 2017). Em estudo epidemiológico conduzido por Dimitrova e Ross (2016) do total de 64 crianças acometidas por PCM observou-se 37 com doença pulmonar e 27 com doença disseminada, sendo que a hospitalização foi necessária em 21 crianças. O envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) foi observado em 37% das crianças com doença disseminada (n=10) e cursavam com quadros convulsivos ou cefaleia persistente. Os achados clínicos mais prevalentes foram linfonodos mediastinais, hilares ou paratraqueais. Outro ponto observado foi que em a doença extrapulmonar foi mais comum em crianças mais jovens, embora não tenha havido significância estatística em tal dado (Dimitrova & Ross, 2016).

Caso clínico apresentado por Felix et al. (2020) traz o relato de uma criança do sexo masculino, 4 anos de idade, proveniente de Bariri-SP, encaminhado ao serviço hospitalar após apresentar febre baixa diária, inapetência, tosse, apatia e presença de único gânglio cervical. Em exames sorológicos e IgM+ foi detectado para citomegalovírus. Após dez dias foi readmitido com perda de peso acentuada, febre alta diária no turno vespertino. Em novo exame evidenciou-se novos gânglios palpáveis em cervical esquerda, e bilateralmente em região inguinal. Hemograma apresentou eosinofilia importante, radiografia de tórax detectou focos de condensação em regiões peri-hilares (“asas de borboleta”), a tomografia indicou nódulos pulmonares bilaterais e linfonodo mediastinal alargado. O diagnóstico foi estabelecido a partir da biópsia ganglionar, que detectou processo inflamatório granulomatoso compatível com PCM. Os autores ressaltam a importância de extensão da triagem diagnóstica com análise da epidemiologia local para melhor orientar na suspeita diagnóstica de crianças com PCM, tendo em vista que não se trata de um caso comum, o que pode resultar em demora diagnóstica (Felix et al., 2020). Em outro caso clínico referido pela literatura um menino de 8 anos de idade, imunocompetente custou com quadro de febre, adinamia, hepatoesplenomegalia e eritema disperso com lesões pustulosas nos membros inferiores, com uma evolução em três meses para dor e incapacidade funcional no membro superior esquerdo. Submetido à tomografia computadorizada foram evidenciadas múltiplas lesões osteolíticas bem delimitadas sem halo esclerótico ou realce de contraste afetando sua ulna esquerda, metacarpos e falanges. Análise histopatológica do osso lesão no segundo metacarpo direito revelou elementos fúngicos compatível com *Paracoccidioides brasiliensis*. Observa-se, segundo os autores que o envolvimento osteoarticular na PCM é mais comum em homens com idade entre 20-40 anos, sendo que a maior parte dos casos cursa de forma assintomática. No caso apresentado o tratamento foi realizado com itraconazol (5 mg/kg/dia por via oral), e o paciente apresentou melhora clínica progressiva (Franco et al., 2019).

B. Diagnóstico e tratamento da PCM em crianças

Um ponto importante a ser abordado sobre o diagnóstico da PCM em crianças é sua maior complexidade. Devido à imaturidade do sistema imune a titulação do suplemento é geralmente negativa em lactentes. O que faz com que histopatologia e cultura sejam as melhores opções diagnósticas a serem utilizadas neste grupo (Dimitrova & Ross, 2016). Não existe, conforme a literatura um sistema comercial disponível para diagnóstico da PCM. Em estudo experimental buscou-se analisar o desempenho do ensaio de (1 → 3)-β-D-glucana (BDG) para o diagnóstico de PCM em 29 pacientes com doença fúngica comprovada e analisar tal método também para acompanhamento da evolução após uso de antifúngicos. Observou-se que o teste apresenta boa sensibilidade no diagnóstico, mas a PCM pode se apresentar com focos quiescentes de infecção fúngica em diversos órgãos e tecidos, o

que poderia predispor à recidivas. Nestes casos o teste não serviria para acompanhamento clínico, e apenas no diagnóstico inicial. Destaca-se que não foi encontrada correlação entre a quantificação de BDG e os títulos séricos de anticorpos anti- *P brasiliensis* específicos em pacientes com PCM (Melo et al., 2020). Estudo epidemiológico realizado por Andrade et al. (2019) envolvendo 184 pacientes, com idade entre 4-94 anos demonstrou que o tempo decorrido entre os primeiros sintomas e o diagnóstico é em média de 5 meses, variando entre 1-120 meses. A taxa de adesão ao tratamento no estudo foi de 44,6%, sendo maior nos casos em que o paciente apresentava quadro de tuberculose associada, não sendo descrita tal condição em crianças pelos autores (Andrade et al., 2019).

Em relação ao tratamento, dentre os estudos analisados observou-se a utilização de itraconazol (5 mg/kg/dia por via oral) na doença com envolvimento osteoarticular (Franco et al., 2019). Nos casos de infecção pulmonar grave e/ou doença extrapulmonar pode-se utilizar fluconazol precedido por uso de anfotericina B em pacientes críticos. Destaca-se que aproximadamente 70% dos casos da população pediátrica podem evoluir para acometimento sistêmico. O tratamento pode durar entre 3-6 meses, sendo ainda mais prolongado nos casos de meningite (Bonifaz et al., 2019; Lee et al., 2016). No estudo descritivo longitudinal cuja amostra foi composta por 114 crianças acometidas por PCM ao longo de 38 anos observou-se que o principal antifúngico utilizado para tratamento foi o sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP), com uma taxa de complicações de 17% e recidiva de 7,8%. A taxa de mortalidade observada no estudo foi de 5,7%, sendo que um dos preditores de mortalidade identificados foi a baixa dosagem de albumina. Frente a tal constatação os pesquisadores ressaltam a importância de exames clínico e laboratoriais de baixo custo para diagnóstico da PCM aguda e subaguda, bem como início do tratamento antes mesmo do isolamento fúngico. Nos pacientes com dosagem de albumina $\leq 2,18$ g/dL recomenda-se manejo hospitalar (Romaneli et al., 2019).

CONCLUSÃO

A literatura abordando a PCM na população pediátrica é extremamente escassa. Na forma pediátrica a doença pode cursar com quadros de linfadenopatia generalizada, emagrecimento, febre, anemia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia e eosinofilia, de maneira aguda e/ou subaguda. A histopatologia e cultura são consideradas as melhores opções diagnósticas a serem utilizadas neste grupo, e os fármacos de maior utilização nos casos apresentados foram itraconazol (manifestações osteomusculares), fluconazol precedido por uso de anfotericina B (pneumonia grave) e sulfametoxazol-trimetoprim. Com um quadro clínico vasto, e possibilidade de recidivas elevada, ressalta-se a necessidade de acompanhamento longitudinal dos casos pediátricos identificados.

REFERÊNCIAS

- Alves, A. B. R. M., David, M. A., de Castro, L. F., da Silva, R. M., Longhi, L. N. A., Blotta, M. H. de S. L., & Mamoni, R. L. (2018). Differential production of interleukin-1 family cytokines (IL-1 β , IL-18, IL-33 and IL-37) in patients with paracoccidioidomycosis: correlation with clinical form and antifungal therapy. *Medical Mycology*, 56(3). <https://doi.org/10.1093/mmy/myx050>
- Andrade, U. V., Oliveira, S. M. do V. L. de, Chang, M. R., Pereira, E. F., Marques, A. P. da C., Carvalho, L. R. de, Mendes, R. P., & Paniago, A. M. M. (2019). Treatment compliance of patients with paracoccidioidomycosis in Central-West Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 45(2). <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180167>
- Bonifaz, A., Estrada-Caraveo, Y., & Tirado-Sánchez, A. (2019). Epidemiology of Endemic Mycosis in Children. *Current Fungal Infection Reports*, 13(4). <https://doi.org/10.1007/s12281-019-00358-2>
- Dimitrova, D., & Ross, L. (2016). Coccidioidomycosis: Experience From a Children's Hospital in an Area of Endemicity. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 5(1). <https://doi.org/10.1093/jpids/piu091>
- Felix, R. G., Gerlin, L. G., Felix, N. R. G., & Fabro, A. T. (2020, May). Difficulties for the Diagnosis of Paracoccidioidomycosis in a Pediatric Patient: Case Report. *D58. LUNG INFECTION, IMMUNODEFICIENCY*. https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A7174
- Franco, F. L., Niemeyer, B., & Marchiori, E. (2019). Bone involvement in paracoccidioidomycosis. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 52. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0108-2019>
- Gama, C. N. da, Nascimento, C. R. do, Delanina, W. F., & Soares, C. T. (2009). *Paracoccidioidomycose em criança* (pp. 8–9). <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1086810>
- Lee, J. M., Graciano, A. L., Dabrowski, L., Kuzmic, B., & Tablizo, M. A. (2016). Coccidioidomycosis in infants: A retrospective case series. *Pediatric Pulmonology*, 51(8). <https://doi.org/10.1002/ppul.23387>
- Melo, A. S. de A., Santos, D. W. de C. L., Lima, S. L., Rodrigues, A. M., Camargo, Z. P., Finkelman, M., & Colombo, A. L. (2020). Evaluation of (1 \rightarrow 3) β -D-glucan assay for diagnosing paracoccidioidomycosis. *Mycoses*, 63(1). <https://doi.org/10.1111/myc.13007>
- Nogueira, M. G. dos S., & Andrade, G. M. Q. (2015). Paracoccidioidomycose em crianças e adolescentes. *Rev. méd. Minas Gerais*, 25(2). <http://rmmg.org/exportar-pdf/1783/v25n2a18.pdf>
- Peçanha, P. M., Batista Ferreira, M. E., Massaroni Peçanha, M. A., Schmidt, E. B., Lamas de Araújo, M., Zanotti, R. L., Potratz, F. F., Delboni Nunes, N. E., Gonçalves Ferreira, C. U., Delmaestro, D., & Falqueto, A. (2017). Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and Clinical Aspects in 546 Cases Studied in the State of Espírito Santo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 97(3), 836–844. <https://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0790>
- Romaneli, M. T. das N., Tardelli, N. R., Tresoldi, A. T., Morcillo, A. M., & Pereira, R. M. (2019). Acute subacute paracoccidioidomycosis: A paediatric cohort of 141 patients, exploring clinical characteristics, laboratorial analysis and developing a non-survival predictor. *Mycoses*, 62(11). <https://doi.org/10.1111/myc.12984>
- Schimke, L. F., Hibbard, J., Martinez-Barricarte, R., Khan, T. A., de Souza Cavalcante, R., Borges de Oliveira Junior, E., Takahashi França, T., Iqbal, A., Yamamoto, G., Arslanian, C., Feriotti, C., Costa, T. A., Bustamante, J., Boisson-Dupuis, S., Casanova, J.-L., MarzagaoBarbuto, J. A., Zatz, M., Poncio Mendes, R., Garcia Calich, V. L., ... Condino-Neto, A. (2017). Paracoccidioidomycosis Associated With a Heterozygous STAT4 Mutation and Impaired IFN- γ Immunity. *The Journal of Infectious Diseases*, 216(12). <https://doi.org/10.1093/infdis/jix522>
- Souza, M. T., Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102–106.
- Taicz, M., Rosanova, M. T., Bes, D., Lisdero, M. L., Iglesias, V., Santos, P., & Berberian, G. (2014). Paracoccidioidomycosis en pediatría: descripción de 4 casos. *Rev. iberoam. micol*, 31(2), 141–144. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-paracoccidioidomycosis-pediatria-descripcion-4-casos-S1130140613000612>
- Yeoh, D. K., Butters, C., & Curtis, N. (2019). Endemic Mycoses in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 38(6S). <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002324>