

FERNANDO PETERLE SILVA
ROMULO GUERRA GUIMARÃES

**ASSOCIAÇÃO PARACOCCIDIOIDOMICOSE E AIDS: RELATO DE
CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como
requisito parcial para obtenção do grau médico.
Orientador: Nilo Fernando Rezende Vieira

VITÓRIA
2013

FERNANDO PETERLE SILVA
ROMULO GUERRA GUIMARÃES

**ASSOCIAÇÃO PARACOCCIDIOIDOMICOSE E AIDS: RELATO DE
CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

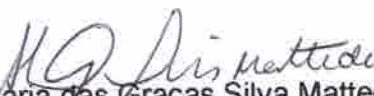
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial para a obtenção do grau médico.

Aprovado em 27 de Novembro de 2013

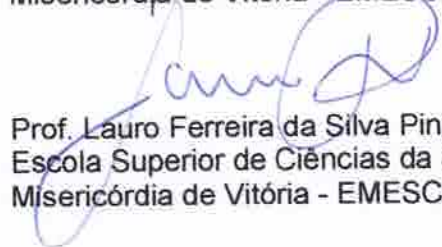
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Nilo Fernando Rezende Vieira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM
Orientador



Prof.^a Maria das Graças Silva Mattede
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM



Prof. Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Dedicamos esta obra aos nossos pais, que nos propiciaram condições de iniciar e concluir esta grande etapa de nossas vidas.

Gostaríamos de agradecer principalmente ao nosso orientador, professor Nilo Fernando Rezende Vieira, por ter nos auxiliado em todos os aspectos inerentes à confecção deste projeto.

"Desistir dos sonhos é abrir mão da felicidade, porque quem não persegue seus objetivos está condenado a fracassar em 100% das vezes."

Augusto Cury

RESUMO

A Paracoccidioidomicose é uma doença bastante compreendida em países como Brasil, onde é endêmica, mas em contrapartida ainda é muito negligenciada. Em pacientes portadores de AIDS, esta micose costuma se manifestar de forma atípica, com graus de disseminação e gravidade maiores. A fim de se contribuir com a literatura e promover uma atualização sobre o tema, foi relatado o caso de um paciente com esta coinfeção, além de realizada uma breve revisão bibliográfica sobre o mesmo. O estudo é considerado qualitativo e descritivo, e para sua realização foram coletados dados clínicos do caso fonte à partir do acompanhamento do mesmo durante sua internação e de seu prontuário médico. Elaborou-se um relato de caso e uma revisão bibliográfica onde buscou-se expor todos os aspectos clínicos do caso em questão, além de ter-se confeccionado uma base literária sobre esta doença e sua associação com a AIDS. Com isso pôde-se comprovar a evolução atípica da Paracoccidioidomicose que ocorre mais especificamente nestes pacientes, demonstrando os principais aspectos que permitiram seu correto diagnóstico para que seu manejo fosse adequado.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose; *Paracoccidioides sp.*; HIV; AIDS;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	27
Figura 2	30
Figura 3	31
Figura 4	31
Figura 5	32
Figura 6	32
Figura 7	33
Figura 8	34
Figura 9	34
Figura 10	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	12
Quadro 2	29
Quadro 3	30
Quadro 4	35

LISTA DE ABREVIÇÕES

Paracoccidioidomicose (PCM)	11
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	11
Síndrome da imunodeficiência humana (AIDS)	11
T helper (T _H)	12
Hidróxido de potássio (KOH)	18
Ácido periódico de Schiff (PAS)	19
São Paulo (SP)	19
Mato Grosso (MT)	19
Sistema único de saúde (SUS)	21
Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMX-TMP)	21
Terapia antirretroviral (TARV)	22
Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)	22
Tuberculose (TB)	23
<i>Purified protein derivative</i> (PPD)	23
Reação em cadeia da polimerase (PCR)	23
Interleucina 12 (IL-12)	25

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS	26
1.1.1 Objetivo Geral	26
1.1.2 Objetivos Específicos	26
1.2 JUSTIFICATIVA	27
2 METODOLOGIA	28
2.1 TIPO DE ESTUDO	28
2.2 ASPECTOS ÉTICOS	28
2.3 COLETA DE DADOS	28
2.4 ANÁLISE DE DADOS	28
2.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS	28
3 RELATO DO CASO	30
4 DISCUSSÃO	40
5 CONCLUSÃO	43
6 REFERÊNCIAS	44
ANEXO A	48

1 INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada por fungos *Paracoccidioides*, especialmente o *P. brasiliensis*, que se apresenta de forma endêmica em toda a América Latina, tendo o Brasil como país detentor de aproximadamente 80% dos casos relatados na literatura. É considerada atualmente como um importante problema de saúde pública, uma vez que possui alto potencial incapacitante quando diagnosticada tardiamente.¹

De acordo com os casos relatados até os dias atuais de infecção paracoccidióidica com evolução para doença clínica, estima-se que o principal agente etiológico envolvido seja o *Paracoccidioides brasiliensis*.² Porém, estudos mais recentes sugerem a presença de *Paracoccidioides lutzii* em casos clínicos sugestivos, com sorologia negativa para *P. brasiliensis*.² Ambas as espécies são representadas por fungos assexuados, termo-dimórficos (formas filamentosa e leveduriforme) que realizam processo de exoesporulação e formam conídios ou conidiósporos, responsáveis pela dispersão do fungo na natureza.^{1,2}

Sabe-se que a transmissão para o homem está diretamente associada às profissões ou atividades relacionadas ao manejo de solo contaminado, como por exemplo em atividades agrícolas, terraplanagem, preparo do solo, práticas de jardinagem e transporte de produtos vegetais.^{1,3} Outro dado importante é a proporção de acometimento de 10 a 15 homens para cada 1 mulher na PCM em adultos, que se justifica principalmente devido à ação protetora exercida pelo hormônio 17- β estradiol que age em receptores superficiais de micélios impedindo sua transformação para leveduras.^{1,4} Alguns estudos sugerem que há uma elevação do risco de transmissão em tabagistas e etilistas. Até o momento não se pode considerar esta micose como uma doença de caráter oportunista. O que se sabe é que a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) não é muito frequente, e que pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência humana (AIDS) podem cursar com quadros mais graves e disseminados de PCM.¹

O contato inicial com o *Paracoccidioides sp.* se dá normalmente nas duas primeiras décadas de vida geralmente por meio de inalação de conídios, com pico de

incidência dos 10 aos 20 anos de idade.¹ Após esse contato, observa-se o surgimento de linfócitos T helper (T_H) em resposta à presença e reconhecimento de antígenos fúngicos, que passam a produzir citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, que por sua vez produzem uma resposta inflamatória inespecífica com congestão vascular, edema e presença de células inflamatórias, em especial as polimorfonucleares.⁴ A partir daí, progressivamente inicia-se um processo de substituição das células polimorfonucleares por células mononucleares, em sua maioria macrófagos, que iniciarão o combate ao microrganismo através da formação de células gigantes, com posterior presença de células epitelióides até a organização efetiva do granuloma.⁴

Dependendo do tipo de resposta imune predominante no indivíduo, pode haver um combate efetivo dos fungos ou a infecção pode avançar de forma rápida. Indivíduos que possuem uma predominância de resposta imune celular induzida por linfócitos T_{H1} , apresentam melhores índices de combate, resolução e cura do quadro infeccioso, muitas vezes apresentando uma evolução assintomática podendo até nunca chegar a ter a doença.^{1,4} Mas mesmo com esta predominância, muitas vezes não há a eliminação total das leveduras no interior dos granulomas formados, e as células quiescentes poderão se reativar posteriormente, reiniciando o quadro infeccioso geralmente em torno dos 30 aos 50 anos e caracterizando assim a forma crônica da doença.¹ Alguns indivíduos expostos, em sua maioria jovens, possuem uma prevalência de resposta imune humoral induzida por linfócitos T_{H2} , havendo nestes uma progressão rápida da doença com disseminação do foco infeccioso para múltiplos órgãos, uma vez que os anticorpos produzidos possuem baixíssima capacidade de combate ao microrganismo, caracterizando a forma aguda/subaguda da doença.^{1,4} Em ambas as formas, diz-se que a doença é unifocal quando acomete apenas um órgão, e multifocal quando dois ou mais órgãos estão acometidos.¹

De acordo com o consenso em paracoccidiodomicose publicado em 2006, a classificação das formas de PCM foi proposta correlacionando os dados clínicos do paciente à história natural da doença¹, como proposto no Quadro 1 abaixo:

Formas de Paracoccidioidomicose
Paracoccidioidomicose infecção
Paracoccidioidomicose doença
Forma aguda/subaguda
Forma crônica
Unifocal
Multifocal
Forma residual ou sequelar

Quadro 1 – Classificação das formas clínicas de Paracoccidioidomicose

Fonte: Shikanai-Yasuda et al. (2006)¹

A forma clínica aguda/subaguda caracteriza-se por, além do fato de acometer principalmente crianças e adolescentes de ambos os sexos, possuir uma história clínica de curta duração.^{1,3} Pode ser considerada apenas como moderada ou grave, uma vez que sua rápida evolução demonstra que há comprometimento intenso da imunidade celular destes indivíduos. Esta forma apresenta-se, em ordem de frequência, com linfonodomegalia, manifestações digestivas, hepatoesplenomegalia, envolvimento ósteoarticular e presença de lesões cutâneas. O acometimento de mucosas é pouco frequente e o envolvimento pulmonar é raro.^{1,3}

A forma clínica crônica caracteriza-se por, além do fato de acometer principalmente adultos predominantemente do sexo masculino com idade superior a 30 anos, possuir uma progressão lenta e silenciosa que pode durar anos, além de quadro clínico de duração prolongada, sendo superior a 6 meses com relativa frequência.^{1,3} Pode ser classificada como leve, grave ou moderada pendendo para um quadro mais leve ou mais grave. Apresenta-se com acometimento pulmonar em 90% dos casos sendo os pulmões o único órgão afetado em 25% dos casos. Na maioria das vezes é multifocal, e acomete além de pulmões as mucosas e a pele.^{1,3}

Segundo um estudo clínico observacional de uma série de casos diagnosticados com PCM, de um total de 152 pacientes analisados com média de idade de 44,5 anos, 87,5% apresentavam a forma crônica do adulto enquanto que 12,5%

apresentavam a forma aguda/subaguda.⁶ Ainda neste estudo, 43,4% dos pacientes apresentavam quadro clínico considerado moderado, 25,6% quadro clínico considerado leve, 25,6% quadro grave e em 5,2% dos casos não foi possível determinar com certeza a gravidade do quadro.⁶

Diversos relatos de caso vêm demonstrando que na maioria dos casos de pacientes com doença estabelecida, as lesões do complexo primário se iniciaram nos pulmões.³ Estes pacientes podem se apresentar com poucos sinais e sintomas sugestivos de acometimento pulmonar, além de pouca ou nenhuma alteração em exame físico de aparelho respiratório. Quando isso acontece, associado à presença de extensas lesões pulmonares em exames complementares de imagem, classifica-se um caso de dissociação clínico-radiológica.⁷ Outros desenvolvem sinais e sintomas como tosse, expectoração, dispnéia, estertores grossos, redução de expansibilidade torácica e alteração no frêmito toracovocal.⁷ Em um estudo retrospectivo onde foram analisados 44 pacientes com diagnóstico de PCM, de um total de 21 pacientes que se apresentaram com alterações radiográficas pulmonares, 25% apresentou-se com tosse, 25% com expectoração e 22,7% com dispnéia.⁷ Nos demais 23 pacientes que não possuíam alterações radiográficas, 11,4% apresentaram-se com tosse, 9,1% com expectoração e 6,8% com dispnéia. No total, 26 pacientes apresentaram manifestações pulmonares da doença, mas destes apenas 16 apresentaram anormalidades radiográficas.⁷

As formas extrapulmonares da doença surgem a partir do momento em que há disseminação pelas vias hematogênica e linfática, e quanto mais precoce ocorrem pior o prognóstico do paciente.^{1,8} O sistema linfonodal é o sítio extrapulmonar mais acometido, ocorrendo com maior frequência na forma aguda/subaguda.^{1,8} Pode haver formação de linfonodomegalias regionais ou generalizadas.⁸ As cadeias mais comumente afetadas são as do segmento cefálico - predominantemente em linfonodos submandibulares, de cadeias cervical anterior e posterior, pré e retroauriculares, além dos suboccipitais respectivamente - seguidas pelas supraclavicular, axilar e abdominal.⁸ Pode haver variação no padrão dos gânglios acometidos, desde um linfonodo macroscopicamente normal (forma não-supurativa) até linfonodos aumentados de volume (forma pseudotumoral), ou com centro

necrótico e tendência a coalescer e fistulizar (forma supurativa). Calcificações também podem estar presentes.⁸

Quando a mucosa das vias aerodigestivas superiores é afetada, os pacientes podem evoluir muito frequentemente com rouquidão, odinofagia, disfagia, ardor na garganta e até dispnéia.⁹ Há uma preferência pelo acometimento de laringe, seguida de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral.⁹ Pode haver o surgimento de lesões dolorosas principalmente à deglutição de alimentos quentes e lesões periodontais, mas nestes pacientes deve-se atentar para o surgimento da estomatite ulcerosa moriforme, uma lesão em cavidade oral de evolução lenta, exulcerada, cujo fundo apresenta aspecto granuloso semelhante a uma amora. O encontro desta lesão específica é muito sugestivo de PCM.⁹

Nos casos de acometimento cutâneo as lesões se localizam mais frequentemente em face, mas podem se apresentar em todo o corpo sendo mais raras em região genital, palmas das mãos e plantas dos pés.⁹ A característica determinante é o polimorfismo das lesões, que podem variar desde pápulas ou nódulos que podem se ulcerar e tornar-se crostosos até abscessos, vegetações ou lesões verruciformes. Observa-se baixa frequência de placas eritematosas e lesões numulares.⁹ Dois estudos analisaram casos de manifestação da paracoccidioidomicose sob a forma de lesões de aspecto semelhante às lesões cutâneas típicas da sarcoidose.^{10,11} Eles demonstraram a presença de lesões cefálicas, infiltradas e bem delimitadas que poderiam ser facilmente confundidas com lesões hansênicas, tanto pela clínica quanto pela histologia que mostrou lesões de aspecto inflamatório, tuberculóide e granulomatoso com escassez de fungos.^{10,11}

O envolvimento do sistema nervoso central normalmente se dá em pacientes que já apresentam envolvimento de outros órgãos pela doença, e os métodos de imagem são fundamentais para a caracterização do mesmo.⁸ O surgimento de hipertensão intracraniana é muito frequente. As lesões podem ser do tipo meníngeas e granulomatosas ou pseudotumorais. As lesões do tipo meníngeas são raras, e são caracterizadas pela presença de uma inflamação crônica da leptomeninge, predominando na base do crânio com distribuição focal. Tanto na tomografia computadorizada quanto na ressonância magnética essas lesões são definidas como áreas de realce leptomeníngeo anormal após injeção do meio de contraste, ou

como nódulos corticais que tendem a desaparecer após o tratamento.⁸ As lesões do tipo granulomatosas ou pseudotumorais em sua maioria são múltiplas, apresentando distribuição aleatória com certa predominância no compartimento supratentorial, principalmente nos hemisférios cerebrais, seguido de cerebelo, tálamos, tronco encefálico e mais raramente a medula espinhal. Na tomografia computadorizada essas o aspecto mais comum é o de lesão nodular isoatenuante, com interior discretamente hipodenso, de contornos arredondados ou lobulados e apresentando impregnação periférica e anelar pelo meio de contraste. Já na ressonância magnética, observa-se maior sensibilidade na detecção destas lesões, sendo que o aspecto principal é de iso a hiperintensidade em imagens ponderadas em T2, podendo ainda frequentemente apresentar edema perilesional, bem como efeito expansivo.⁸

Uma revisão sistemática em neuroparacoccidiodomicose comparou 257 casos e 81 estudos, e demonstrou que houve uma prevalência da forma pseudotumoral, que o tempo da apresentação dos sintomas foi de em média 4,9 meses e que as lesões se localizaram mais frequentemente na região supratentorial (66,8%) sendo que 47,6% se apresentaram em hemisférios, particularmente nos lobos frontal e parietal.¹² Essa revisão ainda demonstrou que 98,3% dos casos foram diagnosticados em pacientes com a forma crônica do adulto, além de que a forma meningoencefálica se apresentou em 10,6% dos casos, pacientes com a forma pulmonar associada correspondiam a 59,1% do total, e que a mortalidade da neuroparacoccidiodomicose foi de 44%.¹²

O comprometimento do sistema osteoarticular ocorre na maioria das vezes em pacientes com a forma aguda/subaguda através da disseminação via hematogênica.⁸ O envolvimento ósseo é assintomático, e o paciente só descobre as lesões quando realiza exames radiológicos rotineiros, ao contrário do envolvimento articular que se manifesta por quadro clínico exuberante com sinais flogísticos intensos e impotência funcional.⁸ Os ossos mais frequentemente envolvidos são as clavículas, costelas, acrômios, esterno e rádio. Geralmente as lesões são múltiplas, simétricas, com tamanho variando de poucos milímetros a 3 centímetros, de caráter osteolítico e não estão associadas a reação periosteal. Já as lesões articulares

possuem aspecto radiográfico de destruição da cartilagem, com derrame e redução do espaço articular, sendo indistinguível dos demais processos infecciosos.⁸

No Brasil e em outros países da América Latina a paracoccidioomicose é uma das causas principais de insuficiência adrenal primária (doença de Addison).⁸ A maioria dos pacientes irá se apresentar de forma assintomática, uma vez que é necessária uma destruição de cerca de 80 a 90% para surgirem os sintomas de insuficiência adrenal.^{8,9} Quando isso ocorre, o paciente pode apresentar sintomas de indisposição, cansaço fácil, anorexia, emagrecimento, além de hipotensão arterial refratária a reposição de volume, hiperpigmentação de pele e mucosas, náuseas, vômitos e diminuição da potência sexual e do libido.⁹ Estes pacientes ainda poderão se apresentar com níveis séricos elevados de potássio, cálcio e uréia, e níveis plasmáticos diminuídos de aldosterona e cortisol, podendo ou não apresentar diminuição de sódio e cloro séricos.⁹

Em relação ao aparelho digestivo, pode haver acometimento de qualquer região pelo *Paracoccidioides sp.* desde a boca até o ânus.⁸ Os locais mais acometidos são íleo, estômago, cólon ascendente e descendente.⁹ Os pacientes podem ter alterações tanto funcionais quanto orgânicas, sendo as primeiras mais comuns, com predomínio de hipersecreção, hipotonia e redução do peristaltismo.⁹ As principais alterações orgânicas são espessamento de pregas mucosas, compressão extrínseca do fígado, baço ou linfonodos, estenose e rigidez de alças. Nos casos em que há o envolvimento ganglionar de linfonodos abdominais, pode haver suboclusão ou oclusão de alças intestinais podendo levar ao desenvolvimento de abdome agudo, além de surgimento de síndrome de má absorção quando envolve linfonodos mesentéricos.⁹

Menos frequentemente, a paracoccidioomicose pode acometer outros sítios extrapulmonares. Em pacientes com envolvimento dos olhos as lesões palpebrais são mais frequentes, sendo rara a presença de uveíte anterior ou coroidite.⁹ Já os que apresentam envolvimento do aparelho genitourinário pertencem em sua maioria ao sexo masculino, e apresentam sintomas de dor testicular, com aumento de volume e consistência de testículo e epidídimo, dificuldade à micção, polaciúria e aumento de volume e consistência da próstata.⁹

Um estudo retrospectivo realizado através da análise de 112 prontuários de casos confirmados de PCM do Hospital Universitário de Brasília mostrou que de 55 pacientes identificados com a forma crônica do adulto, 70,9% apresentaram comprometimento orofaríngeo e 67,3% apresentaram comprometimento pulmonar.¹³ Foi visto ainda que todos os 15 pacientes (27,3%) que apresentaram lesões laringeas possuíam a forma crônica da doença. Lesões linfonodais foram vistas em 29,8% dos pacientes com a forma crônica e em 81,3% com a forma aguda/subaguda, e as lesões cutâneas em 16,4% com a forma crônica e em 43,8% com a forma aguda/subaguda.¹³

Além das formas aguda/subaguda e crônica, existe ainda a forma sequelar que surge na maioria dos pacientes após a cura da doença, e que se caracteriza por fibrose e intensa deposição de colágeno no(s) órgão(s) acometido(s) pela infecção, causando alterações anatômicas e funcionais que muitas vezes comprometem a qualidade de vida do paciente, como no caso da forma sequelar pulmonar - mais comum - que pode evoluir para um quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica. Pode haver ainda muito comumente o envolvimento linfonodal, além de adrenal em cerca de 40 a 50% dos casos, de sistema nervoso central em cerca de 6 a 25% e menos comumente de rima bucal, sinéquia de nádegas e cordas vocais.^{1,9}

O padrão ouro no diagnóstico dessa micose é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides sp.* tanto em pesquisa direta dos fungos quanto no histopatológico e na cultura de material biológico do paciente, que pode variar desde escarro, até raspagem de lesões, aspirado de linfonodos e/ou fragmentos de biópsia de órgãos ou tecidos supostamente acometidos.^{1,9} Na pesquisa direta o material é clarificado em lâminas com o uso de solução de hidróxido de potássio (KOH) a 10%, e ao microscópio óptico busca-se encontrar evidências do fungo, atentando-se principalmente para imagens características como as imagens em "roda de leme", que consiste em leveduras realizando processo de exoesporulação, e o sinal da "dupla membrana", que representa uma membrana birrefringente.^{1,9}

Na cultura para fungos busca-se evidenciar a característica termo-dimórfica do fungo: no material cultivado em ágar Sabouraud dextrosado contendo antibióticos a 25 °C observa-se o crescimento da forma filamentosa em torno de 4 semanas, como colônias aveludadas, brancas ou com tonalidade bege; já no material cultivado em

ágar sangue ou ágar infusão de cérebro e coração (ágar-BHI) contendo antibióticos a 37 °C observa-se o crescimento da fase leveduriforme, com micélio cremoso de tonalidade branco-amarelada.¹⁴ O diagnóstico laboratorial confirmatório se dá através da conversão da forma filamentosa para a leveduriforme ou vice-versa.¹⁴

Dá-se preferência pela realização de histopatológico quando são obtidos materiais biológicos por biópsia. O patologista pode fazer uso de três colorações distintas para visualização ao microscópio óptico: hematoxilina e eosina, impregnação pela prata (Grocott) e ácido periódico de Schiff (PAS).^{1,9}

Dispõe-se também de métodos sorológicos auxiliares para o diagnóstico da doença: imunodifusão dupla, contraímunoeletroforese, imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático e imunoblot. Possuem sensibilidade que varia de 85 a 100%, e recomenda-se que seja feita titulação dos soros de pacientes submetidos à estes testes para que se obtenha uma melhor avaliação da resposta terapêutica, uma vez que os títulos de anticorpos diminuem progressivamente com o controle clínico da doença.^{1,9} Mais recentemente também têm sido empregados na diferenciação de espécies de *Paracoccidioides*.^{2,15} Um dos estudos mais importantes dessa área realizou um experimento onde os autores analisaram soros obtidos de vários pacientes provenientes de São Paulo (SP) e do Mato Grosso (MT) para testar a presença de anticorpos através do método de imunodifusão dupla usando antígenos isolados especificamente no estado do MT e antígenos referência, utilizados em laboratórios de SP.¹⁵ Quando utilizado o antígeno isolado no MT, os resultados sorológicos foram positivos em 92,3% dos soros provenientes do MT contra 41,3% dos soros provenientes de SP. Quando utilizado o antígeno referência, os resultados sorológicos foram positivos em 26,2% dos soros provenientes do MT contra 100% dos soros provenientes de SP.¹⁵ Esses resultados demonstraram que os antígenos utilizados provavelmente eram referentes a diferentes espécies de *Paracoccidioides*, que prevalecem em uma ou outra região do país.

Os métodos de imagem disponíveis também auxiliam na suspeição diagnóstica da doença. A radiografia simples de tórax possui grande importância na avaliação da presença e gravidade de lesões quando há acometimento pulmonar. As lesões mais comumente encontradas nestes casos caracterizam-se por infiltrado retículo-nodular, simétrico, envolvendo o terço médio de ambos os pulmões e de aspecto

semelhante à "asas de borboleta".^{1,7,9} Os padrões apresentados na radiografia simples de tórax são: miliar (micronodular) e nodular, infiltrativo, pneumônico, cavitário e fibroso.⁹ Por ser um exame mais caro, a tomografia computadorizada somente é solicitada em casos de dúvida frente ao resultado da radiografia simples, principalmente quando se deseja avaliar diagnósticos diferenciais.

Com base no consenso em paracoccidioomicose, uma sugestão de definição de casos para fins de padronização de notificação seria a classificação em casos suspeitos, prováveis e confirmados.¹

Um caso seria classificado como suspeito quando o paciente apresentasse as seguintes manifestações, durante pelo menos um período de 4 semanas, desde que excluída a tuberculose e outras doenças que cursam com quadro clínico semelhante: tosse com ou sem expectoração e dispnéia; sialorréia, odinofagia, rouquidão; lesão ulcerada na mucosa nasal ou oral; lesões cutâneas na forma de úlceras, vegetações, nódulos, placas, etc.; adenomegalia cervical generalizada com ou sem supuração e fistulização; criança ou adulto jovem com hepatoesplenomegalia e/ou tumoração abdominal.¹

Para se classificar um caso como provável o paciente deveria apresentar sintomas compatíveis com paracoccidioomicose além de títulos de anticorpos séricos realizados preferencialmente por técnica de imunodifusão quantitativa.¹

A classificação de um caso como confirmado seria feita pelo encontro de *Paracoccidioides sp.* à microscopia direta, cultura ou histopatológico de escarro ou outros materiais biológicos.¹

No tratamento podem ser empregadas diferentes classes de antifúngicos, devendo-se avaliar a possibilidade de seu emprego de acordo com as condições clínicas do paciente. Deve-se inicialmente avaliar se o paciente pode ser tratado ambulatorialmente ou se há a necessidade de internação hospitalar. Devem ser preferencialmente internados todos os pacientes com a forma grave da PCM, que apresentem perda de peso maior que 10% do peso no início do quadro, associada à dificuldade de deglutição e comprometimento do estado geral, além de insuficiência respiratória, sinais ou sintomas neurológicos ou evidências de comprometimento adrenal.^{1,3,9}

O itraconazol é o antifúngico mais indicado para as formas leve e moderada por possuir melhor eficácia terapêutica e menos efeitos colaterais quando comparado a outros derivados azólicos. Um inconveniente é que mesmo sendo recomendado como droga de escolha pelo ministério da saúde, esta droga não é disponibilizada pelo sistema único de saúde (SUS). Adultos devem receber dose única diária de 200 mg sempre após refeição, enquanto que crianças com menos de 30 kg e mais de 5 anos devem receber de 5 a 10 mg/kg/dia. Nas formas leves o tratamento deve durar um período de 6 a 9 meses, enquanto que nas formas moderadas esse período deve ser de 12 a 18 meses. Deve-se observar as interações medicamentosas que esta droga apresenta, principalmente com inibidores de protease muito utilizados em pacientes com AIDS, bloqueadores da bomba de prótons, bloqueadores de H₂ e antiácidos por reduzir sua absorção, além de interação com rifampicina, fentoina, fentanil, barbitúricos, ciclosporina e digoxina. O uso concomitante com essas drogas citadas é contraindicado.^{1,3,9}

De forma geral, utiliza-se a associação sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) no tratamento de formas leve, moderada e grave, obtendo-se uma boa resposta terapêutica. Por ser disponibilizado pelo SUS, é a droga mais utilizada no tratamento de PCM. Em adultos a dose de SMX varia de 800 a 1200 mg, e a de TMP varia de 160 a 240 mg sendo administrados de 12 em 12 horas por via oral. Em crianças a dose do SMX passa a ser de 40 a 50 mg/kg e a do TMP de 8 a 10 mg/kg também administrados a cada 12 horas por via oral. Nas formas leves o tratamento deve durar 12 meses, enquanto que nas formas moderadas esse período aumenta para 18 a 24 meses. Já nas formas graves, deve-se optar pela administração desta medicação por via endovenosa até que o paciente apresente melhora clínica que permita a introdução da medicação por via oral. Uma vantagem desta droga é a apresentação sob a forma de xarope, que facilita a administração em crianças. Todo paciente tratado com SMX-TMP deve ter suas funções renal e hematológica monitoradas periodicamente. Existe interação medicamentosa com warfarin, metotrexate, rifampicina e fenitoína principalmente.^{1,3,9}

Nas formas mais graves de PCM prefere-se utilizar a anfotericina B, observando-se as contraindicações como alterações hepática e renal, uma vez que é uma droga que possui alta toxicidade. A dose em todos os casos é de 1 mg/kg/dia via

endovenosa e não deve ultrapassar 50 mg/dia. Nos pacientes portadores de insuficiência renal pode-se optar por sua forma lipídica, porém seu custo é muito elevado. Deve ser utilizada até que o paciente apresente melhora clínica que permita a introdução de medicação antifúngica por via oral.^{1,3,9}

Outras substâncias que também podem ser empregadas no tratamento de PCM são: cetoconazol, voriconazol, fluconazol e derivados sulfamínicos. Deve-se ainda observar alguns casos especiais no tratamento da PCM. Em pacientes com insuficiência renal deve-se optar pelo itraconazol, enquanto que em pacientes com alterações funcionais hepáticas deve-se dar preferência pelo SMX-TMP. Nas gestantes, devido ao fato de a doença promover alto risco de óbito materno-fetal, o manejo deve ser mais agressivo, iniciando-se anfotericina B ou SMX-TMP após as primeiras 4 semanas de gestação tomando-se o cuidado para interromper o uso 1 semana antes do parto para evitar o kernicterus. Nestas pacientes, os derivados azólicos estão completamente contraindicados pois promovem a teratogênese. Vale ressaltar também, que além da terapêutica antifúngica, deve-se oferecer suporte às demais condições clínicas que os pacientes possam apresentar como decorrência do caráter sistêmico desta micose.^{1,3,9}

Um estudo discutiu sobre a possibilidade do surgimento de uma reação paradoxal, quando pacientes com formas graves de PCM iniciassem o tratamento.¹⁶ A reação paradoxal é definida pela deterioração clínica que pacientes em vigência de tratamento adequado de determinadas doenças infecciosas apresentam, já tendo sido descrita previamente em casos de tuberculose, hanseníase e pacientes com AIDS em uso de terapia antirretroviral (TARV) apresentando síndrome da reconstituição imune.¹⁶ Os autores ainda administraram corticoides para os pacientes do estudo com base em relatos que sugeriram uma melhora clínica após sua administração em pacientes com a forma grave da doença. O raciocínio neste caso seria o de que nestes pacientes, altos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) circulantes seriam deletérios para o próprio paciente, provocando mais dano do que a própria doença em si.¹⁶ Mas deve-se apontar que até hoje não há ensaios clínicos que sustentem o uso rotineiro de corticosteróides em pacientes com PCM grave.

Deve-se atentar para a possibilidade de coinfeção com tuberculose (TB) em todo paciente diagnosticado com a forma crônica de PCM, uma vez que há sobreposição das histórias clínica e epidemiológica. Em pacientes com quadro de imunossupressão a investigação é mandatória, uma vez que nestes casos há uma maior predisposição à esta infecção. Segundo a literatura, aproximadamente 5,5 a 14,4% dos casos de pacientes com PCM crônica também possuíam infecção tuberculosa.¹⁷

Um grande desafio no que se diz respeito à essa coinfeção é a determinação de quando se iniciar o tratamento para TB, uma vez que a baciloscopia possui sensibilidade reconhecidamente baixa, variando entre 50 a 80%.¹⁷ Nestes casos o mais indicado seria a realização de exames mais sensíveis antes de se iniciar o tratamento empírico, como uma broncoscopia para coleta de escarro e sobretudo uma cultura de amostras pulmonares, incluindo biópsia transbrônquica, líquido pleural e outros para confirmação de TB.^{17,19}

Alguns preditores de TB pulmonar podem auxiliar na suspeita da infecção tuberculosa quando a baciloscopia for negativa, mas não podem ser atribuídos unicamente à esta doença. São eles: teste tuberculínico ou *purified protein derivative* (PPD), linfadenopatia cervical ou mediastinal, lesões cavitárias nos pulmões, história de contato com TB, tosse por mais de três semanas e perda de peso.^{17,19} Devido à dificuldade de acesso aos exames mais sensíveis, seja pelo custo ou pela demora dos resultados, a decisão de início do tratamento empírico em pacientes com baciloscopia negativa acaba sendo de responsabilidade do médico que o assiste, e todos esses fatores citados devem ser levados em consideração para que se reduza ao máximo as chances de equívocos. Como previsto pelo ministério da saúde, o diagnóstico de TB deve se tornar algo de fácil obtenção após a implementação no SUS de testes rápidos de reação em cadeia da polimerase (PCR) qualitativos.

A coinfeção pelo HIV em pacientes com PCM costuma ser pouco frequente de acordo com a literatura, e trabalhos mais recentes demonstraram que a prevalência gira em torno de 4 a 5% dos casos.⁵ Um estudo que comparou dados de 53 pacientes coinfectados com HIV com dados de 106 pacientes sem essa coinfeção mostrou que os coinfectados eram mais jovens (33,5 anos vs. 45,3 anos), menos propensos a estarem trabalhando em meio rural no momento do diagnóstico (27,5%

vs. 59,4%) ou anteriormente ao mesmo (64,3% vs. 95,5%), e que eles apresentavam maiores taxas de doença hepática associada, particularmente a infecção pelo vírus da hepatite C (15,5% vs. 3,8%). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao etilismo, tabagismo e coinfeção por TB.²⁰

Observa-se que os pacientes portadores de AIDS com PCM apresentam uma discordância quanto às formas de apresentação da doença, vindo esta a apresentar características concomitantes da forma aguda/subaguda e da forma crônica. No estudo comparativo acima citado os pacientes com a coinfeção apresentaram maior frequência de febre (95,6% vs. 50,6%), linfadenomegalia (80% vs. 50,6%), hepatomegalia (64,2% vs. 19,1%), esplenomegalia (22,6% vs. 6,6%), lesões cutâneas (66,7% vs. 45,5%) e menor frequência de lesões em mucosas (20,8% vs. 50,9%) e rouquidão (1,9% vs. 23,6%).²⁰

De acordo com uma revisão de 73 casos de PCM em pacientes com AIDS, 56 (77%) pacientes se apresentaram com uma forma disseminada da doença, com características da forma aguda como linfonomegalias, hepatoesplenomegalia e lesões cutâneas e osteoarticulares.²¹ Outro aspecto importante foi a observação da presença de uma imunossupressão severa na maioria dos pacientes coinfectados com HIV/AIDS e PCM, uma vez que vários autores demonstraram que em mais de 80% dos casos de pacientes coinfectados a contagem de linfócitos T CD4+ apresentou valores menores que 200 células/mm³.^{5,20-25}

Resultados semelhantes foram reportados em um estudo que descreveu casos de dois pacientes com AIDS e PCM disseminada. Neste relato, os pacientes foram tratados com anfotericina B e apesar de lenta a recuperação foi total.²² Em geral, a recuperação clínica destes pacientes mediante utilização de antifúngicos e antirretrovirais é rápida, podendo haver evolução para a forma sequelar dias ou semanas após a cura. O tratamento deve ser sustentado até que o paciente recupere seus níveis de linfócitos T CD4+.²¹⁻²⁵

Duas publicações mostraram que a forma aguda/subaguda pode surgir em pacientes moradores de zonas urbanas que nunca tiveram contato com zonas rurais, o que pode gerar atraso no diagnóstico, e sugeriram que nestes casos a coinfeção com HIV/AIDS sempre seja investigada devido à epidemiologia

atípica.^{26,27} De acordo com a análise destes e de diversos outros autores, a PCM deveria ser considerada uma doença definidora de AIDS na América Latina, uma vez que se apresenta clínica e epidemiologicamente diferente em pacientes pertencentes à este grupo em relação ao grupo de pacientes com a doença isolada.

Em relação à possibilidade de se criar vacinas para promover a prevenção primária desta doença, estudos estão sendo conduzidos em ratos utilizando-se como antígeno um peptídeo conhecido como P10, que corresponde a uma fração molecular do antígeno gp43, específico do gênero *Paracoccidioides*.²⁸ O uso de P10 combinado com interleucina 12 (IL-12) para imunizar ratos suscetíveis à cepa virulenta Pb18 de *P. brasiliensis* foi eficiente em reduzir as taxas de infecções pulmonares nos animais.²⁸ Talvez no futuro ensaios clínicos com humanos possam ser desenvolvidos e se tornarem viáveis.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Relatar um caso de paracoccidioidomicose em paciente com AIDS.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica sobre o tema;
- Relatar e discutir a evolução clínica do caso;
- Comparar os dados do caso com os da literatura.

1.2 JUSTIFICATIVA

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica considerada um importante problema de saúde pública em países da América Latina, principalmente no Brasil onde há maior número de casos. O fato de se apresentar de uma forma completamente atípica em pacientes portadores de AIDS faz com que seja necessário que se produzam relatos de casos para que se entenda o perfil epidemiológico e comportamento desta micose neste grupo de pacientes.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Relato de caso com revisão bibliográfica, qualitativo, descritivo.

2.2 ASPECTOS ÉTICOS

Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) no dia 24/09/2013 segundo parecer número 405.039.

2.3 COLETA DE DADOS

Foi realizada através de acompanhamento da internação do paciente e de seu prontuário.

2.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram analisados e utilizados para a confecção do texto final do relato de caso através do aplicativo Microsoft Word versão 2013.

2.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

No prontuário, foram coletados dados de acordo com as categorias de variáveis:

- Epidemiologia: sexo, idade, local onde nasceu, locais onde já residiu, local onde vive atualmente, profissões que já exerceu e que ainda exerce, história de convívio em meio rural, história de tabagismo ou etilismo;
- Sinais e sintomas:
 - Pulmonares: tosse, expectoração, dispnéia, estertores grossos, redução de expansibilidade torácica, alteração no frêmito toracovocal;
 - Linfonodais: linfonomegalia regional ou generalizada;
 - Mucosa de vias aerodigestivas superiores: rouquidão, odinofagia, disfagia, ardor em faringe, lesões dolorosas em laringe, orofaringe, hipofaringe e/ou cavidade oral, estomatite ulcerosa;
 - Cutâneos: lesões polimórficas variando desde pápulas ou nódulos até abscessos, vegetações ou lesões verruciformes;
 - Sistema Nervoso Central: hipertensão intracraniana, lesões meníngeas, lesões granulomatosas ou pseudotumorais;
 - Osteoarticulares: lesões múltiplas, simétricas, osteolíticas, não associadas a reação periosteal, lesões cartilaginosas com destruição, derrame e redução do espaço articular;
 - Adrenais: adinamia, cansaço fácil, anorexia, emagrecimento, hipotensão arterial refratária a reposição volumétrica, hiperpigmentação de pele e mucosas, náuseas, vômitos, diminuição da potência sexual e libido;
 - Digestivos: sinais de má absorção e/ou de abdome agudo.
- Diagnóstico: exames complementares de suspeição, pesquisa direta de fungos, histopatológico, cultura e sorologias;
- Tratamento: antifúngico e outras drogas utilizadas;
- Evolução do paciente em vigência do tratamento.

3 RELATO DO CASO

A. C. A., sexo masculino, 49 anos, solteiro, procurou atendimento em ambulatório de clínica médica do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória trazendo resultado de teste de ELISA positivo para HIV e apresentando tosse seca que evoluiu em 1 mês para tosse produtiva com escarro branco amarelado e episódios de febre não aferida. Radiografia de tórax demonstrou imagens reticulonodulares difusas nos campos pulmonares que esboçavam aspecto miliar, além de discreto aumento de área cardíaca e pequeno derrame pleural à esquerda (Figura 1). Foi internado por suspeita de tuberculose miliar.

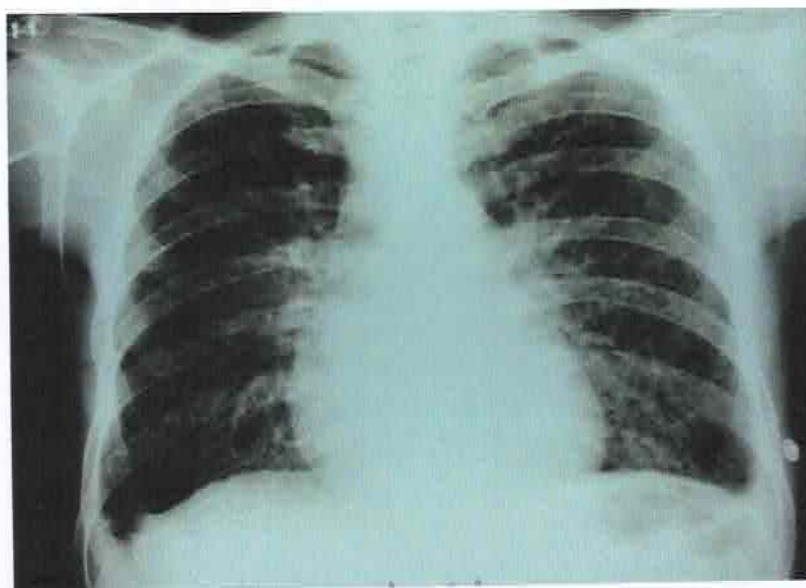


Figura 1 - Radiografia de tórax em P.A. demonstrando infiltrado pulmonar bilateral, difuso, de aspecto micronodular
Fonte: Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (2013)

À anamnese negou alergias, acidentes ou cirurgias prévias, tendo apenas uma história de internação há 20 anos devido à infecção por malária. Negou uso prévio de medicações em domicílio.

Possui seis irmãos hígidos e seus pais, residentes do estado do Ceará, ainda são vivos. Desconhece estado de saúde destes. Possui também uma filha de três anos de idade, hígida, que vive com a mãe.

Relatou ser natural do Ceará onde vivia em propriedade rural e trabalhava na lavoura antes de se mudar para o estado do Espírito Santo onde atualmente trabalha como ambulante e por vezes como auxiliar de pedreiro. Vive sozinho em residência de alvenaria, possui água encanada, esgoto tratado e coleta de lixo. É ex-tabagista, tendo iniciado consumo de meio maço de cigarro do tipo industrial por dia aos 8 anos de idade e parado há 8 anos. Refere também ser ex-etilista, tendo iniciado consumo de cachaça em quantidades variadas, principalmente aos finais de semana, também aos 8 anos de idade e parado há 3 anos. Além disso, nunca fez uso de preservativos em suas relações sexuais. Negou uso de drogas ilícitas.

Ao exame físico de admissão paciente apresentava-se anorético, adinâmico, com adenomegalia submentoniana de aproximadamente 2 cm, de aspecto duro, imóvel, indolor à palpação e sem sinais flogísticos, além de adenomegalia submandibular bilateral de aproximadamente 0,5 cm, de aspecto duro, imóveis, indolores à palpação e sem sinais flogísticos, adenomegalia retroauricular direita, de aspecto fibroelástico, móvel, indolor à palpação e sem sinais flogísticos, e adenomegalia cervical à esquerda de aproximadamente 2 cm, de aspecto duro, imóvel, indolor à palpação e sem sinais flogísticos. Exame de aparelho respiratório apresentou tiragens intercostais, expansibilidade reduzida em ambos os hemitórax, presença de estertores grossos e ronos bilateralmente. Ritmo cardíaco era regular, em 2 tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros, possuindo frequência cardíaca de 70 batimentos por minuto e pressão arterial de 80/60 mmHg. Apresentava edema bilateral de membros inferiores caxifo positivo 3+/4+ que acometia até aproximadamente 4 cm acima de região maleolar de ambos os membros. Não foram encontradas alterações em exame físico abdominal e de genitália.

Foram coletadas 3 amostras de escarro para realização de pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), além de coletada 1 amostra de escarro para cultura para bacilo de Koch. Foram realizados hemograma completo, dosagem de proteína C reativa, uréia, creatinina, eletrólitos séricos, alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (γ -GT), bilirrubina direta (BD) e indireta (BI), proteínas totais e frações e desidrogenase láctica (DHL), dentre os quais destacam-se os resultados apresentados no Quadro 2.

Exames Complementares de Admissão			
Exames	Resultados	Exames	Resultados
Hemácias	3,0 x 10 ⁶ /mm ³	Creatinina	0,6 mg/dl
Hemoglobina	8,1 g/dl	Sódio sérico	130 mEq/L
Hematócrito	23,1%	Potássio sérico	3,2 mEq/L
Leucócitos	2.560/mm ³	Magnésio sérico	1,7 mg/dl
Bastonetes	6%	ALT / AST	48 / 77 U/L
Segmentados	74%	Fosfatase Alcalina	185 U/L
Eosinófilos	5%	γ-GT	49 U/L
Linfócitos	13%	BD	0,4 mg/dl
Plaquetas	232.000/mm ³	BI	0,1 mg/dl
Índice de Anisocitose	13,3%	Proteínas Totais	4,8 g/dl
Proteína C Reativa	14,6 mg/dl	Albumina / Globulina	2,7 / 2,1 g/dl
Uréia	19 mg/dl	DHL	457 UI/L

Quadro 2 – Exames complementares de rotina solicitados na admissão
 Fonte: Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (2013)

Devido ao fato de o paciente ser portador de HIV e pensando-se na presença de uma pneumocistose, iniciou-se sulfametoxazol-trimetoprim em dose terapêutica.

Eletrocardiograma foi realizado e demonstrou ritmo sinusal com baixa voltagem em derivações precordiais (Figura 2).

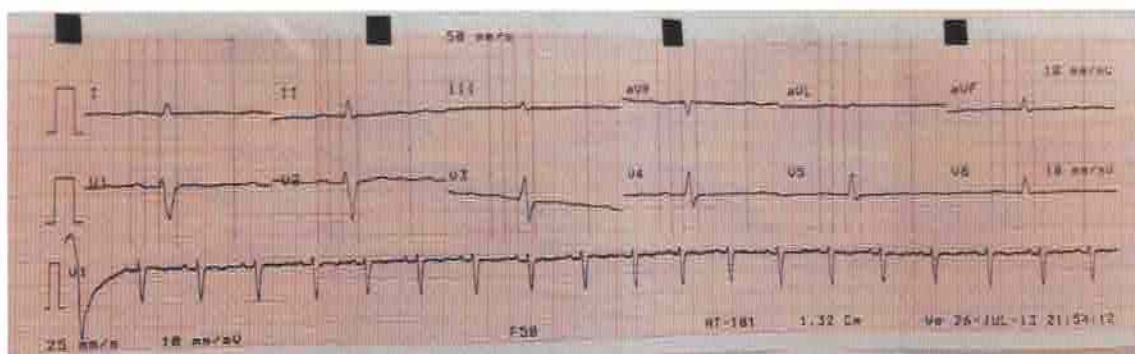


Figura 2 - Eletrocardiograma demonstrando ritmo sinusal com baixa voltagem em derivações precordiais

Fonte: Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Ecocardiograma evidenciou presença de derrame pericárdico de grau moderado, localizado posteriormente ao ventrículo direito e sem sinais de restrição ao enchimento diastólico, além de uma fração de ejeção de 67%.

Foi realizada biópsia de linfonodo cervical esquerdo para cultura para bacilos de Koch e fungos. Ante a suspeita inicial de TB miliar e a gravidade da apresentação clínica, optou-se por iniciar tratamento empírico para TB com esquema rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (esquema RIPE) que precisou ser suspenso ao sétimo dia devido à hepatotoxicidade (Quadro 3).

Exames Complementares			
Exames	Resultados	Exames	Resultados
ALT	241 U/L	γ-GT	100 U/L
AST	316 U/L	BD	3,5 mg/dl
Fosfatase Alcalina	384 U/L	BI	0,8 mg/dl

Quadro 3 – Exames complementares no sétimo dia após início de esquema RIPE
Fonte: Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (2013)

Introduziu-se esquema com estreptomicina, ofloxacina e etambutol (esquema SOE) em substituição ao esquema RIPE. No dia seguinte o resultado do histopatológico

da biópsia linfonodal demonstrou "linfadenite granulomatosa com a presença de numerosos esporos fúngicos com exoesporulação múltipla (melhor evidenciáveis com as colorações de Grocott e PAS) compatível com Paracoccidioidomicose Linfonodal" (Figuras 3 a 7).

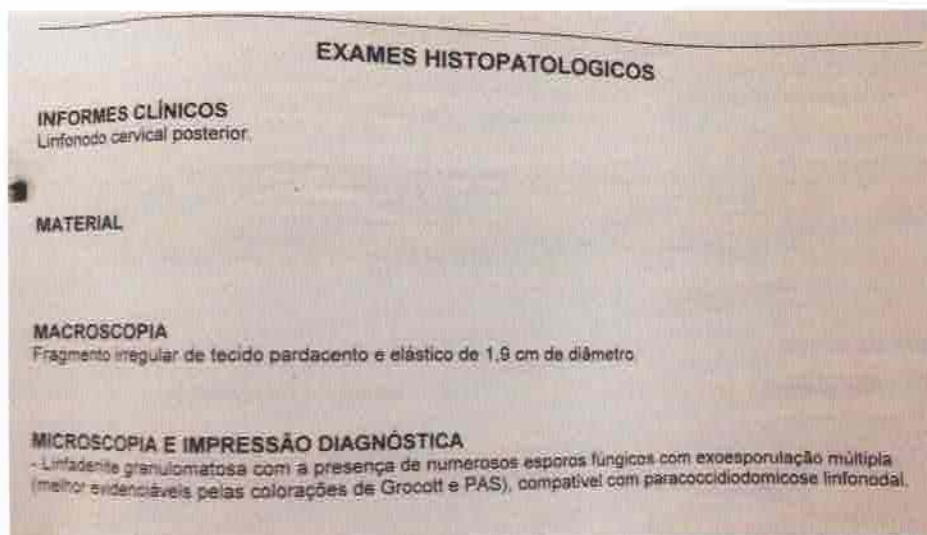


Figura 3 – Resultado de histopatológico realizado em linfonodo cervical posterior biopsiado

Fonte: Laboratório de Patologia do HSCMV (2013)

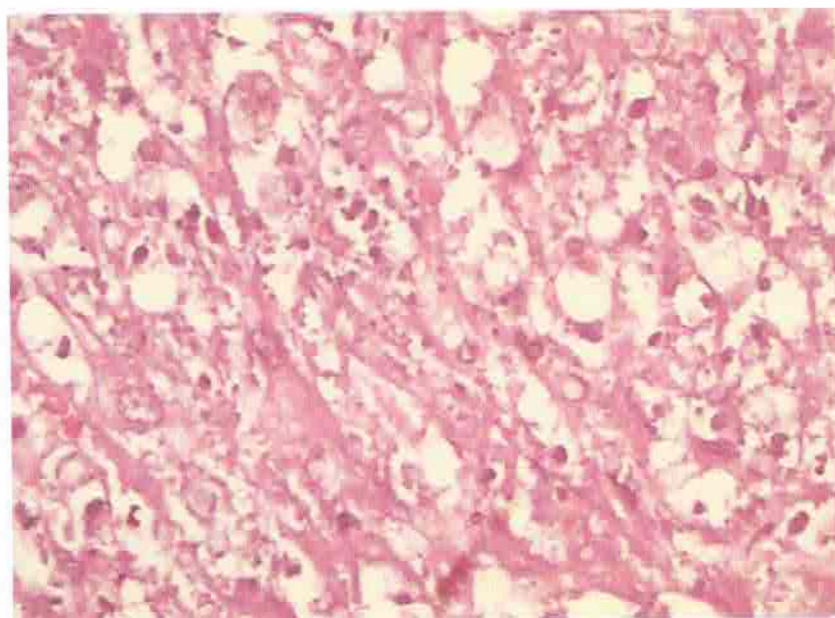


Figura 4 – Lâmina de tecido linfonodal corada por Hematoxilina e Eosina ao histopatológico

Fonte: Laboratório de Patologia do HSCMV (2013)

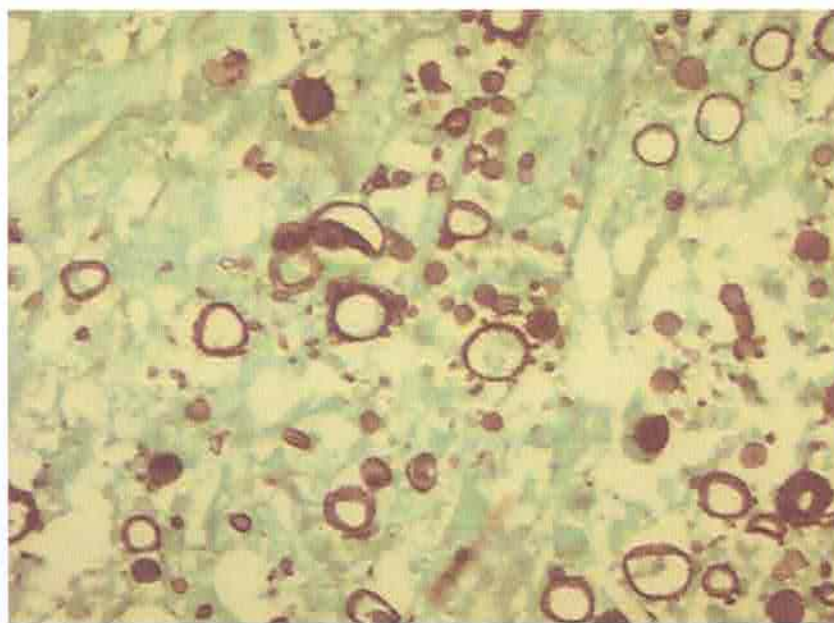


Figura 5 – Lâmina de tecido linfonodal corada por impregnação pela prata (coloração de Grocott) ao histopatológico
Fonte: Laboratório de Patologia do HSCMV (2013)

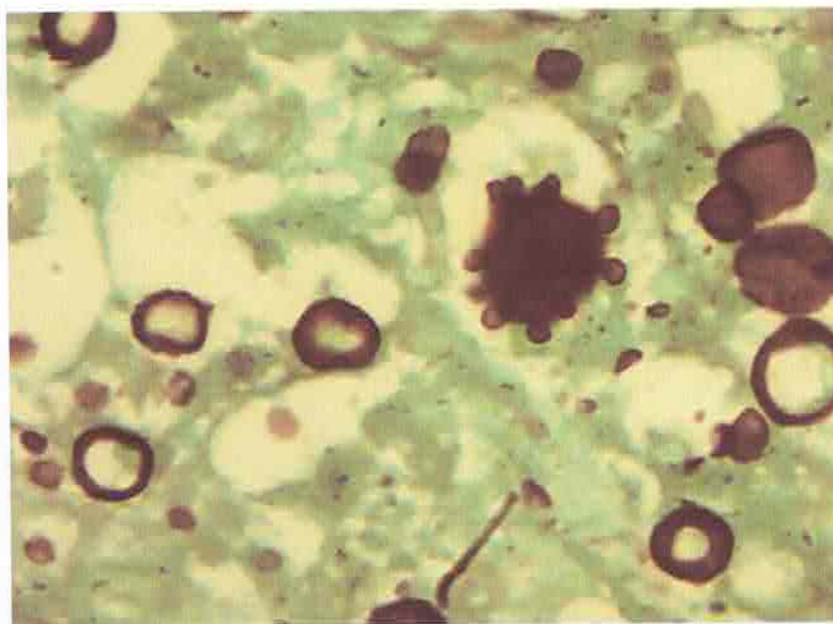


Figura 6 – Imagem de levedura realizando processo de exoesporulação (imagem em "Roda de Leme") em lâmina de tecido linfonodal corada por impregnação pela prata (Grocott)
Fonte: Laboratório de Patologia do HSCMV (2013)



Figura 7 – Imagem de levedura realizando processo de exoesporulação com membrana birrefringente visível em lâmina de tecido linfonodal corada por impregnação pela prata (Grocott)
Fonte: Laboratório de Patologia do HSCMV (2013)

Decidiu-se pela suspensão do esquema SOE e manutenção de SMX-TMP. Durante o período de internação, paciente manteve-se com manutenção de quadro de anorexia e adinamia, além de manutenção de hipotensão inclusive sendo refratária à reposição volêmica e hiponatremia sustentada com valores de potássio normais. Solicitou-se dosagem de hormônio adrenocorticotrófico, cortisol basal e de 16 horas pensando-se em insuficiência adrenal, e iniciou-se hidrocortisona 100 mg via endovenosa, além de 5 dias de albendazol 400 mg 1 vez ao dia para profilaxia de infecção por *Strongyloides stercoralis*. Apenas o resultado de cortisol basal foi divulgado até a alta, sendo de 17,14 ug/dL. No decorrer da corticoterapia paciente apresentou leve melhora do quadro de anorexia e adinamia.

A pesquisa direta de fungos em escarro foi realizada e confirmou a presença de fungos na forma de leveduras com membrana birrefringente visível, porém não muito abundantes devido ao tratamento previamente iniciado (Figuras 8 a 10).



Figura 8 – Preparo de lâminas contendo escarro com uso de KOH 10% para pesquisa direta de fungos

Fonte: Imagem cedida por Dr.^a Maria das Graças Silva Mattede (2013)

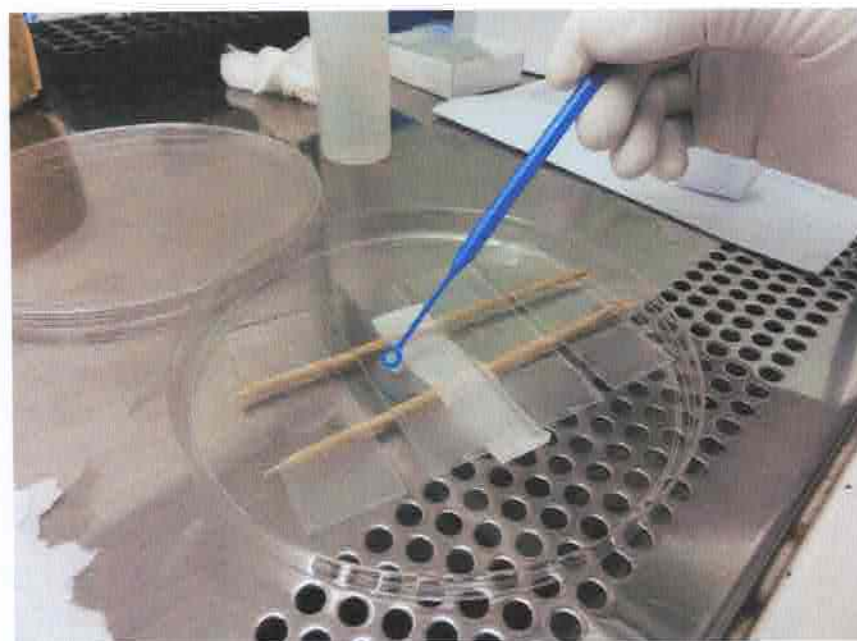


Figura 9 – Preparo de lâminas contendo escarro para pesquisa direta de fungos

Fonte: Imagem cedida por Dr.^a Maria das Graças Silva Mattede (2013)

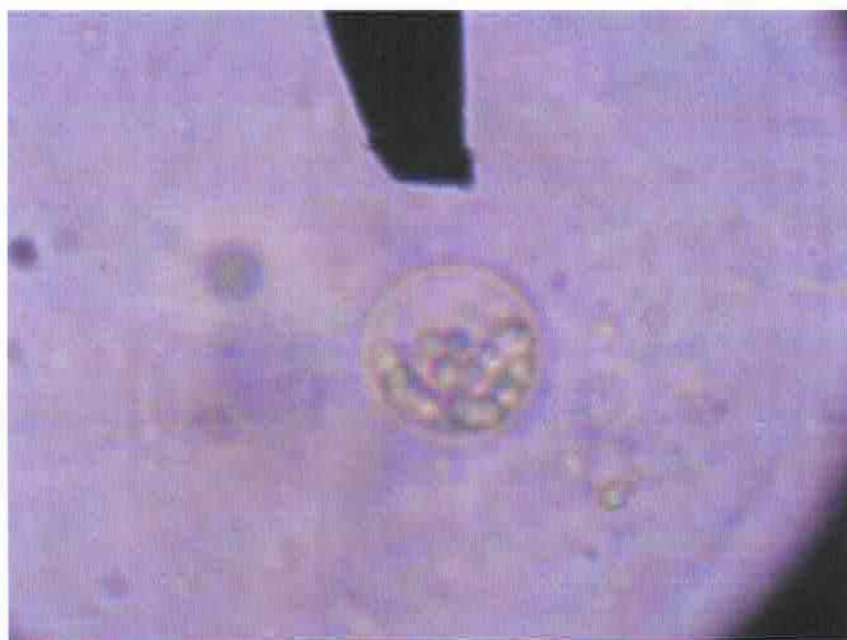


Figura 10 – Visualização de levedura com membrana birrefringente em amostra de escarro analisada ao microscópio óptico

Fonte: Imagem cedida por Dr.^a Maria das Graças Silva Mattede (2013)

Dosagem de carga viral e contagem de linfócitos CD4⁺ foi de 404.643 cópias/ml e 2 células/mm³ respectivamente. Neste momento, o paciente já se encontrava com melhora considerável do quadro de tosse e de icterícia, com redução considerável dos valores de transaminases e bilirrubinas, e aumento com manutenção dos valores de fosfatase alcalina e γ -GT (Quadro 4). Com isso, foi iniciado tratamento antirretroviral com uso de tenofovir, lamivudina e efavirenz.

Exames Complementares			
Exames	Resultados	Exames	Resultados
ALT	112 U/L	γ -GT	311 U/L
AST	58 U/L	BD	1,2 mg/dl
Fosfatase Alcalina	461 U/L	BI	0,5 mg/dl

Quadro 4 – Exames complementares no sétimo dia após suspensão de esquema RIPE
Fonte: Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (2013)

Ultrassonografia abdominal total não evidenciou alterações. Foi realizada sorologia, a fim de se documentar se se tratava de uma infecção por *P. brasiliensis* ou *P. lutzi*. Após melhora clínica paciente recebeu alta com encaminhamento para realizar acompanhamento ambulatorial. Em sua primeira consulta recebeu os resultados de cultura para bacilos de Koch em escarro e linfonodo, que foi negativa, de cultura para fungos em linfonodo e de sorologia para fungos por método de imunodifusão radial dupla, que foram positivos para *P. brasiliensis*.

4 DISCUSSÃO

A paracoccidioidomicose é uma doença considerada endêmica em toda a América Latina, que possui epidemiologia bastante conhecida. No caso clínico exposto, observa-se que o paciente apresentava fatores de risco concordantes com a literatura, assim como demonstrado em um estudo clínico-epidemiológico realizado através de uma série de 1.000 casos diagnosticados com PCM na região de Ribeirão Preto - SP, onde houve predominância da doença no sexo masculino numa proporção de 6:1, além de predominância da forma crônica do adulto (74,6%).⁵ Em relação às demais variáveis, 93,5% dos pacientes apresentavam história de terem vivido em regiões rurais, 64,7% faziam uso de alta carga tabágica, 64,7% consumiam grande quantidade de álcool, 8,3% foram diagnosticados simultaneamente com tuberculose e 4,2% eram coinfectados pelo HIV.⁵

Devido à alta prevalência de TB e outras doenças com sintomatologia similar à da PCM nas regiões tropicais, há ainda um grande número de casos subdiagnosticados para esta micose uma vez que o raciocínio epidemiológico nos leva primeiramente a pensar nestas doenças. Há ainda a possibilidade de coinfeção, como exposto em um estudo realizado na região de Foz do Iguaçu durante 18 meses que diagnosticou 102 casos de PCM e que demonstrou que 28,4% destes também eram TB positivos.¹⁸ Em pacientes infectados pelo HIV apresentando imunossupressão severa o diagnóstico de PCM torna-se um desafio ainda maior, pois além de haver uma maior prevalência de casos de tuberculose nesse grupo, ainda há muito comumente a possibilidade da presença de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Esse quadro pode mascarar uma infecção paracoccidióidica tanto pela clínica - predominantemente pulmonar - quanto pelo falseamento de exames diagnósticos para PCM, uma vez que a droga utilizada no tratamento destas micoses é a mesma (SMX-TMP), e seu uso pensando-se em pneumocistose acaba reduzindo ou até eliminando as leveduras de *Paracoccidioides sp.*, que seriam detectáveis aos exames confirmatórios. Soma-se a isso o fato de pacientes portadores de AIDS geralmente apresentarem uma forma mista de PCM, que envolve sinais e sintomas tanto da forma aguda/subaguda juvenil quanto da forma crônica do adulto, o que

pode dificultar e confundir o pensamento a respeito do diagnóstico.²⁰⁻²⁷ Tudo isso contribui para que essa doença seja na maioria das vezes diagnosticada mais tardiamente, geralmente com o paciente já apresentando quadros mais disseminados e graves, com maior chance de vir a apresentar sequelas após o tratamento efetivo.¹

Os fatores de confundimento apresentados acima estiveram presentes no caso clínico relatado, onde o paciente inicialmente foi investigado para TB e tratado empiricamente com tuberculostáticos, além de ter feito uso de SMX-TMP pensando-se em pneumocistose, quando na verdade a única doença vigente era a PCM, apesar da severa imunossupressão demonstrada pela contagem de linfócitos T CD4+ de 2 células/mm³. Devido à isso, a pesquisa direta de leveduras no escarro produziu resultados positivos para *Paracoccidioides sp.* mas com quantidade muito limitada de microrganismos.

Analisando-se mais profundamente o caso, pode-se supor que a PCM originou-se na verdade de um foco de infecção latente pela reativação de leveduras quiescentes, mediante uma imunossupressão grave, que o paciente provavelmente adquiriu nas duas primeiras décadas de vida quando viveu e trabalhou em região rural. Apesar de alguns autores sugerirem que em pacientes portadores de AIDS a PCM possa ser adquirida em meio urbano, a imensa maioria das publicações literárias demonstram que há grande correlação entre a primoinfecção paracoccidióidica e história de convívio em meio rural.^{3,26,27} A possibilidade de a infecção pelo HIV ter ocorrido anos após o contato inicial com esta micose, além do fato de a imunossupressão agir como um dos principais fatores desencadeantes de reativação da doença, de acordo com a literatura, corrobora ainda mais este pensamento.^{1,3}

Como também relatado na literatura, a decisão de início de tratamento empírico com tuberculostáticos é sempre complexa quando se suspeita de infecção tuberculosa em paciente com baciloscopia negativa.¹⁹ O paciente em questão apresentava no momento da internação uma história do surgimento das queixas muito compatível com a história desta doença, apresentando eliminação de escarro associado à febre e emagrecimento durante um longo período. Além disso, possuía diagnóstico prévio de infecção por HIV, e sua radiografia de tórax apresentava uma imagem sugestiva

de TB miliar, que ocorre com uma frequência muito maior em indivíduos imunossuprimidos. Mesmo com o resultado das baciloscopias realizadas sendo negativo decidiu-se iniciar o tratamento empírico após a coleta de escarro e material biopsiado para realização de cultura seletiva para bacilos de Koch. Com o resultado do histopatológico sendo confirmatório para PCM, associado às reações adversas apresentadas pelo paciente com o uso dos tuberculostáticos, optou-se por interromper esse tratamento e manter apenas o SMX-TMP, iniciado por suspeita de pneumocistose.

Em relação ao derrame pericárdico, suspeitado pelo eletrocardiograma e evidenciado ao ecocardiograma, sugeriu-se inicialmente que o mesmo poderia ser consequência tanto da infecção tuberculosa, devido à ação direta da bactéria, quanto da ação direta do próprio HIV. Como se apresentava de tamanho moderado e não comprometia a função cardíaca do paciente, optou-se por monitorizá-lo para quaisquer sinais de tamponamento cardíaco visando a tomada de condutas imediatas que pudessem evitar a progressão do quadro caso o paciente viesse a apresentá-lo.

Pelo fato de o paciente ter se apresentado estável, com melhora após o início do tratamento para PCM e interrupção do tratamento para TB, não haveria mais necessidade de mantê-lo internado, e por isso o mesmo recebeu alta e orientações para retorno em consulta de ambulatório para acompanhamento rígido, tanto da PCM como do quadro de imunossupressão. Em primeira consulta de retorno, recebeu o resultado confirmatório da cultura que mostrou negatividade para bacilos de Koch, demonstrando a importância e a necessidade de se haver testes que sejam considerados confirmatórios na investigação de TB e que possam produzir resultados confiáveis em menor tempo possível, para que se evite condutas de tratamento empírico que possam promover o aumento de cepas bacterianas multirresistentes.

5 CONCLUSÃO

O Brasil é o país que mais abriga casos de paracoccidioidomicose na América Latina. O grande número de casos diagnosticados que se distribui por todo o território nacional mostra que cada vez mais deve-se investigar a presença desta micose em pacientes com sintomas sugestivos, principalmente naqueles que possuem histórico de convívio em zonas rurais, seja por habitação ou trabalho. O contágio adquirido em vias urbanas é incomum. Por isso, pacientes diagnosticados com PCM que apresentem essa epidemiologia devem também ser investigados para a presença do HIV, uma vez que a imunodeficiência favorece a instalação da doença.

Nos pacientes portadores de AIDS, é preciso atentar-se também para o possível mascaramento da infecção, pois estes geralmente recebem doses profiláticas ou terapêuticas de SMX-TMP para a cobertura de pneumocistose. Deve-se sempre pesquisar também a presença de TB nesse grupo.

O diagnóstico de PCM deve ser realizado o mais rápido possível, pois seu atraso é determinante na evolução para formas disseminadas em pacientes imunossuprimidos, e no surgimento de formas sequelares mais graves. O uso de TARV deve ser encorajado em todo paciente com AIDS e PCM, uma vez que o tratamento desta micose nestes indivíduos deve durar até que haja recuperação do valor de linfócitos T CD4+.

Por fim, a PCM disseminada deve ser considerada uma doença definidora de AIDS, pois sua forma mista de apresentação, envolvendo as formas aguda/subaguda e crônica, é muito característica em pacientes com imunossupressão. No futuro, espera-se que vacinas eficazes sejam criadas para que se tenha uma forma de se prevenir o contágio dessa doença que ainda é tão prevalente.

6 REFERÊNCIAS

1. SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Consenso em paracoccidiodomicose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 39, n. 3, p. 297-310, Jun. 2006.
2. MARQUES-DA-SILVA, S. H. et al. Occurrence of *Paracoccidioides lutzii* in the Amazon region: description of two cases. **Am J Trop Med Hyg**, Ananindeua, v. 87, n. 4, p. 710-714, Oct. 2012.
3. MARQUES, S. A. Paracoccidiodomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 5, p. 700-711, Oct. 2013.
4. FORTES, M. R. P. et al. Imunologia da paracoccidiodomicose. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 3, p. 516-524, Jun. 2011.
5. BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidiodomycosis epidemiological features of a 1,000-case series from a hyper-endemic area on the southeast of Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, Ribeirão Preto, v. 85, n. 3, p. 546-550, Sep. 2011.
6. MARQUES, S. A. et al. Paracoccidiodomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 411-417, Out. 2007.
7. FREITAS, R. M. C. et al. Pulmonary paracoccidiodomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 43, n. 6, p. 651-656, Dec. 2010.

8. COSTA, M. A. B. et al. Manifestações extrapulmonares da paracoccidioomicose. **Radiol Bras**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 45-52, Fev. 2005.
9. MARTINEZ, R. et al. Paracoccidioomicose. In: FOCACCIA, R. **Veronesi: Tratado de Infectologia**. 3ª edição. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1081-1111.
10. MARQUES, S. A. et al. Paracoccidioomycosis: infiltrated, sarcoid-like cutaneous lesions misinterpreted as tuberculoid leprosy. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 47-50, Feb. 2008.
11. NASCIMENTO, C. R. do; DELANINA, W. F. B.; SOARES, C. T. Paracoccidioomycosis: sarcoid-like form in childhood. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 3, p. 486-487, Jun. 2012.
12. PEDROSO, V. S. P. et al. Paracoccidioomicose com comprometimento do sistema nervoso central: revisão sistemática da literatura. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 42, n. 6, p. 691-697, Dez. 2009.
13. CAMPOS, M. V. S. et al. Paracoccidioomicose no Hospital Universitário de Brasília. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 41, n. 2, p. 169-172, Abr. 2008.
14. ARAUJO, M. S. de; SOUSA, S. C. O. M.; CORREIA, D. Avaliação do exame citopatológico como método para diagnosticar a paracoccidioomicose crônica oral. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 36, n. 3, p. 427-430, Jun. 2003.

15. BATISTA, J. Jr et al. Is the geographical origin of a *Paracoccidioides brasiliensis* isolate important for antigen production for regional diagnosis of paracoccidioidomycosis? **Mycoses**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 176-180, Mar. 2010.
16. GRYSCHKE, R. C. B. et al. Paradoxical reaction to treatment in 2 patients with severe acute paracoccidioidomycosis: a previously unreported complication and its management with corticosteroids. **Clin Infect Dis**, São Paulo, v. 50, n. 10, p. 56-58, Feb. 2010.
17. BERTONI, T. A. et al. Paracoccidioidomicose e tuberculose: diagnóstico diferencial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 1, p. 17-21, Fev. 2010.
18. LOTH, E. A. et al. Occurrence of 102 cases of paracoccidioidomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 636-637, Oct. 2011.
19. LEE, W. J. et al. Response to empirical anti-tuberculosis treatment in patients with sputum smear-negative presumptive pulmonary tuberculosis. **Respiration**, Seul, v. 72, n. 4, p. 369-374, Aug. 2005.
20. MOREJÓN, K. M. L.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. **Am J Trop Med Hyg**, Ribeirão Preto, v. 80, n. 3, p. 359-366, Mar. 2009.
21. BERNARD, G.; DUARTE, A. J. S. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. **Clin Infect Dis**, São Paulo, v. 31, n. 4, p. 1032-1039, Mar. 2000.

22. NOBRE, V. et al. Opportunistic infections in patients with aids admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 69-74, Apr. 2003.
23. NOGUEIRA, L. M. C. et al. AIDS-associated paracoccidioidomycosis in a patient with a CD4+ T-cell count of 4 cells/mm³. **An. Bras. Dermatol.**, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, supl. 1, p. 129-132, Aug. 2011.
24. MARQUES, S. A. et al. Paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome: report of seven cases. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 261-265, Jun. 1995.
25. SARTI, E. C. F. B. et al. Paracoccidioidal infection in HIV patients at an endemic area of Paracoccidioidomycosis in Brazil. **Mycopathologia**, Campo Grande, v. 173, n. 2-3, p. 145-149, Mar. 2012.
26. CARNEIRO, R. da C. et al. Juvenile paracoccidioidomycosis in urban área: report of two cases. **Braz J Infec Dis**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 77-80, Feb. 2010.
27. MARQUES, S. A. et al. Paracoccidioidomycosis: an unusual presentation in a Young girl disclosing an unnoted HIV-infection. **Med Mycol**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 182-187, Feb. 2010.
28. RITTNER, G. M. et al. Therapeutic DNA-vaccine encoding peptide P10 against experimental paracoccidioidomycosis. **PLoS Negl Trop Dis**, Washington, v. 6, n. 2, p. 1519, Fev. 2012.