

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA
EMESCAM

GABRIELE SOUZA MOULIN VAGO
MARIANA WENCIONECK COMÉRIO

PARACOCCIDIOIDOMICOSE CRÔNICA TIPO ADULTA
CONTEXTUALIZADO COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA SOB A
ÓTICA CLÍNICO-LABORATORIAL: RELATO DE CASO

VITÓRIA
2013

GABRIELE SOUZA MOULIN VAGO
MARIANA WENCIONECK COMÉRIO

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE CRÔNICA TIPO ADULTA
CONTEXTUALIZADO COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA SOB A
ÓTICA CLÍNICO-LABORATORIAL: RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como um requisito parcial para obtenção da graduação em medicina.

Orientadora: Aquila Rebello Nascimento Tose

Coorientadora: Maria das Graças Silva Mattede

VITÓRIA
2013

GABRIELE SOUZA MOULIN VAGO
MARIANA WENCIONECK COMÉRIO

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE CRÔNICA TIPO ADULTA
CONTEXTUALIZADO COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA SOB A
ÓTICA CLÍNICO-LABORATORIAL: RELATO DE CASO**

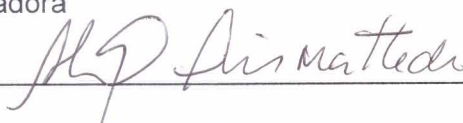
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 10 de Outubro de 20 13

COMISSÃO EXAMINADORA



Profª. Drª. Aquila Rebello Nascimento Tose
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM
Orientadora



Profª. Drª. Maria das Graças Silva Mattede
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM
Coorientadora



Prof. Dr. Moacir Soprani
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de
Vitória – EMESCAM

VITÓRIA-ES
2013

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois sem Ele, nada seria possível. Aos meus pais e meu irmão, pelo esforço, dedicação e compreensão, em todos os momentos desta e de outras caminhadas. Agradeço também a minha companheira Mariana, por todo apoio, incentivo, força, animação, compreensão durante todo o trabalho! Você foi essencial para a conclusão desse sonho! Obrigada por tudo!

Gabriele Souza Moulin Vago

Dedico este trabalho a Deus por ter me dado sabedoria e capacidade de realizá-lo, aos meus professores pelos ensinamentos e orientações, e aos meus pais pelo apoio incondicional e confiança.

Mariana Wencioneck Comério

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, por ter nos guiado e iluminado em cada decisão tomada.

Agradecemos aos nossos pais, pela determinação e luta na nossa formação.

Aos nossos irmãos, por toda paciência e confiança.

Aos nossos amigos, pelo apoio e companheirismo.

Agradecemos as professoras Dra. Aquila Rebello Nascimento Tose e Dra. Maria das Graças Silva Mattede por toda orientação, dedicação, ajuda e esforço para a realização do presente trabalho.

E, especialmente, ao paciente, por nos permitir relatar seu caso em função da expansão do conhecimento médico acerca do problema.

“Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro dos gigantes”

Isaac Newton

RESUMO

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica de alta prevalência no Brasil causada pelo fungo termo-dimórfico *Paracoccidioides* sp. Esta doença apresenta duas formas clínicas principais: aguda ou subaguda (juvenil) e crônica (adulta). As manifestações das lesões orocutâneas são de importância para o diagnóstico diferencial, visto que, a leishmaniose cutânea é uma variação clínica prevalente na América do Sul e caracterizada por nódulos e ulceração, semelhante às lesões da paracoccidioidomicose. Dentre as formas clínicas de paracoccidioidomicose, a apresentação multifocal é a prevalente e a ocorrência de lesões orocutâneas pode simular ambas comorbidades tropicais na América Latina. Visto a similaridade dessas lesões, para a notificação dos casos torna-se necessário a confirmação clínica e do diagnóstico laboratorial, o que destaca a importância do relato de caso onde o paciente apresentou suspeita e sorologia de leishmaniose e que foi confirmado laboratorialmente a presença de *Paracoccidioides* sp. Apresenta-se um caso de paracoccidioidomicose de um paciente do sexo masculino com lesão facial previamente diagnosticado como leishmaniose cutânea internado na enfermaria de clínica médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. O diagnóstico micológico direto revelou presença do *Paracoccidioides* sp. com dupla membrana e brotamentos múltiplos e a microscopia para *Leishmania* spp. negativa. Exames complementares de radiografia de tórax e videonasofaringoscopia demonstraram comprometimento sistêmico. O tratamento sistêmico resultou na melhora clínica e involução da doença.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose; Leishmaniose Cutânea; lesões orocutâneas; diagnóstico diferencial.

LISTA DE SIGLAS

Anti-HCV: Anticorpo Antivírus da Hepatite C

AIDS: Acquired Immunnodeficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

ALT: alanino aminotransferase

AST: aspartato aminotransferase

BAAR: Bacilo Álcool-Ácido Resistentes

CIE: Contraimunoeletroforese

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensaio Imunoenzimático)

Gama - GT: Gamaglutamiltransferase

IB: Immunoblot

IDD: Imunodifusão dupla em géil de ágar

IFI: Imunofluorescência Indireta

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

INR: Índice Internacional Normalizado

IRM: Intradérmorreação de Montenegro

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

KOH: Hidróxido de Potássio

LC: Leishmaniose Cutânea

LCAD: Leishmaniose Cutânea Anérgica Difusa

LCDB: Leishmaniose Cutânea Disseminada Borderline

LCL: Leishmaniose Cutânea Localizada

LCM: Leishmaniose Muco-Cutânea

LM: Leishmaniose Muco-Cutânea

LT: Leishmaniose Tegumentar

LTA: Leishmaniose Tegumentar Americana

NNN Bifásico: Meio de MacNeal, Novy e Nicolle

PCM: Paracoccidioidomicose

PCR: Proteína C Reativa

PCR: Polymerase chain reaction

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 OBJETIVOS	12
1.1.1 OBJETIVO GERAL.....	12
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
1.2 JUSTIFICATIVA	12
2 BREVE HISTÓRICO.....	13
2.1 PARACOCCIDIOIDOMICOSE	13
2.1.1 EPIDEMIOLOGIA	13
2.1.2 AGENTE ETIOLÓGICO	14
2.1.3 ETIOPATOGENIA	15
2.1.4 CLASSIFICAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS	16
2.1.5 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA CUTÂNEA	17
2.1.6 DIAGNÓSTICO	18
2.1.7 TRATAMENTO	22
2.1.8 CRITÉRIOS DE CURA.....	24
2.1.9 SEQUELA.....	25
2.2 LEISHMANIOSE	25
2.2.1 HISTÓRICO	25
2.2.2 EPIDEMIOLOGIA	26
2.2.3 IMUNOPATOGÊNESE.....	28
2.2.4 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA FORMA CUTÂNEA	29
2.2.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA LEISHMANIOSE.....	31
2.2.6 TRATAMENTO	32
3 METODOLOGIA	33
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	33
3.1.1 APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA.....	33
3.1.2 TÉCNICA DE COLETA DE DADOS	33
3.1.3 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	33
3.2 LOCAL DE ESTUDO	34
3.3 PERÍODO DE ESTUDO.....	34
4. RELATO DE CASO	35

5 DISCUSSÃO	43
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS.....	51
ANEXO A – EXAME HISTOPATOLÓGICO	52
ANEXO B – PESQUISA DE FUNGOS.....	53
ANEXO C - VIDEONASOLARINGOSCOPIA.....	54
ANEXO D – PESQUISA DE LEISHMANIA	55
ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO PELO CEP	56

1 INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM), anteriormente denominada blastomicose sul-americana, foi descrita pela primeira vez por Adolfo Lutz no começo do século passado, sendo o Brasil considerado área endêmica, acometendo tipicamente trabalhadores rurais do sexo masculino com faixa etária entre 30 e 60 anos.¹ Esta enfermidade é considerada uma micose sistêmica endêmica de grande interesse para os países da América Latina, sendo causada pelo fungo termo-dimórfico *Paracoccidioides sp.*, um agente etiológico que pode permanecer viável no hospedeiro por longos períodos de tempo, mantendo o potencial de reativação da doença por vários anos depois da infecção endógena.^{2,3}

Esta doença apresenta extenso espectro de manifestações clínicas que vai desde a doença localizada benigna até o quadro sistêmico multifocal, de difícil tratamento e de alta letalidade.¹ São conhecidas duas apresentações clínicas principais denominadas as formas aguda ou subaguda (juvenil) e crônica (adulta). Observa-se que maioria das vezes a PCM compromete primeiramente os pulmões, podendo a partir daí disseminar-se para outros órgãos e tecidos formando lesões secundárias.⁴ Destaca-se as lesões tegumentares como uma de suas principais manifestações clínicas, sendo assim, a presença de lesões orocutâneas específicas é de grande importância, tanto pela frequência com que ocorrem quanto por seu valor diagnóstico e significado clínico.^{5,6}

As lesões cutâneas da PCM frequentemente se apresentam na forma de ulcerações em mucosa oronasofaringolaringeana, da mesma forma que a leishmaniose cutânea pode causar envolvimento dessa região em 3% a 6% dos pacientes tratados para as formas cutâneas.⁵ Visto a similaridade do acometimento tegumentar, fundamenta-se a necessidade de realizar o diagnóstico diferencial entre essas duas moléstias.

Sabe-se que a leishmaniose é uma parasitose de grande importância epidemiológica na qual o homem é um hospedeiro acidental. Dentre as principais apresentações clínicas, visceral e tegumentar, encontram-se as formas mucocutâneas, que

acometem a face e as vias respiratórias superiores, podendo ocasionar lesões deformantes, com prejuízo funcional.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) pode acometer a pele, sendo denominada leishmaniose cutânea (LC), e as mucosas, leishmaniose mucosa ou mucocutânea (LM ou LCM).⁷ A inoculação da leishmania determina lesão cutânea na porta de entrada, de aspecto pápulo-vesiculoso ou impetigóide, que não raro evolui para regressão espontânea. Sendo assim, a infecção pode evoluir, surgindo lesões cutâneas disseminadas e invasão ulterior da mucosa nasofaríngea.⁸ A LM é uma variação clínica, prevalente na América do Sul, caracterizada por nódulos sintomáticos em membros inferiores, com posterior ulceração e que ocorre frequentemente linfagite.⁹ Já a LC tem como característica a presença de lesões exclusivamente na pele, que se iniciam no ponto de inoculação das promastigotas infectantes, através da picada do vetor, para qualquer das espécies de *Leishmania* causadoras da doença. A lesão primária é geralmente única, mas eventualmente devido a múltiplas picadas do flebotomíneo ou a disseminação local pode gerar um número elevado de lesões. Com a evolução da doença, ganha destaque o notável polimorfismo das lesões sendo possível encontrar formas impetigóide, liquenóide, tuberculosa ou lupóide, nodular, vegetante e ectimatóide.⁸

Diante disso, torna-se importante o diagnóstico laboratorial das duas moléstias pela pesquisa com visualização direta do parasita em esfregaço das lesões, além da possibilidade de aplicar outros métodos. Portanto, é necessário avaliar devidamente a história clínica, epidemiológica e usar os testes diagnósticos na suspeita dessas patologias que se assemelham, para evitar o atraso no tratamento. A aplicação da terapêutica adequada é fundamental para prevenir a progressão de agravos e sequelas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Relatar um caso de paracoccidiodomicose crônica fundamentado no diagnóstico diferencial entre leishmaniose cutânea na visão clínico-generalista e microbiológica.

1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo consistem em:

- Descrever um relato de caso de paracoccidiodomicose com aspectos clínicos e laboratoriais semelhantes à leishmaniose cutânea;
- Abordar a similaridade entre as lesões cutâneas da paracoccidiodomicose e leishmaniose cutânea;
- Ampliar os conhecimentos das manifestações clínicas da paracoccidiodomicose crônica e leishmaniose cutânea.

1.2 JUSTIFICATIVA

Considerando a frequente sobreposição clínica e epidemiológica entre os portadores de paracoccidiodomicose e leishmaniose tegumentar que já foi demonstrada em trabalhos anteriores, despertou-se o interesse de ampliar o conhecimento da similaridade das lesões cutâneas dessas duas patologias. Destaca-se neste estudo a importância do diagnóstico laboratorial associada à clínica, com visualização direta do agente etiológico, para confirmação do caso e tratamento adequado.⁵

2 BREVE HISTÓRICO

2.1 PARACOCCIDIOIDOMICOSE

2.1.1 Epidemiologia

A paracoccidiodomicose foi descrita inicialmente pelo médico brasileiro Lutz, em 1908, e atualmente é a micose endêmica mais frequente na América Latina. O Brasil lidera em número de casos, com especial prevalência em regiões subtropicais onde acomete cerca de 10% da população, afetando sobretudo a população agrícola, com maior incidência entre os 25 e 60 anos.³ Sabe-se que os cálculos de prevalência, incidência e morbidade da micose baseiam-se em relatos de inquéritos epidemiológicos e de séries de casos. Os autores apontaram a PCM como oitava causa de mortalidade por doença infecciosa predominantemente crônica entre as doenças infecciosas e parasitárias, inclusive maior que a mortalidade por leishmanioses, e a mais alta taxa entre as micoses sistêmicas.² Recentemente, foi incluída na lista das doenças negligenciadas, cujo impacto sobre a saúde pública não foi quantificado devido à falta de dados.¹⁰

De acordo com dados de inquéritos epidemiológicos realizados com paracoccidiodina no Brasil, Venezuela, Colômbia e Argentina, acredita-se que em torno de 50% dos habitantes de zonas endêmicas tenham sido expostos ao agente da PCM. Felizmente, apenas uma proporção muito pequena de indivíduos expostos a *P. brasiliensis* desenvolve alguma manifestação clínica da micose.² No Brasil, a Paracoccidiodomicose é endêmica, tendo a maior concentração de casos reportados nas regiões sul, sudeste e centro-oeste. Também tem sido relatada a ocorrência de casos em áreas de colonização mais recente submetidas a desmatamento, como em partes da Amazônia, Pará, Mato Grosso, Rondônia, Acre e Amazonas, onde essa doença pode ser considerada uma micose sistêmica emergente.¹¹ Esta micose representa um importante problema de saúde pública devido ao seu alto potencial incapacitante e à quantidade de mortes prematuras que provoca, principalmente para segmentos sociais específicos, como os trabalhadores

rurais, que além de tudo isso apresentam grandes deficiências de acesso e suporte da rede dos serviços de saúde o que favorece o diagnóstico tardio.²

A infecção é prioritariamente adquirida nas duas primeiras décadas de vida, com um pico de incidência entre 10 e 20 anos de idade. Sendo que a apresentação de manifestações clínicas ou a evolução para doença é incomum neste grupo, ocorrendo mais frequentemente em adultos entre 30 e 50 anos, como reativação de foco endógeno latente.² A predominância de homens em relação às mulheres afetadas pela PCM ocorre devido ao possível efeito protetor hormonal, este definido pela presença de receptores para estrógenos na parede do fungo, capazes de bloquear a transformação de micélios ou conídios à forma leveduriforme infectante.¹² Sabe-se que o grande fator de risco para aquisição da infecção são as profissões ou atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado com o patógeno, como por exemplo, atividades agrícolas, terraplenagem, preparo de solo, práticas de jardinagens, transporte de produtos vegetais, entre outros. Tabagismo e alcoolismo estão frequentemente associados à micose, porém esta não é usualmente relacionada a doenças imunodepressoras. Entretanto, há casos desta doença associados à infecção pelo HIV, neoplasias e, mais raramente, a transplantes de órgãos.²

2.1.2 Agente etiológico

O *Paracoccidioides brasiliensis*, é um fungo dimórfico que pode permanecer viável no hospedeiro por longos períodos, com reativação da doença até vários anos após a infecção inicial.³ Na forma miceliana, à temperatura ambiente, habita o solo de áreas endêmicas. Sob temperatura de 35-37°C assume a forma leveduriforme e corresponde à forma parasitária no tecido do hospedeiro.⁶ Presume-se que o fungo ocorra normalmente em ambientes úmidos, próximos a rios, onde possa ser protegido por representantes de espécies aquáticas heterotérmicas como moluscos, anfíbios, peixes e artrópodes.⁴ Na natureza, este se apresenta como estruturas filamentosas contendo propágulos infectantes chamados conídios que uma vez inalados, dão origem a formas leveduriformes do fungo no hospedeiro.² O *P.brasiliensis* é desprovido de sistemas de mobilidade e desenvolveu evolutivamente características antigênicas para permitir sua adesividade e interação

com os tecidos do hospedeiro, impedindo a defesa efetiva e garantindo sua sobrevivência.¹²

Enquanto os conhecimentos sobre a ecologia e em particular sobre o nicho ecológico e habitat do *P. brasiliensis* tiveram poucos avanços nos últimos anos, os conhecimentos sobre o conceito de espécie do patógeno avançaram um pouco mais, principalmente pela aplicação de técnicas de biologia molecular e bioinformática. Um estudo realizado em 2006 demonstrou a existência de um grupo parafilético, denominado S1, e dois monofiléticos PS2 e PS3. A ocorrência destes achados fica restrita as áreas geográficas da Argentina, Brasil, Peru, Paraguai e Venezuela (S1 e PS2) e Colômbia (PS3). Dois anos após esta descoberta, ao analisarem 14 genes de um total de 21 isolados, observaram-se que o isolado Pb01 proveniente da região centro-oeste brasileira, não se agrupava com nenhuma das três espécies crípticas descritas em 2006. Utilizando então um maior número de isolados, num total de 17, sendo 16 da região centro-oeste brasileira e um do Equador, um novo estudo determinou que estes novos isolados pertenciam ao grupo que não se agrupava as espécies S1, PS2 e PS3, mas que constituíam uma nova espécie, denominada inicialmente como Pb01-like. Esta espécie é a mais divergente e atualmente descrita como uma nova espécie de Paracoccidioides, denominada de *P. lutzii*, em homenagem ao médico brasileiro Adolfo Lutz.¹³

2.1.3 Etiopatogenia

O contágio do hospedeiro ocorre mais frequentemente pela inalação de conídios e fragmentos micelianos, que alcançam os bronquíolos terminais e alvéolos pulmonares, onde se transformam em células leveduriformes, produzindo a infecção que pode disseminar-se para os demais tecidos por via linfática e hematogênica. Excepcionalmente, é possível a inoculação traumática do fungo, via tegumentar.¹² O progresso da patologia e a diversidade das apresentações clínicas dependem dos fatores imunológicos do hospedeiro e dos diferentes níveis de virulência dos diversos tipos de isolados do fungo.⁴ Sendo assim, na dependência de fatores ligados ao volume do inóculo, virulência do agente e capacidade de resposta imune do hospedeiro, o complexo pulmonar pode ser eliminado, evoluir para doença

progressiva ou para estado de equilíbrio agente hospedeiro, o denominado foco quiescente com fungos viáveis.⁶

O controle da infecção depende de resposta imune celular efetiva, geralmente associada ao padrão tipo 1 da resposta imunológica, caracterizado pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+, resultando na formação de granulomas compactos. Essa organização da resposta imune celular permite o controle da replicação do fungo, mas formas quiescentes podem persistir no interior do granuloma. Neste contexto, formas mais graves evoluem com predomínio de resposta imunológica tipo 2, onde há maior ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos títulos de anticorpos específicos, cuja magnitude, em geral, correlaciona-se positivamente com a gravidade e disseminação da doença.²

2.1.4 Classificação das formas clínicas

Adotou-se uma adaptação da classificação apresentada no *International Colloquium on Paracoccidioidomycosis* realizado em fevereiro de 1986 em Medellín, Colômbia, que correlaciona dados clínicos à história natural da moléstia. Subdivide-se em: Paracoccidioidomicose infecção, Paracoccidioidomicose doença, Forma aguda/subaguda, Forma crônica, Unifocal, Multifocal, Forma residual ou sequelar. As duas apresentações clínicas principais são: aguda/subaguda (juvenil) e crônica (adulta). A forma juvenil é responsável por 3 a 5% dos casos da doença, predominando em crianças e adolescentes, mas podendo eventualmente, acometer indivíduos até os 35 anos de idade. A distribuição desta é semelhante em crianças dos gêneros masculino e feminino. Caracteriza-se por evolução mais rápida, onde o paciente geralmente procura o serviço médico entre 4 a 12 semanas de instalação da doença. Em ordem de frequência, podemos destacar a presença de linfadenomegalia, manifestações digestivas, hepatoesplenomegalia, envolvimento ósteo-articular e lesões cutâneas como as principais formas de apresentação desta forma da micose.² Além disso, altos títulos de anticorpos específicos e depressão grave da imunidade celular são comumente observados. Destaca-se que os índices de letalidade associados à PCM estão particularmente associados a essa forma clínica.¹²

Já a apresentação clínica do tipo crônica (adulto) responde por mais de 90% dos pacientes, e se apresenta principalmente em adultos entre os 30 e 60 anos, predominantemente, do sexo masculino. A doença progride lentamente, de forma silenciosa, podendo levar anos até que seja diagnosticada. As manifestações pulmonares estão presentes em 90% dos pacientes e podem ser o único órgão afetado em até 25% dos casos. É chamada de apresentação unifocal quando a micose está restrita a somente um órgão. Geralmente, a doença envolve mais de um órgão simultaneamente (apresentação multifocal), sendo pulmões, mucosas e pele os sítios mais acometidos pela infecção.²

Os critérios de gravidade são subjetivos, podendo variar conforme a análise individual do clínico à beira do leito, segundo a sua ótica. Entretanto, alguns parâmetros devem ser utilizados para enquadrar de maneira correta cada doente dentro da classificação (comprometimento do estado geral, perda de peso, tipo de linfadenopatia supurada ou não e gravidade do envolvimento pulmonar). As sequelas caracterizam-se pelas manifestações cicatriciais que se seguem ao tratamento da micose, sendo as mais comuns as fibroses com insuficiência respiratória, cor pulmonale e também doença de Addison e má absorção intestinal. Destaca-se que a infecção crônica com doença pulmonar severa e evolução para fibrose terminal pode ocorrer mesmo na ausência de sintomatologia pronunciada.^{2,3}

2.1.5 Manifestação clínica cutânea

Sobre o acometimento da PCM no sítio da pele, sabe-se que a lesão cutânea tem origem da disseminação hematogênica do fungo, de lesão contígua preexistente ou, muito raramente, de inoculação do fungo diretamente na pele, sendo que a primoinfecção cutânea é de ocorrência excepcional nessa micose. A presença da lesão estaria sujeita à investigação para diagnóstico diferencial com outras doenças que apresentam um quadro similar, como a leishmaniose cutânea. Ressalta-se que é incomum a presença de lesão da mucosa oral na forma aguda-subaguda, tipo juvenil.⁶

O significado clínico das lesões cutâneas depende do seu número, padrão e localização. Lesões múltiplas, do tipo pápulo-acneiformes, que posteriormente

evoluem para ulceradas ou ulcero-vegetantes sugerem disseminação hematogênica do *Paracoccidioides* sp. e refletem a gravidade da doença. Basicamente, a frequência, o número e a característica das lesões cutâneas são consequências da interação parasita-hospedeiro, incluindo a patogênese das lesões, o sítio envolvido e a duração da doença.¹² Quando ocorre predomínio da resposta do hospedeiro, o padrão histopatológico observado é de infiltrado inflamatório granulomatoso compacto, organização da resposta e raros fungos, e o padrão clínico correspondente é o infiltrativo e mesmo sarcoídico.⁶

Há conjunto de características que sugerem o diagnóstico, por exemplo: as úlceras tendem a ser “limpas”, não infectadas; o fundo apresenta-se granuloso fino, com pontilhado hemorrágico (estomatite moriforme de Aguiar Pupo). Também é possível a formação de granulação grosseira no leito da úlcera, dando origem às lesões ulcerovegetantes. As lesões ulceradas tendem a apresentar bordas infiltradas, eritemato-violáceas e de formato irregular e assimétrico.⁶ As lesões cutâneas são mais frequentes no segmento cefálico e presentes ao redor do nariz e da boca. Constatou-se que as formas disseminadas são associadas à resposta imune menos eficiente, ao pior prognóstico e a recidivas mais frequentes, como ocorre nas formas aguda ou subaguda e em crônicas graves.¹²

2.1.6 Diagnóstico

Para uma investigação diagnóstica, considera-se que a PCM é uma micose sistêmica, sendo assim, qualquer sítio orgânico pode ser acometido. Visto isso, a atenção do observador deve ser inicialmente dirigida ao estado geral do paciente e então, aos órgãos e sistemas que são mais frequentemente comprometidos segundo as formas de apresentação da doença. Na crônica, a anamnese e o exame físico devem obrigatoriamente incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento pulmonar, tegumentar e laríngeo (tosse, dispneia, expectoração muco/purulenta, lesões ulceradas de pele e de mucosa da naso-orofaringe, odinofagia, disfagia; disfonia, etc), linfático (adenomegalia), adrenal (astenia, emagrecimento, hipotensão, escurecimento de pele, dores abdominais) e, sistema nervoso central (cefaléia, déficit motor, síndrome convulsivo, alteração de

comportamento e/ou nível de consciência). Devem ser solicitados exames laboratoriais e de imagem como radiografia simples de tórax (postero-anterior e perfil), hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, provas bioquímicas hepáticas: alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamiltransferase (gama GT), fosfatase alcalina, avaliação renal e metabólica: creatinina, sódio e potássio.²

Na forma aguda, a anamnese e o exame físico devem ser dirigidos para avaliação de múltiplas cadeias de linfonodos e suas complicações, incluir a pesquisa de hepatomegalia, esplenomegalia, lesões de pele, lesões osteoarticulares, sinais e sintomas relacionados ao envolvimento adrenal (astenia, emagrecimento, hipotensão arterial, hiperpigmentação de pele, dores abdominais) e sistema nervoso central (cefaléia, déficit motor, síndrome convulsivo, alteração de comportamento e/ou nível de consciência). Devem ser solicitados os mesmos exames laboratoriais e de imagem descritos para a apresentação clínica crônica, além da ultrassonografia abdominal e eletroforese de proteínas.²

Entre os diagnósticos laboratoriais, o método padrão ouro para o diagnóstico de PCM é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides* sp. em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou fragmento de biópsia de órgãos supostamente acometidos.² No exame direto do material da lesão ou escarro com hidróxido de potássio (KOH), são encontradas formas características de leveduras com parede dupla e múltiplos brotamentos (em roda de leme).¹⁴ O fungo se desenvolve “in vitro” em grande variedade de meios de cultura, sendo que os mais recomendados são: ágar Sabouraud e ágar extrato de levedura, contendo em sua composição, inibidores de contaminantes. A incubação é realizada em temperatura entre 20°C a 28°C e a identificação do fungo é feita pela reversão da colônia filamentosa à leveduriforme, após incubação a 38°C.¹⁵

As provas sorológicas específicas para pesquisa de anticorpos contra componentes antigênicos do *Paracoccidioides* sp. tem importância não apenas no auxílio diagnóstico como, particularmente, para permitir avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento específico. Atualmente, são disponíveis em diferentes

serviços de referência os métodos de imunodifusão dupla em géis de ágar (IDD), contraimunoeletroforese (CIE), imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunoblot (IB). Utilizando-se técnicas padronizadas e antígenos adequados, estes testes apresentam sensibilidade entre 85% e 100%. O título de anticorpos específicos tem correlação com a gravidade das formas clínicas, sendo mais elevados na forma aguda-subaguda da doença. Casos de PCM com resultados falso-negativos, observados com quaisquer dos testes, na maioria das vezes se associam com lesões muito localizadas e com hospedeiros com aids ou imunodeprimidos.^{2,15}

A reação de IDD situa-se atualmente como principal método de diagnóstico sorológico da PCM. Recomenda-se para IDD ou qualquer outro teste utilizado no diagnóstico de PCM que os soros sejam titulados, para melhor interpretação da resposta terapêutica, uma vez que os títulos de anticorpos diminuem progressivamente com o controle clínico da doença. É desejável que ocorra negatização ou estabilização em diluição de 1:2 ou menos para considerar-se preenchido o critério de cura sorológica. Alguns pacientes podem apresentar já no diagnóstico títulos abaixo de 1:4. Nestes casos, o critério sorológico pela IDD tem valor limitado no seguimento do tratamento. Face à complexidade da resposta humoral dos pacientes com PCM foi sugerida utilização de diferentes técnicas sorológicas para detecção de anticorpos IgG, IgA e IgM anti-*Paracoccidioides* sp.^{2,15}

Entre os problemas com os testes sorológicos na PCM, está a falta de antígeno padronizado. A gp43 é a principal fonte antigênica, sendo obtida através da cultura do fungo. Esses antígenos, denominados antígenos crus, possuem maior taxa de reação cruzada com outras micoses; portanto, recomenda-se antígenos purificados para aumentar a especificidade. Com a evolução das técnicas de biologia molecular o desenvolvimento de antígenos purificados passou a ter menor custo, aumentando o potencial para aplicabilidade prática - um exemplo é o extrato purificado da proteína recombinante p27. Assim sendo, para evitar as reações cruzadas com infecções causadas por outros fungos, tais como histoplasmose e lobomicose, utiliza-se a pesquisa direta de componentes do *Paracoccidioides* sp. A técnica da *polymerase chain reaction* (PCR), provavelmente será utilizada na rotina com esta finalidade, pois apresenta alta sensibilidade e especificidade.¹⁵

Também existe o teste da reação intradérmica à paracoccidioidina, o antígeno polissacarídico obtido a partir de suspensão de células leveduriformes, cultivadas durante 20 dias, a 37°C, por autoclavagem, diluído a 1/10 em solução fisiológica. A prova não atinge 90% de positividade quando realizada em número significativo de casos de doença e, portanto, não é recomendável sua utilização rotineira como elemento auxiliar seguro para o diagnóstico de paracoccidioidomicose-doença. A maior importância prática da reação intradérmica é descobrir os casos de PCM-infecção e investigar epidemiologia da doença. Para tanto, a padronização do antígeno utilizado é fundamental. As grandes discrepâncias de positividade encontradas pelos vários autores podem ser explicadas pelo emprego de antígenos não-padronizados, pela variação da endemicidade entre as diferentes regiões, pela diversidade de grupos etários estudados e pelo tempo de leitura da reação. Os resultados do teste avaliados por critério clínico de leitura da reação intradérmica à paracoccidioidina e de leitura microscópica da reação intradérmica à paracoccidioidina estão expostos abaixo respectivamente nos quadros 1 e 2.¹⁶

Resultado	Classe	Reação observada às 24 horas
Negativa	0	ausência de reação ou pápula e/ou eritema < 5 mm
Positiva	1	pápula e/ou eritema de 5 – 10 mm
	2	pápula e/ou eritema de 10 – 15 mm
	3	pápula e/ou eritema de 15 – 20 mm
	4	pápula e/ou eritema > 20 mm ou ulceração

Quadro 1 – Critério clínico de leitura da reação intradérmica à paracoccidioidina
Fonte: Bagatin (1986).

Resultado	Grau	Quadro histopatológico
Negativa	I	Pele com estrutura geral conservada e sem a presença de infiltrado inflamatório na derme
Positiva	II	Presença, na derme, de discreto infiltrado inflamatório crônico*
	III	Presença, na derme, de moderado infiltrado inflamatório crônico
	IV	Presença, na derme, de intenso infiltrado inflamatório crônico

*Entende-se por infiltrado inflamatório crônico a presença de linfócitos, histiócitos, eosinófilos e, às vezes, plasmócitos em torno dos vasos.

Quadro 2 – Critério de leitura microscópica da reação intradérmica à paracoccidioidina
Fonte: Bagatin (1986).

Em relação à manifestação pulmonar, a investigação deve se basear inicialmente na radiografia simples de tórax, onde pode ser visualizado infiltrado reticulonodular, predominante nos dois terços superiores de ambos os pulmões, assimétrico, com

hipertransparência junto às bases pulmonares. Na tomografia computadorizada de tórax, podem ser visualizados nódulos, opacidades em vidro fosco, aspecto em árvore em brotamento, lesões acinares, bandas parenquimatosas, espessamento do interstício peribroncovascular, cavidades, reticulosidades, sinal do "halo invertido", enfisema paracicatricial e bronquiectasias de tração.¹⁷

Para fins de possível notificação padronizada de casos, sugerem-se as seguintes definições: caso suspeito, provável e confirmado. O suspeito é quando um paciente com uma ou mais das seguintes manifestações (tosse com ou sem expectoração e dispneia, sialorréia, odinofagia, rouquidão, lesão ulcerada na mucosa nasal ou oral, lesões cutâneas, adenomegalia cervical ou generalizada, com ou sem supuração e fistulização, criança ou adulto jovem com hepatoesplenomegalia e/ou tumoração abdominal) durante pelo menos quatro semanas, excluída a tuberculose e outras doenças que cursam com quadro semelhante.²

O caso provável configura o paciente com manifestações clínicas compatíveis com PCM e títulos de anticorpos séricos anti-*Paracoccidioides* sp. realizado preferencialmente por imunodifusão quantitativa. A técnica de contra-imunoeletroforese é uma alternativa válida, porém disponível apenas em centros de referência. A técnica de ELISA não deve ser empregada pela sua inespecificidade na PCM. E o caso confirmado é quando o paciente com manifestações clínicas compatíveis com a doença em cuja secreção, fluido corporal ou material de lesão foi observado a presença de *Paracoccidioides* sp., por exame micológico direto, cultura ou exame histopatológico.²

2.1.7 Tratamento

O tratamento para doença pode ser realizado com vários antifúngicos, tais como anfotericina B, sulfamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol/trimetoprim), azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol), devido o fato do *Paracoccidioides* sp ser um fungo sensível à maioria das drogas antifúngicas. O manejo terapêutico deve obrigatoriamente incluir medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao

envolvimento de diferentes órgãos pela micose além da terapêutica antifúngica específica.¹⁷

Sugere-se o itraconazol como a opção terapêutica que permitiria o controle das formas leves e moderadas da doença em menor período de tempo. Entretanto, considerando que o medicamento não está disponível na rede pública da maioria dos estados, a combinação sulfametoxazol-trimetoprim é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com PCM. O esquema de tratamento ambulatorial para formas leves e moderadas de paracoccidioidomicose está descrito na **tabela 1**. Pacientes com formas graves, necessitando internação hospitalar, devem receber anfotericina B, 1mg/kg/dia, ou associação sulfametoxazol/trimetoprim por via intravenosa. A duração do tratamento relaciona-se à gravidade da doença e ao tipo de droga utilizada. Usualmente, o tratamento é de longa duração, para permitir o controle das manifestações clínicas da micose e evitar as recaídas.^{2,17}

Tabela 1 – Esquema de tratamento ambulatorial para formas leves e moderadas de paracoccidioidomicose*

Medicamentos	Dose	Duração do tratamento
Itraconazol **	Adultos: 200mg por dia, logo após uma das refeições principais (almoço ou jantar), em uma única tomada. Crianças com < 30kg e > 5 anos, 3 a 10mg/kg/dia, ajustar a dose não abrindo a cápsula***	6 a 9 meses nas formas leves e 12 a 18 meses nas formas moderadas
Sulfametoxazol /Trimetoprim	Adultos: trimetoprim: 160 a 240mg Sulfametoxazol 800mg a 1.200mg VO 12/12h Crianças – trimetoprim, 8 a 10mg/kg Sulfametoxazol, 40ª 50mg/kg, VO 12/12h	12 meses nas formas leves e de 18 a 24 meses, nas formas moderadas.

*Ver critérios de gravidade. Casos graves devem ser encaminhados a centros de maior resolutividade.

**Primeira escolha para adultos, com base na facilidade de administração, melhor aderência e tolerabilidade. Crianças que não deglutem cápsulas de itraconazol podem ser tratadas com a solução oral de sulfametoxazol/trimetoprim.

***Maior experiência em crianças é com sulfametoxazol/trimetoprim.

Fonte: Shikanai-Yasudal MA, Filho FQT, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML (2006)

2.1.8 Critérios de cura

O paciente deve permanecer em tratamento e acompanhamento até a obtenção dos critérios de cura, com base nos parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos. O critério clínico configura no desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, incluindo a cicatrização das lesões tegumentares, involução das linfadenopatias e recuperação do peso corporal. Frequentemente, persistem sintomas residuais, decorrentes das sequelas da micose, especialmente respiratórias, linfático-abdominais, cutâneas, adrenais e neurológicas. No entanto, estes sintomas não representam atividade da doença. O radiológico avalia a estabilização do padrão das imagens cicatriciais radiológicas pulmonares em duas teleradiografias registradas com intervalo de três meses. E o imunológico, considera a negatização dos títulos de imunodifusão dupla ou estabilização do título em valores baixos, menores ou iguais a 1:2, observadas em duas amostras de soro coletadas com intervalo de seis meses, após o período de tratamento recomendado para itraconazol ou sulfametoxazol/ trimetoprim.²

Porém, a palavra cura talvez nunca possa ser aplicada aos pacientes portadores de PCM pela impossibilidade de erradicação de *Paracoccidioides* sp. Por este motivo, os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente, uma vez ao ano, com exame clínico e sorológico, se necessário. A positividade ou aumento do valor do título da reação de imunodifusão dupla pode preceder a recaída clínica.² Deve-se considerar que os pacientes com PCM frequentemente apresentam comorbidades de natureza infecciosa e não infecciosa. Dentre os processos infecciosos destacam-se a tuberculose, com associação em 5 a 10% dos casos, associação esta considerada superestimada por alguns autores; enteroparasitoses, com particular ênfase à estrogiloidíase; exacerbação infecciosa de doença pulmonar obstrutiva crônica e AIDS. Suspeita de comorbidade ocorre mais frequentemente nos casos que não respondem adequadamente ao tratamento apesar do uso regular com antifúngicos.¹⁵

2.1.9 Sequela

A resposta do hospedeiro ao agente infectante consiste de processo inflamatório granulomatoso crônico, que leva à fibrose. Nos estágios mais avançados da resposta inflamatória, há um aumento substancial na produção de citocinas capazes de induzir o acúmulo de colágeno. O acúmulo de colágeno e a formação de fibrose podem levar a alterações anatômicas e funcionais dos órgãos acometidos durante a infecção, particularmente os pulmões. Fibrose pulmonar foi descrita por imagem em cerca de 50% dos pacientes com infecção crônica deste órgão, evoluindo em menor porcentagem com doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações. Sendo assim, quando essa doença não é diagnosticada e tratada oportunamente, pode levar a formas disseminadas graves e letais, com rápido e progressivo envolvimento dos pulmões, tegumento, gânglios, baço, fígado e órgãos linfóides do tubo digestivo.² As principais sequelas da doença são a doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunção da suprarrenal (15-50%), disfonia e/ou obstrução da laringe, redução da rima bucal, epilepsia e/ou hidrocefalia (6-25%).^{2,17}

2.2 LEISHMANIOSE

2.2.1 Histórico

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que acompanha o homem desde a antiguidade, existindo relatos e descrições encontrados na literatura desde o século I d.C. Nas Américas, foram encontradas cerâmicas pré-colombianas, datadas de 400 a 900 anos d.C., feitas pelos índios do Peru, que apresentam mutilações de lábios e narizes, características da espúndia, hoje conhecida como leishmaniose cutânea-mucosa.⁷ A primeira referência de LTA no Brasil encontra-se no documento da pastoral religiosa político-geográfica de 1827, citado no livro de Tello intitulado “Antiguidade de la Syphilis en el Peru”, onde ele relata a viagem de Frei

Dom Hipólito Sanches de Fayas y Quiros de Tabatinga (AM) até o Peru, percorrendo as regiões do vale amazônico.¹⁸

No Brasil, foi identificado pela primeira vez a existência do botão endêmico dos países quentes, chamado “botão da Bahia” ou “botão de Biskra”. Em 1908, houve uma epidemia em Bauru/SP, quando pesquisadores correlacionaram a “úlceras de Bauru” com o “botão do Oriente” e o seu agente causal com *Leishmania tropica*. Também fizeram observações pioneiras de lesões mucosas confirmadas por demonstração de leishmanias. Foram realizadas considerações de que havia diferenças morfológicas entre a *Leishmania tropica* e o agente etiológico da leishmaniose cutânea e a chamou de *Leishmania braziliensis*. Posteriormente, criaram o termo LTA, denominação que abrange tanto a forma cutânea como a forma mucosa da doença.¹⁹

2.2.2 Epidemiologia

A leishmaniose tegumentar é uma doença infecciosa não-contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero leishmania, que acomete a pele (leishmaniose cutânea) e as mucosas (leishmaniose mucosa ou orocutânea). A doença tem sido descrita em quase todos os países americanos, desde o extremo sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e Uruguai. No Brasil, essa doença tem mostrado expansão geográfica e, em 2003, confirmou-se a autoctonia em todos os estados brasileiros.²⁰ Estima-se que, entre 1985 e 2003, ocorreram 523.975 casos autóctones, a sua maior parte nas regiões nordeste e norte do Brasil.⁷

A partir da década de 90, o Ministério da Saúde notificou uma média anual de trinta e dois mil novos casos de LTA. Analisando-se os dados pertinentes em 2003, verificou-se a seguinte situação: a região norte notificou aproximadamente 45% dos casos, predominando os estados do Pará, Amazonas e Rondônia; o nordeste, 26% dos casos, principalmente no Maranhão, Bahia e Ceará; o centro-oeste, 15% dos casos, com maior frequência em Mato Grosso; a região sudeste, 11% dos casos, predominantemente em Minas Gerais; e o sul, 3,0%, destacando-se o Paraná.¹⁹ Nas

américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatólicas de leishmania causadoras de doença humana e oito espécies descritas, somente em animais. No entanto, no Brasil já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *L. (V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis* e *L.(L.) amazonensis* e, mais recentemente, as *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* foram identificadas em estados das regiões norte e nordeste.²¹

Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem Díptera, família Psychodidae, subfamília Phlebotominae, gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros.²¹ Em áreas de transmissão de *L. braziliensis* concomitantemente ou após a resolução da doença cutânea, cerca de 3% dos pacientes com LC irão desenvolver a forma mucosa da doença denominada de espúndia. Além da forma cutânea clássica e da forma mucosa, duas outras formas clínicas de leishmaniose tegumentar são bem conhecidas: a leishmaniose cutânea disseminada e a leishmaniose cutânea difusa. Em ambas as apresentações existem múltiplas lesões; mas, as diferenças clínicas, histopatológicas e imunológicas nestas condições são nítidas.²²

Tanto a leishmaniose cutânea quanto a leishmaniose mucosa predominam principalmente em adultos do sexo masculino, embora recentemente um maior comprometimento de crianças de ambos os sexos venha sendo documentado. Estes últimos achados sugerem modificações no padrão de transmissão da doença, por provável mudança nos hábitos do mosquito vetor, reforçando a importância atual da transmissão peridomiciliar ou intradomiciliar.²²

Fora da região Amazônica, cães, equinos, muares e roedores sinantrópicos podem ser considerados fontes de infecção para as espécies de flebotomíneos que se adaptam bem aos ambientes modificados, como a *L. intermedia* e a *L. whitmani*. Assim, a LTA pode apresentar diferentes padrões epidemiológicos, caracterizando-se, conforme a transmissão, como silvestre florestal (eventual), em áreas de colonização recente (zoonose de animais silvestres), e periflorestal, em áreas de ocupação situadas no raio de vôo dos vetores silvestres que podem trazer a

leishmania ou adquiri-la de fontes peridomésticas (zoonose ou antroponose); rural em áreas de colonização antiga (zoonose de matas residuais); periurbana em áreas de colonização antiga, onde houve adaptação do vetor ao peridomicílio (zoonose e/ou antroponose domésticas).²³

2.2.3 Imunopatogênese

No ciclo epidemiológico da LTA, o inseto (flebotomíneo) representa o elo entre os reservatórios e o homem, que se comporta apenas como hospedeiro acidental de Leishmania, não parecendo assumir papel relevante na transmissão da doença. As leishmanias são parasitos dimórficos. Ao picar os reservatórios infectados, as fêmeas dos flebotomíneos adquirem as formas amastigotas (formas aflageladas) do protozoário, que rapidamente se transformam em formas promastigotas (formas flageladas) no intestino dos vetores. Essas formas dividem-se ativamente e, no novo repasto, são injetadas na pele do hospedeiro. As promastigotas são as formas infectantes do parasito que interagem com as células do sistema fagocítico mononuclear, perdem o flagelo e, sob a forma amastigota, passam a se multiplicar no interior das células. A partir da inoculação das formas promastigotas na pele, inicia-se uma complexa interação entre o parasito e a resposta imunológica do hospedeiro, que determinará a expressão clínica da doença. Vários setores do sistema imunológico são ativados, mas a resposta imune celular, específica para a leishmania, tem fundamental importância no controle final da infecção.¹⁹

Sendo assim, a infecção pode se manter assintomática em indivíduos naturalmente resistentes, com resposta imune inata capaz de controlar a progressão da infecção ou, como acontece em indivíduos com susceptibilidade imunológica, resultar em um espectro de manifestações clínicas na pele e/ou mucosas nasobuco-faríngea, traduzidas pelas formas clínicas já conhecidas que são as leishmaniose cutânea localizada (LCL), leishmaniose cutânea disseminada borderline (LCDB), leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM ou LM) e, leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD).²⁴

As infecções não controladas pela resposta imune celular podem evoluir para um dos pólos imunológicos do espectro: i) para o pólo de hiperreatividade, caracterizado por forte hipersensibilidade e representado pelas formas LCM ou LM, nas quais, a necrose do tecido mucoso é a principal manifestação do estado de hipersensibilidade dessas formas; ou ii) para o pólo de hiporreatividade, caracterizado por inibição parcial ou total da hipersensibilidade e representado pela forma LCAD, na qual, a grande disseminação das lesões nodulares na pele demonstra a fragilidade da resposta imune celular em controlar a infecção. Essa dicotomia da resposta imune, de caráter subgênero-específica, tem papel fundamental na patogenia da LTA; somente infecções por espécies do subgênero *Viannia*, como a *L. (V.) braziliensis*, evoluem para o pólo imunológico de hiperreatividade, enquanto somente infecções por espécies do subgênero *Leishmania*, como a *L. (L.) amazonensis*, evoluem para o pólo imunológico de hiporreatividade.²⁴

2.2.4 Classificação clínica da forma cutânea

A leishmaniose cutânea pode se apresentar da seguintes formas:

Forma cutânea localizada – pode ocorrer como lesão única ou múltipla, na mesma região da picada do vetor ou nos pontos das picadas infectantes. Geralmente ulcerosa, demonstra uma tendência à cura espontânea. Apresenta boa resposta ao tratamento, podendo acompanhar-se de linfadenopatia regional, linfangite ascendente e ulceração de alguns nódulos, reproduzindo as lesões iniciais.¹⁹

Forma cutânea disseminada – ocorre provavelmente por disseminação hematogênica ou linfática do parasito. As lesões cutâneas são numerosas e distantes do local das picadas, distribuindo-se por diversas áreas do corpo; em geral, são pequenas e ulceradas, podem ter diversos tamanhos e costumam responder bem ao tratamento.¹⁹

Forma recidiva cútis – caracteriza-se por evoluir com cicatrização espontânea ou medicamentosa do centro da lesão, com manutenção de atividade nas bordas. É difícil o encontro de parasitas nas lesões.¹⁹

Forma cutânea difusa – constitui manifestação rara e grave da LC, ocorrendo em pacientes considerados anérgicos com deficiência específica na resposta imune celular a antígenos de leishmania. De início insidioso, como lesão única não responsiva ao tratamento, evolui de forma arrastada, com formação de placas infiltradas e múltiplas nodulações não-ulceradas, que recobrem grandes extensões cutâneas. O tratamento é muito difícil ou ineficaz.¹⁹

Independente da forma clínica, as lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar são caracterizadas por úlceras com bordas elevadas, infiltradas e de coloração eritematoviolácea. O fundo da úlcera é constituído por granulações vermelhas e, quase sempre, recoberto por secreção serosa ou seropurulenta. Essa ulceração, típica da leishmaniose, recebe a denominação de “úlceras com bordas em moldura”. São frequentes os casos de LTA que simulam piodermites ou micoses superficiais, daí as denominações leishmaniose impetigóide, furunculóide, ectimatóide, esporotricóide e outras manifestações que, na prática, podem dificultar o diagnóstico clínico.¹⁹

Excluídas as manifestações ulcerosas, esta doença pode se apresentar com os seguintes aspectos clínicos:¹⁹

- Lesões pápulo-tuberosas ou em placas: estes aspectos clínicos são relativamente frequentes na LTA. As lesões são elevadas, às vezes com depressão ou erosão/ulceração e crosta central;¹⁹
- Lesões vegetantes: são papilomatosas, úmidas e de consistência mole (simulam boubas) ou papilomatosas atípicas, ceratóticas ou verrucosas, lembrando a cromomicose;¹⁹
- Lesões atípicas: nas áreas endêmicas, é sempre importante pensar em LTA, particularmente em quadros dermatológicos de difícil diagnóstico;¹⁹

2.2.5 Diagnóstico laboratorial da leishmaniose

O diagnóstico laboratorial baseia-se principalmente na pesquisa de parasitas em esfregaço das lesões após a coloração de Giemsa. Utiliza-se para a coleta do material a escarificação do bordo da lesão, biópsia do bordo com impressão por aposição em lâmina de vidro e/ou punção aspirativa da lesão. Pode-se realizar o diagnóstico de forma indireta, através da mensuração da resposta imune celular com a injeção intradérmica de antígenos do parasita (intradermorreação de Montenegro), que deve ser medida em 48 a 72 horas, sendo consideradas positivas as reações com área de endureção maior que 5 mm.¹²

O teste de Montenegro toma como base o tipo de imunidade anti-leishmania desenvolvida pelo hospedeiro durante a doença ou após a cura da infecção. Essa resposta imunológica é caracterizada por uma hipersensibilidade celular tardia, apresentando infiltrados com predominância de linfócitos e macrófagos no sítio da infecção. O que este teste detecta, portanto, é a reação de hipersensibilidade ao antígeno purificado injetado. Possui grande valor no diagnóstico da LT, constituindo valioso recurso diagnóstico nos casos em que os parasitas são escassos ou ausentes, sendo também bastante útil nos inquéritos epidemiológicos de áreas endêmicas.²⁵

Em laboratórios de maior complexidade, podem ser realizados outros exames, tais como histopatológico (coloração pela hematoxilina-eosina e uso de anticorpos marcados com imunoperoxidase para detecção do parasita), cultivo in vitro (meio NNN bifásico), in vivo (hamster dourado), sorologia (imunofluorescência, ELISA e aglutinação direta) e PCR, com resultados em geral satisfatórios, porém de pouco valor na prática diagnóstica em áreas endêmicas. Na prática, a conduta mais utilizada é a pesquisa direta de parasitas e a intradermorreação, aliadas ao aspecto clínico da lesão e ao antecedente epidemiológico.¹²

A intradermorreação de Montenegro (IRM) é geralmente positiva em todas as formas clínicas com mais de dois meses de evolução, com exceção da LCD. Pode ser positiva em indivíduos apenas com infecção, mas sem a presença clínica da LTA.

Vale ressaltar que o resultado positivo desse exame não deve ser considerado conclusivo para o diagnóstico de certeza de LTA. O exame direto, realizado no material coletado da borda da úlcera e corado pelo Giemsa, possibilita o diagnóstico da maioria dos casos com tempo de evolução inferior a 2/3 meses. Quanto mais recente for a lesão, maior será a chance de se encontrar a leishmania.¹⁹

2.2.6 Tratamento

O medicamento de primeira escolha é o antimonial pentavalente, que foi padronizado pela Organização Mundial da Saúde na dose entre 10 a 20mg/Sb+5/Kg/dia (Sb+5 significando antimônio pentavalente), por 20 a 30 dias. Há drogas alternativas como stibugluconato de pentamidina e anfotericina B, utilizadas nas formas rebeldes ao tratamento convencional. Vale enfatizar que, mesmo com o tratamento adequado, a ocorrência de recidivas e/ou comprometimento mucoso é frequente, sendo de 2% nos casos tratados e ao redor de 10% nos casos não tratados. É importante ressaltar o papel do miltefosine, utilizado por via oral em doses de 133 e 150mg ao dia por 4 semanas, que obteve índices de cura da ordem de 100 e 89%, respectivamente. O uso de produtos tópicos como paramomycin e imiquimod, associados ou não à medicação parenteral, têm igualmente apresentado resultados preliminares satisfatórios, com índices de cura variando entre 74% e 85% para a primeira droga, e 90% para a segunda.⁷

3 METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo, qualitativo, de relato de caso, retrospectivo com base em dados obtidos em prontuário médico fornecido por um hospital escola.

3.1.1 Aprovação no Comitê de Ética

O projeto do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), no dia 01/08/2013, com o número de parecer 346.410.

3.1.2 Técnica de Coleta de Dados

3.1.2.1 Revisão do Prontuário

Foi aguardada a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa para então, resgatarmos o prontuário do paciente no sistema de informatização do HSCMV a fim de realizar a revisão desse documento para o relato de caso, com consulta da anamnese, exame físico e exames complementares.

3.1.3 Pesquisa Bibliográfica

Para execução do trabalho foi realizada busca de relatos de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálises no endereço eletrônico SciELO e Cochrane, utilizando como palavras-chave, respectivamente para cada uma dessas bases de dados, os descritores, "Paracoccidiodomicose", "Leishmaniose", "Manifestações cutâneas", "Diagnóstico diferencial". Em ambas as bases de dados, a busca foi referente aos últimos dez anos e terá como limites textos em português ou inglês.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

Este estudo foi elaborado no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, localizado na Rua Doutor João dos Santos Neves, 143, Vitória, ES.

3.3 PERÍODO DE ESTUDO

Este estudo foi iniciado após a devida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e se realizou no período compreendido entre 02/08/2013 a 30/09/2013.

4 RELATO DE CASO

Paciente, ACR, 38 anos, masculino, pardo, solteiro, agricultor, ocupações anteriores em plantação de café e serralheria, natural de Colatina, Espírito Santo (ES), residente em Medicilândia, Pará (PA). Procurou o serviço de clínica médica do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) no dia 22 de janeiro de 2013 com história de rouquidão de moderada intensidade desde agosto de 2012, sem outros sintomas. Etilista e tabagista inveterado, ausência de comorbidades, informou que em outubro de 2012, começou a apresentar dores intensas em região orofaríngea, acompanhada de tosse produtiva com secreção amarelada de grande quantidade, além de episódios de febre aferida de 38°C, de evolução gradual, no período vespertino, de término rápido, durante 15 dias.

Aproximadamente em outubro de 2012, associado ao quadro descrito, houve aparecimento de lesão em face, única, ulcerada, indolor, de bordas elevadas e fundo limpo, de aproximadamente 2 cm. Nesse período, em Medicilândia (PA), foi feito o raspado da lesão na pele para realizar o exame direto com pesquisa de parasitas em esfregaço que evidenciou a presença de leishmania e também foi aplicado o teste de Montenegro que foi negativo. Iniciou-se o tratamento para Leishmaniose cutânea com antimonial (Glucantil) com duração de 20 dias e houve redução do tamanho da lesão. Em novembro de 2012 o paciente teve resultados da sorologia para anticorpo para leishmania IgG e IgM negativos. Após término da terapia, ocorreu um novo aumento da lesão facial até o momento da internação.

Os exames prévios realizados na cidade de origem foram a pesquisa de Bacilo Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) em três amostras de escarro negativas em novembro de 2012, mais três amostras de escarro com resultado negativo novamente em dezembro de 2012. A sorologia para anticorpos anti - *Paracoccidioides* sp. reagente 1:4 e a videonasolaringoscopia evidenciando desvio nasal à direita, infiltrado em faringe notadamente à esquerda, com suspeita de doença granulomatosa ou neoplasia, em novembro de 2012.

Foi internado nesta instituição no dia 22 de janeiro de 2013, e ao exame físico, apresentava bom estado geral, hidratado, corado, anictérico, acianótico, com presença de linfonodo submentoniano palpável, de aproximadamente um centímetro, indolor, fibroelástico, sem fistulizar e cervical anterior esquerdo palpável, aderido, indolor, com cerca de dois centímetros, sem fistulizar. Presença de lesão ulcerada em hemiface esquerda, única, próxima a boca, indolor, de fundo limpo, bordas elevadas e regulares, de aproximadamente três centímetros (figura 1).



Figura 1: Lesão ulcerada em hemiface esquerda, única, próxima a boca, indolor, de fundo limpo, bordas elevadas e regulares, de aproximadamente três centímetros.

No aparelho respiratório, tórax atípico, sem abaulamentos e depressões, presença de telangiectasias em região superior, eupneico em ar ambiente, expansibilidade normal, à percussão som claro pulmonar, presença de murmúrio vesicular fisiológico, porém reduzido em base esquerda, sem ruídos adventícios. Aparelho cardiovascular sem alterações, pulsos amplos e simétricos. Abdome atípico, ruídos hidroaéreos presentes, indolor a palpação superficial e profunda, fígado palpável à três centímetros abaixo do rebordo costal direito, indolor, de bordas lisas, ausência de massas, traube livre.

Inicialmente foram solicitados os exames laboratoriais com seus respectivos resultados: Anti-HCV não reagente, VDRL não reagente, teste rápido HIV 1 e 2 não reagente, três amostras de BAAR negativas. Bilirrubina total e frações, função renal e hepática, urina tipo I, desidrogenase láctica e íons normais. Hemograma descrito na tabela 2.

Tabela 2 – Hemograma

Hemácias	4,4 milhões/mm ³
Hemoglobina	12,8 g/dL
Hematócrito	36,5 %
Volume corpuscular médio	88,2 μ ³
Hemoglobina corpuscular média	28,5 pg
Leucócitos	14.590 u/L
Bastonetes	3 %
Segmentados	74 %
Linfócitos	13 %
Plaquetas	420.000 mm ³

Realizado também a radiografia de tórax diante incidência pósterio-anterior que evidencia alterações pulmonares difusas bilateralmente poupando ápice (figura 2) e na incidência de perfil (figura 3).

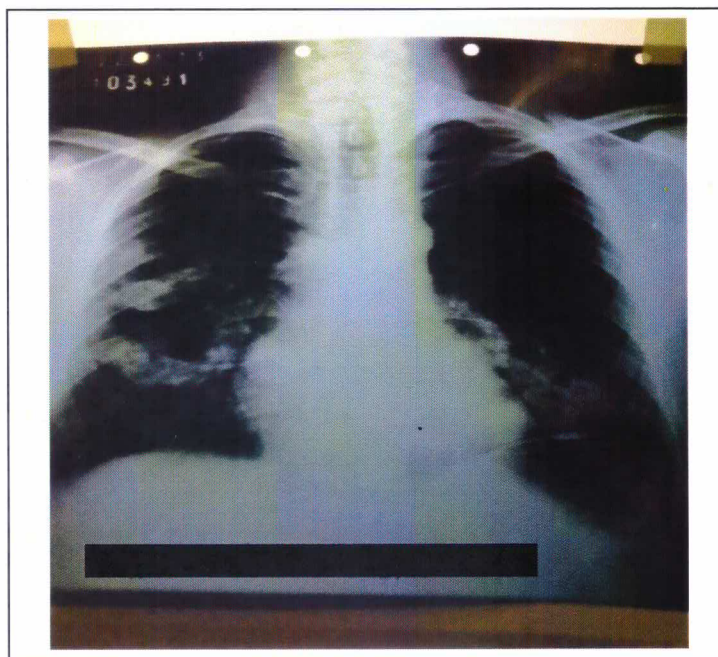


Figura 2: RX de tórax na incidência pósterio-anterior, que evidencia opacidades, irregulares, mal definidas em terço pulmonar inferior esquerdo e opacidades irregulares com aspecto reticular no terço médio do pulmão direito.



Figura 3: Rx de tórax na incidência de perfil com presença de opacidades/consolidações envolvendo lobo inferior.

No dia 24 de janeiro 2013, foi realizada biópsia da lesão facial pelo serviço de dermatologia do HSCMV para estudo anatomopatológico. Outros exames laboratoriais foram solicitados (tabela 3) e no dia 25 de janeiro de 2013 foi colhido material proveniente do escarro do paciente e enviado para cultura.

Tabela 3 – Exames Laboratoriais

Fosfatase alcalina	360 u/L (VR: inferior a 270)
Gama- GT	186 u/L (VR: até 60)
Albumina	4,6 g/dL (VR: 3,5 a 5,5)
Tempo de atividade de protrombina	90% / INR: 1,05

Em 28 de janeiro de 2013, foi realizado o exame direto do material biológico pela microbiologista deste hospital. O material foi colhido em soro fisiológico diretamente da lesão facial do paciente após antissepsia e retirada da crosta superficial da pele afetada e realizado tratamento com KOH 20%. Foram preparadas duas lâminas e foram visualizadas através da microscopia (400X) direta, evidenciou-se na primeira lâmina (figura 4) a presença de células leveduriformes de parede celular birrefringentes com dupla membrana sugestivas de *Paracoccidioides* sp. Na

segunda lâmina (figura 5) também a mesma descrição da lâmina anterior, além de brotamentos múltiplos sugestivos do mesmo fungo. Outras células sugestivas de *Paracoccidioides* sp. foram encontradas no material biológico do paciente - aspecto em roda de leme (figura 6) e (figura 7).

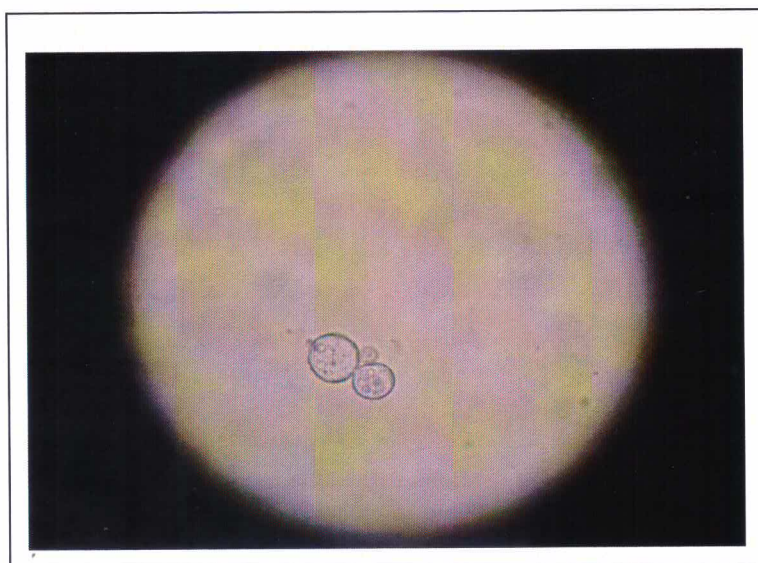


Figura 4: presença de células leveduriformes de parede celular birrefringentes com dupla membrana sugestivas de *Paracoccidioides* sp.

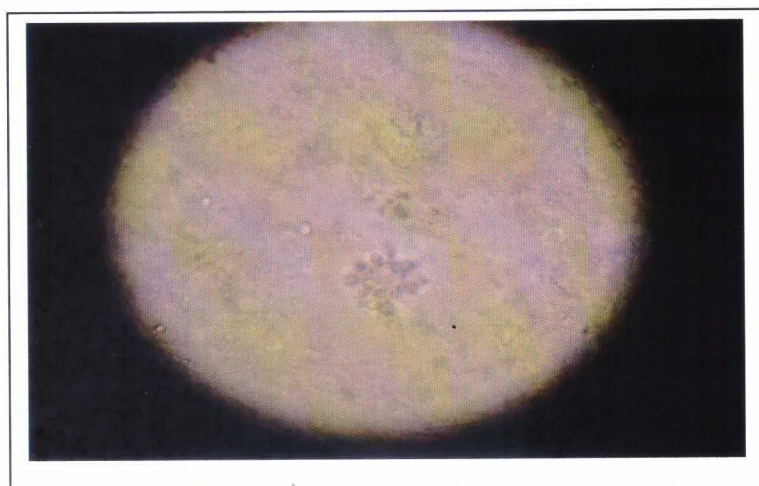


Figura 5: Presença de células leveduriformes de parede celular birrefringentes com dupla membrana e brotamentos múltiplos sugestivas de *Paracoccidioides* sp.

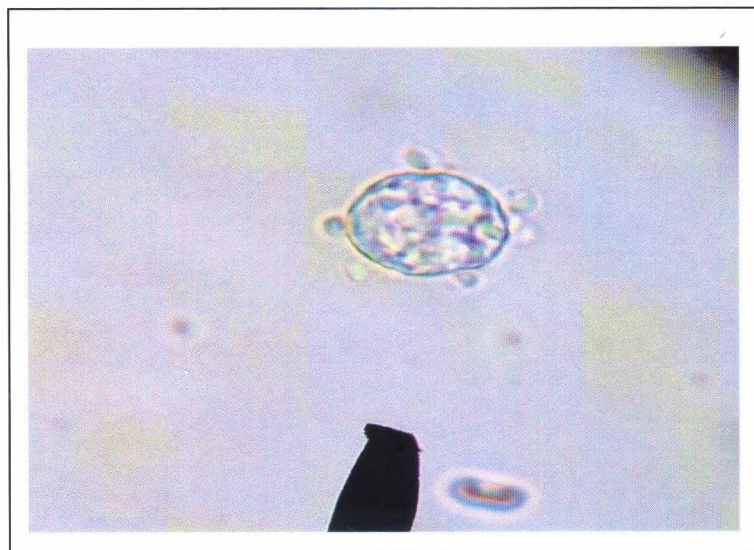


Figura 6: Microscopia direta de secreção da face, com KOH 20%, demonstrando a presença de *Paracoccidioides* sp. com múltiplos brotamentos em forma de roda de leme.

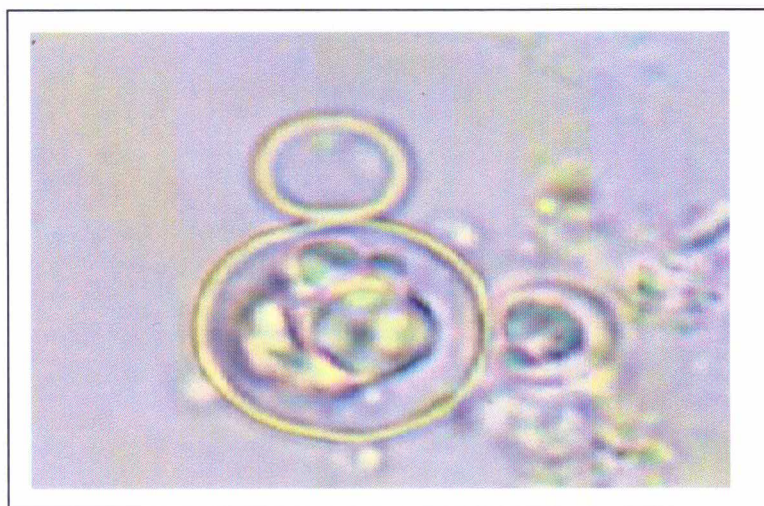


Figura 7: Microscopia direta de secreção da face, com KOH 20%, demonstrando a presença de *Paracoccidioides* sp. com brotamento duplo em forma de Mickey Mouse.

Confirmado o diagnóstico de paracoccidioidomicose, no mesmo dia iniciou a antibioticoterapia com sulfametoxazol 2400mg/dia e trimetoprim 480mg/dia, via oral. Também foi realizado no Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes, em Vitória – ES, no dia 29 de janeiro de 2013, um novo raspado da lesão facial para exclusão do diagnóstico prévio de leishmaniose. Após coloração do material com o

corante Giemsa, não foi evidenciado características anatomopatológicas de lesões típicas de leishmaniose.

No dia 30 de janeiro de 2013, o paciente recebeu alta hospitalar em condições satisfatórias, encaminhado para controle de tratamento no ambulatório de infectologia do HSCMV. Prescrito sulfametoxazol e trimetoprim, na mesma dose que estava em uso, tempo estimado de doze a dezoito meses. Foi orientado a continuar a investigação da disfonia e da dor em região orofaríngea no ambulatório.

Após um mês da alta hospitalar, no dia 22 de fevereiro de 2013, paciente retornou ao ambulatório, em adesão à antibioticoterapia, e foi observado cicatrização em andamento da lesão facial. Relatou ainda persistência das queixas antigas em região de orofaringe. Solicitado um novo hemograma.

No dia 22 de março de 2013, na segunda consulta do ambulatório, foi verificada cicatrização completa da lesão em hemiface esquerda, apenas com cicatriz hipocrômica no local. Novo hemograma sem alterações e foi apresentado o laudo com o resultado da biópsia da lesão facial realizado no dia 24/01/2013, liberado após aproximadamente 45 dias da coleta, que descrevia a macroscopia um fragmento irregular de pele pardo claro que mede 0,6 x 0,3 x 0,3 centímetros com lesão elevada e a microscopia e impressão diagnóstica de paracoccidiodomicose (face). Apresentava também radiografia de tórax de controle das lesões pulmonares que evidenciou redução das opacidades pulmonares na base pulmonar esquerda, e no pulmão direito, opacidades irregulares menores e mais alongadas, sugerindo sequelas/retrações fibróticas (figura 8). O paciente retornou para sua residência em Medicilândia (PA) com as orientações de manter o acompanhamento e tratamento na região de destino. Após cerca de oito meses do envio da secreção da face do paciente para cultura, o resultado foi liberado e confirmou mais uma vez o diagnóstico de paracoccidiodomicose (figura 9).

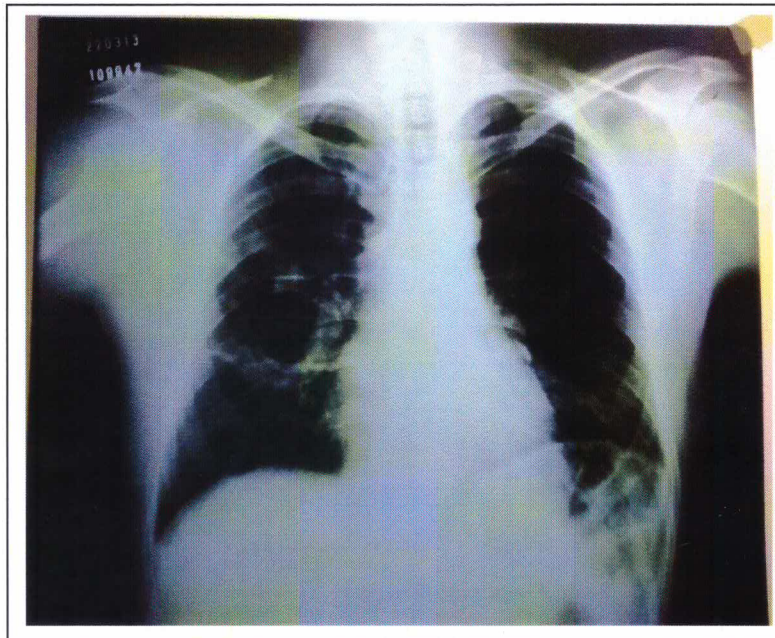


Figura 8: (22/03/13) Raio x de tórax na incidência pósterio-anterior, que evidencia redução das opacidades pulmonares na base pulmonar esquerda. No pulmão direito, visualiza-se opacidades irregulares menores e mais alongadas, sugerindo sequelas/retrações fibróticas.

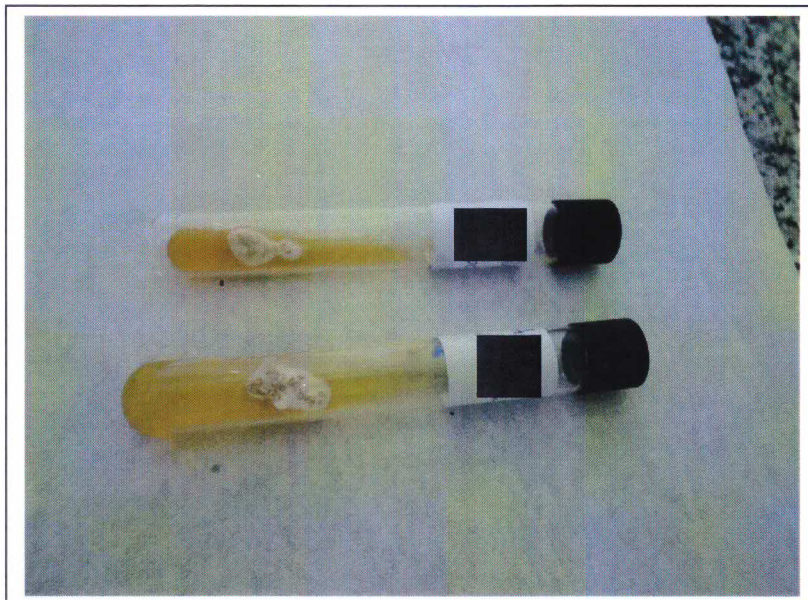


Figura 9: Cultura da secreção da face em Agar Sabouraud-glicose, incubado a temperatura ambiente entre 25° a 30° C, positiva para *Paracoccidioides* sp.

5 DISCUSSÃO

Visto a frequente sobreposição clínica e epidemiológica entre os portadores de paracoccidioidomicose e leishmaniose tegumentar, torna-se necessário identificar características clínicas e demográficas que contribuam para a diferenciação diagnóstica entre as duas doenças. As tabelas 4, 5 e 6 mostram respectivamente a epidemiologia, as características clínicas das lesões cutâneas e os métodos diagnósticos das patologias.

Tabela 4 – Epidemiologia de paracoccidioidomicose e leishmaniose

	Paracoccidioidomicose	Leishmaniose
Sexo	Homens	Homens
Idade	30-50 anos	Adultos - embora recentemente um maior comprometimento de crianças venha sendo documentado
Prevalência	Sul, Sudeste e Centro-oeste; Emergente na Amazônia, Pará, Mato Grosso, Rondônia, Acre e Amazonas	Norte (Pará, Amazonas e Rondônia), e Nordeste (Maranhão, Bahia e Ceará)
Fatores de risco	Profissões ou atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado (atividades agrícolas, terraplenagem, preparo de solo, jardinagens), tabagismo e alcoolismo	Residir em áreas florestal e periflorestal, de colonização recente, rural em áreas de colonização antiga (matas residuais), periurbana em áreas de colonização antiga

Elaboração própria

Tabela 5- Características clínicas das lesões cutâneas da paracoccidioidomicose e leishmaniose

	Paracoccidioidomicose	Leishmaniose
Bordas	infiltradas, eritemato-violáceas e de formato irregular e assimétrico	bordas elevadas, infiltradas e de coloração eritematoviolácea

Continuação

Fundo	granuloso fino, com pontilhado hemorrágico (“estomatite moriforme de Aguiar Pupo”), tendem a ser “limpas”, não infectadas	constituído por granulações vermelhas e, quase sempre, recoberto por secreção serosa ou seropurulenta
Nome típico		“úlceras com bordas em moldura”

Elaboração própria

Tabela 6 - Diagnóstico laboratorial de paracoccidiodomicose e leishmaniose

	Paracoccidiodomicose	Leishmaniose
Padrão Ouro	Exame direto	Exame direto
Outros exames	Métodos de imunodifusão dupla em géis de ágar (IDD), contraímunoelctroforese (CIE), imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunoblot (IB), cultura, reação intradérmica à paracoccidiodina e PCR.	Intradermoreação de Montenegro, histopatológico, cultivo in vitro, sorologia (imunofluorescência, ELISA e aglutinação direta) e PCR.

Elaboração própria

Apesar das características clínicas do acometimento tegumentar, da topografia das lesões e da sintomatologia referida pelos pacientes serem semelhantes, ambas as doenças apresentam algumas peculiaridades. Em um estudo foi constatado que na totalidade dos casos de paracoccidiodomicose, o envolvimento de mucosas levou a queixas relacionadas ao trato digestivo superior, tais como dor na lesão em cavidade oral, disfagia ou odinofagia. Em contraste, apenas um paciente com leishmaniose referiu queixas em trato digestivo superior, apesar da ocorrência de lesão mucosa em pálatos (20%), gengiva (20%), lábios (7%), e faringe (27%). O envolvimento da laringe, apesar de presente em ambos os grupos de pacientes, acarretou rouquidão entre os portadores de paracoccidiodomicose muito mais frequentemente (39%) que entre os casos de leishmaniose (13%) ($p = 0,07$).⁵

Em relação ao diagnóstico microbiológico, interessante observar que o diagnóstico de PCM a partir de lesão mucosa é facilmente realizável através da identificação do fungo em exame microscópico direto de material coletado da mesma. Já na leishmaniose o encontro do agente na lesão mucosa é menos comum e mais laborioso. Para obter-se maior êxito no encontro deste parasita, é necessária a

feitura rotineira de cultura, pesquisa direta de *Leishmania* da borda da lesão, e biópsia. Evidentemente, tais diferenças também contribuem para o diagnóstico mais tardio dos casos de leishmaniose.⁵ O longo tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico etiológico parece refletir da incapacidade diagnóstica de serviços não-especializados e também da demora do paciente em procurar assistência médica.

O paciente em questão foi previamente diagnosticado com Leishmaniose cutânea baseado em um exame microbiológico direto, que evidenciou a presença de *Leishmania*, e teste de Montenegro negativo, realizados na cidade de origem por um profissional não adequado. Sendo assim, foi instituído o tratamento para esta doença, no entanto, houve melhora clínica parcial com recidiva após término do tratamento. Assim que o paciente internou no HSCMV, foi iniciada a investigação para outras patologias e chamou a atenção a existência de dados clínicos e fatores de risco da PCM, como: sexo masculino, 38 anos, agricultor, tabagista e etilista, lesão de mucosa característica associada ao acometimento pulmonar e rouquidão. Após a realização da biópsia da lesão, o diagnóstico micológico direto revelou presença do *Paracoccidioides* sp com dupla membrana e brotamentos múltiplos e a microscopia para *Leishmania* spp. negativa, excluindo a hipótese de coexistência das duas patologias. Os exames complementares de radiografia de tórax e videonasofaringoscopia demonstraram comprometimento sistêmico. O tratamento sistêmico resultou na melhora clínica e involução da doença. Contudo, a dor em região orofaríngea e a fibrose pulmonar persistiram como quadro residual, provável resquício do processo inflamatório granulomatoso crônico da PCM.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das observações da literatura e do relato de caso são descritas as seguintes considerações finais:

- I A similaridade das lesões cutâneas da paracoccidioidomicose e leishmaniose cutânea é reconhecida de longa data até a atualidade, sendo confirmada mais uma vez e se mostrando ainda fator de confusão no diagnóstico clínico dessas doenças.
- II É fundamental a realização dos exames microbiológicos de padrão-ouro por profissionais com formação adequada e em serviços especializados, além de outros métodos laboratoriais.
- III Ainda deve-se atentar para a importância de um diagnóstico precoce que contribuirá para diminuição da morbi-mortalidade e redução de sequelas. Contudo, apesar da terapia adequada, pode haver quadro residual com fibrose.
- IV Uma vez que a PCM não é doença de notificação compulsória, observa-se a importância da proposta de modificar essa situação para que tenhamos dados mais precisos sobre sua incidência no Brasil e, assim, maior direcionamento de atenção da saúde pública para essa doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rassi TNO, Passos RRB, Kumagai KM, Filho JES, Freitas JAH. Paracoccidioidomicose crônica multifocal tendo como primeira manifestação o envolvimento palpebral: relato de caso. *Arq. Bras. Oftalmol* [Internet]. 2009; [acesso em abril 12]72(6):822-5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492009000600016.
2. Shikanai-Yasudal MA, Filho FQT, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em paracoccidioidomicose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop* [Internet]. 2006; [acesso em 2013 abril 12]39(3):297-310. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003786822006000300017&lng=en&nrm=iso.
3. Armas M, Ruivo C, Alves R, Gonçalves M, Teixeira L. Paracoccidioidomicose pulmonar: relato de caso clínico com aspetos em tomografia computadorizada de alta resolução. *Rev Port Pneumol*. [Internet]. 2012; [acesso em 2013 abril 15]18(4):190-3. Disponível em: <http://www.elsevier.pt/pt/revistas/revistaportuguesapneumologia20/artigo/paracoccidioidomicose-pulmonar-relato-caso-clinico-com-aspetos-em-90141146>.
4. Santos RS, Lima PS, Paula LB, Reis AAS, Barbosa MS. O Patógeno Humano Paracoccidioides Brasiliensis e a Paracoccidioidomicose: Uma Abordagem Médica E Molecular. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. [Internet]. 2011; [acesso em 2013 abril 20] 9(2):281-295. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2011.92.281295>.
5. Colombo ALC, Camargo LFA, Fischman OG, Castelo A. Parâmetros Clínicos Relevantes para o Diagnóstico Diferencial entre Leishmaniose Cutâneo-Mucosa e Paracoccidioidomicose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. [Internet]. 1992 jul-set [acesso em 2013 maio 10]; 25(3):171-175. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v25n3/04.pdf>
6. Marques AS, Cortez DB, Lastória JC, Camargo RMP, Marques MEA. Paracoccidioidomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. *An. Bras. Dermatol*. [Internet]. 2007; [acesso em 2013 março 11]82(5): 411-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S036505962007000500003&lng=en&nrm=iso.
7. Basano AS, Camargo LMA. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Rev. bras. epidemiol*. [Internet].

2004 [acesso em 2013 março 11];7(3):328-337. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2004000300010&lng=pt&nrm=iso.

8. Gontijo B, Carvalho MLR. Leishmaniose tegumentar americana. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [Internet]. 2003; [acesso em 2013 março 11]36(1):71-80. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v36n1/15310.pdf>.

9. Gomes ACA, Silva EDO, NETO ICP, Bezerra TP. Leishmaniose Muco-Cutânea: Relato de caso clínico. Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. [Internet]. 2004 [acesso em 2013 março 15];4(4):223 – 228. Disponível em: http://www.profbio.com.br/aulas/parasito1_04_ex.pdf.

10. Martinez R. Paracoccidiodomicose: a dimensão do problema de uma doença negligenciada. Rev. Soc. Bras. Med. Chem. Trop. [internet]. 2010 jul-agos; [acesso em 2013 setembro 19];43(4):480(cartas) Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822010000400034&script=sci_arttext

11. Brasil. Ministério da Saúde. Proposta de Vigilância Epidemiológica da Paracoccidiodomicose / Ministério Da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde . – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012.

12. Fortes MRP, Miot HA, Kurokawa CS, Marques MEA, Marques SA. Imunologia da paracoccidiodomicose. An. Bras. Dermatol. [Internet]. 2011 maio/jun; [acesso em 2013 junho 19];86(3):516-524. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962011000300014&script=sci_arttext.

13. Arantes TL. Detecção de Paracoccidiodoides sp. em amostras ambientais [Dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista, 2012.

14. Instituto de Ciências Biológicas. Departamento de Microbiologia. ICB ensino [online]. Belo Horizonte, Brasil: 2013. [acesso em 2013 set. 03] Disponível em: <http://www.icb.ufmg.br/mic/material/agentesetiologicosdasmicosessistmicasparacoccidiodomicoseehistoplasmose.pdf>

15. Do Valle FF. Neuroparacoccidiodomicose abordagem clínica e terapêutica [dissertação]. Manaus: Universidade do Estado do Amazonas; 2008.

16. Bagatin E. Inquérito epidemiológico com a paracoccidiodina na região de Sorocaba, estado de São Paulo. Anais Brasileiros de Dermatologia. 1986 [acesso

em 2013 junho 24]; 61(1):5-8. Disponível em <http://www.anaisdedermatologia.org.br/public/artigoprev.aspx?id=369>

17. Wanke B, Aidê MA. Paracoccidiodomicose [Internet]. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009 dez. [Acesso em 24 de junho de 2013]. Disponível em: http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=416. 14.

18. Paraguassu-Chaves CA. *Geografia Médica ou da Saúde (Espaço e doença na Amazônia Ocidental)*. Rondônia: Edufro; 2001.

19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 136 p.: il. color. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

20. Nunes CS, Yoshizawa JK, de Oliveira RZ, de Lima AP, de Oliveira LZ, de Lima MVN. Leishmaniose mucosa: considerações epidemiológicas e de tratamento. *Rev bras med fam comunidade*. [Internet]. 2011 Jan-Mar; [acesso em 2013 junho 20];6(18): 52-56. Disponível em: <http://www.rbmf.org.br/index.php/rbmfc/article/view/145>.

21. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2007.180 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

22. Lessa MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, Carvalho EM. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. [Internet]. 2007 Nov-Dez; [acesso em 2013 junho 20];73(6):843-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0034-72992007000600016&script=sci_arttext.

23. Marzochi MCA, Marzochi KBF. Leishmanioses em áreas urbanas. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 1997, [S. l.], v. 30, p. 162-63

24. Silveira FT, Muller SR, de Souza AAA, Lainson R, Gomes CMC, Laurenti MD, Corbett CEPR. Revisão sobre a patogenia da Leishmaniose Tegumentar Americana na Amazônia, com ênfase à doença causada por *Leishmania (V.) braziliensis* e *Leishmania (L.) amazonensis*. *Rev Paraense de Medicina*. [Internet]. 2008 Jan-Mar [acesso em 2013 junho 25];22(1). Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpm/v22n1/v22n1a02.pdf>.

25. Andrade BB, Boaventura V, Barral-Netto M, Barral A. Métodos Diagnósticos da Leishmaniose Tegumentar: Fatos, Falácias e Perspectivas. *Gaz. méd. Bahia*. 2005 Jan-Jun [acesso em 25 de junho de 2013];75(1):75-82. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/353/342>

26. Gomes ACA, Silva EDO, Neto ICP, Bezerra TP. Leishmaniose Muco-Cutânea: relato de caso clínico. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*. 2004 out-dez [acesso em 2013 junho 25];4(4):223-228. Disponível em http://www.profbio.com.br/aulas/parasito1_04_ex.pdf

27. Bertoni TA, Takao EKH, Dias JRC, Svidzinski TIE. Paracoccidiodomicose e tuberculose: diagnóstico diferencial. *J Bras Patol Med Lab.* [Internet]. 2010 fev [acesso em 2013 junho 25];46(1):17-21. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v46n1/v46n1a04.pdf>

ANEXOS

ANEXO A – Exame histopatológico



Santa Casa
de Vitória

HOSPITAL DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA ENTIDADE FILANTRÓPICA DE
UTILIDADE PÚBLICA

LABORATÓRIO DE PATOLOGIA
DO HOSPITAL DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA
ENTIDADE FILANTRÓPICA DE UTILIDADE PÚBLICA

Paciente : **ABNER CRAVO DO ROSARIO**
Idade : **39a 2m 15d**
Setor : **ENF SAO JOSE**
Data do Exame : **24/01/2013**
Sexo : **M**

Nº Pedido : **258625**
Atendimento : **662158**
Convênio : **SUS - INTERNACAO**
Médico : **MEDICINA**

EXAMES HISTOPATOLOGICOS

INFORMES CLÍNICOS

Paciente agricultor, proveniente do para com lesão vegetante e centro ulcerado de aproximadamente 3 cm na face, de 2 meses de evolução.
Apresenta também rouquidão e RX com infiltrado.
HD: Pleict? (principalmente paracoco).
Investigar Leishmaniose.

MATERIAL

MACROSCOPIA

Fragmento irregular de pele pardo claro que mede 0,6 x 0,3 x 0,3 cm com lesão elevada.

MICROSCOPIA E IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA

ID: Paracocoidioidomicose (face).

Medico Responsável
LUCIENE LAGE DA MOTTA - CRM 6752
Data: 14/01/2013

ANEXO B – Pesquisa de fungos



Santa Casa
de Vitória

HOSPITAL DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE VITÓRIA

ENTIDADE FILANTRÓPICA DE UTILIDADE PÚBLICA

LABORATORIO DE ANALISES CLINICAS

Paciente: 10103351 - ABNER CRAVO DO ROSARIO

Idade: 39a 1m 24d
Médico: MEDICINA
Setor: ENF SAO JOSE
Data do Exame: 24/01/2013 - 15:10:11

Nº Pedido: 258626
Convênio: SUS - INTERNACAO
Enfermaria: GESTAO
Sexo: M

PESQUISA DE FUNGOS

Resultado : Presença de células leveduriformes apresentando criptoesporulação e membrana dupla refringente compatível com Paracoccidioides.

Material : Escarro 2ª amostra
Método : Microscopia clarificada com KOH a 20%
Valores de Referência : Negativo

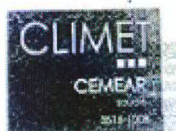
Exame revisado e assinado por

Data Impressão: 25/06/2013

Responsáveis Técnicos:

Francielely Zorzal Nascimento - CRF-ES 3612 Neusa Terezinha A. Dias - CRF-ES 335
Rafaeta F. Cutini Delani - CRF-ES 1322 Silvana De Carmo de Oliveira - CRF-ES 822
Inscrição do Laboratório no CRF-ES: 001208

CGC 28.141.190/0002-67 - End- Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 - Fone: 3212-7200 - CEP 29016-160
Vitória / Estado do Espírito Santo

ANEXO C - Videonasolaringoscopia

Dr. Vinicius de Faria Gignon
OTORRINOLARINGOLOGIA E PLASTICA FACIAL
CIRURGIA CRANIO MAXILO FACIAL
Rua Trav. Agrário Cavalcante, 39
Fone: 3515-1008/ 4546

Nome: Abner Cravo do Rosário

Exame: Videonasolaringoscopia

Data: 05 de novembro de 2012

VIDEONASOLARINGOSCOPIA

- Septo nasal apresenta desvio em área II à direita. Ausência de esporões ou perfurações.
- Conchas nasais normotróficas e coradas.
- Cavum livre.
- Presença de infiltrado acometendo face laringea da epiglote, prega ariepiglótica esquerda, banda ventricular esquerda e pregas vocais determinando redução do movimento e fenda posterior à fonação. Valécua e base de língua poupados.

CONCLUSÃO

**Desvio de septo nasal à direita.
Infiltrado em laringe, notadamente à esquerda. (doença granulomatosa? neoplasia?).**

As alterações naso-faringo-laringeas encontradas são válidas para a data de exame e dependem de uma correlação clínica.

Dr. Vinicius de Faria Gignon

ANEXO D – Pesquisa de leishmania

RESULTADO DE EXAMES DE LEISHMANIOSE

Nome do Paciente: ABNER CRAVO DO ROSÁRIO

Endereço: AV ALCIDES FREDERICE

Cidade: CENTRO

Idade: 38 ANOS

Município: MEDILÂNDIA

EDR (+) / Reação de Montenegro

() Positivo

() Negativo

Reação da Inoculação:

Parasitológico:

Presença de Leishmanias

Ausência de Leishmanias

Antônio Sérgio Dias de Lima
Especialista em
Saúde da Família
CRM nº 82962

MEDICAMENTO PARA

JOSÉ CARLOS DA SILVA
10/10/2012

ANEXO E – Parecer consubstanciado pelo CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELATO DE CASO: PARACOCCIDIOIDOMICOSE CRÔNICA(TIPO ADULTO)-
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LEISHMANIOSE CUTÂNEA.

Pesquisador: AQUILA REBELLO NASCIMENTO TOSE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14954413.5.0000.5065

Instituição Proponente: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 346.410

Data da Relatoria: 30/07/2013

Apresentação do Projeto:

A paracoccidiodomicose é uma micose sistêmica de alta prevalência no Brasil causada pelo fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Esta doença apresenta duas formas clínicas principais: aguda ou subaguda (juvenil) e crônica (adulta).

A proposta deste projeto é a de relatar um caso de Paracoccidiodomicose diagnosticada no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória de aspectos clínicos e reação de Montenegro positiva para Leishmaniose Cutânea.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever um relato de caso e revisar na literatura sobre o tema proposto, chamando a atenção para a importância do diagnóstico diferencial com Leishmaniose cutânea, seus aspectos clínicos, tratamento específico e precoce para esses pacientes.

Realizar revisão bibliográfica atualizada sobre paracoccidiodomicose para obter dados recentes sobre métodos diagnósticos e manejo terapêutico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco, pois trata-se de um trabalho retrospectivo.

Benefícios: irá proporcionar um conhecimento aprofundado sobre a Paracoccidiodomicose, a fim de que se possa identificá-la precocemente e, dessa forma, evitar possíveis complicações.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190 Prédio da Fisio

Bairro: Bairro Santa Luzia CEP: 29.045-402

UF: ES Município: VITÓRIA

Telefone: (27)3334-3586 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -



Continuação do Parecer: 346.410

permitindo aplicação do tratamento adequado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um trabalho de conclusão do curso de medicina da EMESCAM, relato de caso de caso, o qual é viável e meritório.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos de apresentação obrigatório.

Justificou a dispensa do TCLE.

Recomendações:

- Conforme solicitado, o cronograma foi corrigido.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O parecer do relator foi aprovado pelo colegiado, ou seja, o projeto foi aprovado.

VITÓRIA, 01 de Agosto de 2013

Assinador por:
PATRICIA CASAGRANDE DIAS DE ALMEIDA
(Coordenador)


Paulo Augusto Sessa
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
EMESCAM

Endereço: EMESCAM, Av. N.S. da Penha 2190 Prédio da Física.
Bairro: Bairro Santa Luzia CEP: 29.045-402
UF: ES Município: VITÓRIA
Telefone: (27)3334-3585 Fax: (27)3334-3586 E-mail: comite.etica@emescam.br