

**INSTITUTO OSWALDO CRUZ**  
**DOUTORADO EM MEDICINA TROPICAL**

**MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DAS MICOSES.  
ESTUDO EM POPULAÇÃO COM PNEUMOPATIA  
NO ESTADO DO PIAUÍ**

**ANTÔNIO DE DEUS FILHO**

**RIO DE JANEIRO**  
**2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DAS MICOSES.  
ESTUDO EM POPULAÇÃO COM PNEUMOPATIA  
NO ESTADO DO PIAUÍ**

**ANTÔNIO DE DEUS FILHO**

Tese apresentada à Coordenação do  
Curso de Pós - Graduação em Medicina  
Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, como  
parte dos requisitos necessários à obtenção do  
título de Doutor em Medicina.

**ORIENTADOR :** Bodo Wanke

**CO-ORIENTADORES :** Márcia dos Santos Lazéra  
Maria do Amparo Salmito Cavalcanti

**RIO DE JANEIRO  
2007**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Deus Filho, Antônio

Manifestações Respiratórias das Micoses. Estudo em população com Pneumopatia no Estado do Piauí / Antônio de Deus Filho. Orientador: Bodo Wanke – Rio de Janeiro 2007. xiv, 126 f

Tese (Doutorado) – Instituto Oswaldo Cruz – Fundação Oswaldo Cruz, Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical.

Referências Bibliográficas: f. 106-120.

1. Micoses sistêmicas.
2. Coccidioidomicose.
3. Paracoccidioidomicose.
4. Aspergilose.
5. Histoplasmose.
6. Criptococose.

**MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DAS MICOSES.  
ESTUDO EM POPULAÇÃO COM PNEUMOPATIA  
NO ESTADO DO PIAUÍ**

**ANTÔNIO DE DEUS FILHO**

Tese apresentada à Coordenação do Curso de Pós - Graduação em Medicina Tropical do Instituto Oswaldo Cruz, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Medicina.

**ORIENTADOR :** Bodo Wanke

**CO-ORIENTADORES :** Márcia dos Santos Lazéra

Maria do Amparo Salmito Cavalcanti

Aprovada em 21 / 12 / 2007.

Professor Antônio Carlos Francesconi do Valle  
(Presidente)

Professor José Manoel Jansen

Professor Eduardo Pamplona Bethlem

Professor Ricardo Pereira Igreja

Professor Nelson Gonçalves Pereira

À memória de meus pais, Antônio e Gerusa, pelo legado de ensinamentos; à minha esposa Maria pelo convívio harmônico e apoio integral; aos meus filhos Lucas, Matheus, Antônio e Marcos pelo feliz cotidiano.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes acometidos de micose sistêmica, motivação e fim desse estudo, pela tenacidade e capacidade de superação.

Ao Prof. Dr. Bodo Wanke, orientador e amigo, que ao longo de todas as etapas do desenvolvimento do nosso doutorado, atendeu as dificuldades que enfrentamos, vislumbrando soluções com sapiência, serenidade e otimismo, suavizando os inevitáveis percalços a transpor. Aprendi, com o mestre, que a humildade e a perseverança são ferramentas indispensáveis ao pesquisador.

Ao Prof. Dr. Márcio Neves Bóia, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do IOC/FIOCRUZ, pelo acolhimento e orientação segura, sinto-me honrado como doutorando desse curso de nível tão elevado de excelência.

Ao Prof. Kelsen Dantas Eulálio, amigo e colega da UFPI e do Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do IOC/FIOCRUZ, pela solidariedade irrestrita e compartilhamento no diagnóstico e seguimento dos casos, contribuição valiosa para mitigar o sofrimento das pessoas acometidas de micose que buscaram os nossos cuidados.

Às Dras. Liline Maria Soares Martins e Maria José Soares Leal, bioquímicas da UFPI e do IDTNP, agradecimento especial pela prestimosa e competente colaboração no diagnóstico micológico dos casos e pelo imprescindível apoio local, elo de ligação interinstitucional com o Laboratório de Micologia do IPEC/FIOCRUZ.

Às Profas Dras. Márcia dos Santos Lázera (IPEC/FIOCRUZ) e Maria do Amparo Salmito Cavalcanti (UFPI/UESPI), pela co-orientação, auxílio de retaguarda valoroso.

À Profª. Dra. Rosely Zancopé-Oliveira (IPEC/FIOCRUZ) e ao Dr. Mauro de Medeiros Muniz (IPEC/FIOCRUZ), pela realização dos testes sorológicos de imunodifusão dupla e, quando indicado, de “western blot”.

À Bióloga Regina Célia Lima de Macêdo (IPEC/FIOCRUZ), pelo isolamento e identificação de *Coccidioides posadasii* em amostras de solo do semi-árido do estado do Piauí.

Ao Dr. José Newton Lages, professor de Radiologia da UFPI, pela cuidadosa revisão dos exames radiológicos.

Ao Prof. Dr. Lauro Lourival Lopes Filho, professor de Dermatologia da UFPI pela descrição das lesões cutâneas e mucosas apresentadas pelos nossos pacientes.

Ao professor João Batista Telles, coordenador da disciplina de Bioestatística da UFPI pela solicitude e competência na orientação da análise estatística.

Aos colegas Ozanan Amorin Leite, Miguel Pires de Moura e Júlio Benevides Neves, médicos da Clínica de Pneumologia Sanitária do HGV, pelo encaminhamento de casos e substituição em eventuais ausências.

Aos colegas Antônio Silva Nascimento, Zenon Rocha Filho, Maria das Graças Motta e Bona, Júlio César A. Ferreira, Norma Lúcia Calado Lima e Milka Carvalho Craveiro, suporte em minhas ausências ao longo de todas as etapas de desenvolvimento desse trabalho.

Ao Prof. Antônio dos Santos Rocha Filho, diretor do Centro de Ciências da Saúde da UFPI e a Profa. Maria do Socorro Moreira Almeida, Coordenadora do Curso de Medicina da UFPI, pelo apoio que sempre nos dispensaram.

Aos colegas do Departamento de Clínica Geral da UFPI, especialmente ao Prof. Odilon de Almendra Freitas Filho, pelo convívio amistoso e enriquecedor.



**“o sertanejo é antes de tudo um forte”**

Euclides da Cunha

## ÍNDICE

Ficha catalográfica.....	ii
Folha de aprovação.....	iii
Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Epígrafe.....	vi
Índice.....	viii
Resumo.....	xi
Abstract.....	xii
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas.....	xiii
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 - COCCIDIOIDOMICOSE.....</b>	<b>4</b>
2.1.1 - HISTÓRICO.....	4
2.1.2 - AGENTE ETIOLÓGICO.....	6
2.1.3 - ECOEPIDEMIOLOGIA.....	7
2.1.4 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	8
2.1.5 - FORMAS CLÍNICAS.....	8
2.1.5.1 - Coccidioidomicose Pulmonar Primária.....	9
2.1.5.2 - Coccidioidomicose Pulmonar Progressiva.....	10
2.1.5.3 - Coccidioidomicose Disseminada.....	10
2.1.6 - DIAGNÓSTICO.....	11
2.1.6.1 - Diagnóstico Clínico.....	12
2.1.6.2 - Diagnóstico Laboratorial.....	12
<b>2.2 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE.....</b>	<b>15</b>
2.2.1 - HISTÓRICO.....	15
2.2.2 - AGENTE ETIOLÓGICO.....	16
2.2.3 - ECOEPIDEMIOLOGIA.....	16
2.2.4 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	17
2.2.5 - FORMAS CLÍNICAS.....	18
2.2.5.1 - Formas Regressivas.....	18
2.2.5.2 - Formas Progressivas.....	18
2.2.6 - DIAGNÓSTICO.....	20
2.2.6.1 - Diagnóstico Clínico.....	20
2.2.6.2 - Diagnóstico Laboratorial.....	20
<b>2.3 - ASPERGILOSE.....</b>	<b>21</b>
2.3.1 - HISTÓRICO.....	21
2.3.2 - AGENTE ETIOLÓGICO.....	21
2.3.3 - ECOEPIDEMIOLOGIA.....	22
2.3.4 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	22
2.3.5 - FORMAS CLÍNICAS.....	22
2.3.5.1 - Aspergilose alérgica.....	22

2.3.5.2 - Aspergilose bronco-pulmonar alérgica.....	23
2.3.5.3 - Colonização intra-cavitária (“bola fúngica”).....	23
2.3.5.4 - Aspergilose invasiva.....	24
2.3.6 - DIAGNÓSTICO.....	24
2.3.6.1 - Diagnóstico Clínico.....	24
2.3.6.2 - Diagnóstico Laboratorial.....	25
<b>2.4 - HISTOPLASMOSE.....</b>	<b>25</b>
2.4.1 - HISTÓRICO.....	26
2.4.2 - AGENTE ETIOLÓGICO.....	26
2.4.3 - ECOEPIDEMIOLOGIA.....	26
2.4.4 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	27
2.4.5 - FORMAS CLÍNICAS.....	27
2.4.5.1 - Infecção assintomática.....	28
2.4.5.2 - Histoplasmose aguda.....	28
2.4.5.3 - Histoplasmose disseminada.....	28
2.4.5.4 - Histoplasmose pulmonar crônica.....	29
2.4.5.5 - Histoplasmose mediastínica.....	29
2.4.6 - DIAGNÓSTICO.....	29
2.4.6.1 - Diagnóstico Clínico.....	29
2.4.6.2 - Diagnóstico Laboratorial.....	30
<b>2.5 - CRIPTOCOCOSE.....</b>	<b>31</b>
2.5.1 - HISTÓRICO.....	31
2.5.2 - AGENTE ETIOLÓGICO.....	32
2.5.3 - ECOEPIDEMIOLOGIA.....	32
2.5.4 - INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	33
2.5.5 - FORMAS CLÍNICAS.....	33
2.5.5.1 - Criptococose pulmonar regressiva.....	34
2.5.5.2 - Criptococose pulmonar progressiva.....	34
2.5.5.3 - Criptococose pulmonar disseminada.....	35
2.5.6 - DIAGNÓSTICO.....	35
2.5.6.1 - Diagnóstico Clínico.....	35
2.5.6.2 - Diagnóstico Laboratorial.....	35
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>38</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
<b>5. CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....</b>	<b>41</b>
5.1 - CASUÍSTICA.....	41
5.1.1 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	42
5.1.2 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	42
5.2 - METODOLOGIA.....	43
5.2.1 - TESTE SOROLÓGICO.....	43
5.2.1.1 - Coleta de sangue.....	43
5.2.1.2 - Sorologia de triagem de imunodifusão dupla em gel de agar.....	43
5.2.2 - PESQUISA DO AGENTE ETIOLÓGICO.....	45

5.2.2.1 - Escarro.....	45
5.2.2.2 - Espécime ou material obtido de lesão cutânea, mucosa ou linfonodo.....	46
5.2.2.3 - Pus.....	46
5.2.3 - ESTUDO RADIOLÓGICO.....	47
5.2.4 - TESTE TUBERCULÍNICO.....	48
5.2.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
6.1 - COCCIDIOIDOMICOSE.....	49
6.2 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE.....	61
6.3 - ASPERGILOSE.....	67
6.4 - HISTOPLASMOSE.....	72
6.4.1 - RELATO DO CASO 1.....	72
6.4.2 - RELATO DO CASO 2.....	74
6.4.3 - RELATO DO CASO 3.....	75
6.5 - CRIPTOCOCOSE.....	76
6.5.1 - RELATO DO CASO 1.....	76
6.5.2 - RELATO DO CASO 2.....	78
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>79</b>
7.1 - COCCIDIOIDOMICOSE.....	81
7.2 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE.....	90
7.3 - ASPERGILOSE.....	94
7.4 - HISTOPLASMOSE.....	97
7.5 - CRIPTOCOCOSE.....	100
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>103</b>
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>106</b>
<b>10. ANEXOS</b>	
ANEXO 1 - FICHA DO PACIENTE.....	121
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO.....	125
ANEXO 3 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFPI.....	126

## RESUMO

Entre agosto de 2003 e julho de 2006 realizou-se um estudo prospectivo, descritivo e observacional sobre as manifestações respiratórias das micoses sistêmicas em pacientes atendidos na Clínica de Pneumologia Sanitária do Hospital Getúlio Vargas em Teresina Piauí-Brasil. Selecionou-se 150 pacientes distribuídos em dois grupos amostrais: i) pacientes portadores de pneumopatia a esclarecer e ii) pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar, com baciloscopia negativa para bacilos álcool-ácido resistentes ou pacientes com baciloscopia positiva que evoluíssem mal ou que tivessem manifestação extra-pulmonar. Desses foram diagnosticados 30 pacientes com coccidioidomicose (20%), 12 com aspergilose (8%), 11 com paracoccidioidomicose (7,3%), 3 com histoplasmose (2%) e 2 com criptococose (1,3%). Os pacientes com **coccidioidomicose** tinham idade média de 37,9 anos, 29 eram homens, de cor predominantemente parda; 28 eram caçadores de tatus. Os sintomas se manifestaram em média 13 dias após exposição à caçada de tatus, sendo mais frequentes: tosse, febre, dor torácica e dispnéia. O diagnóstico foi obtido através do isolamento de *Coccidioides posadasii* em cultivo (90%) e exame microscópico direto (KOH 10 %) de escarro (86,6%) e exame sorológico (31,1%) pela imunodifusão dupla em gel de ágar (ID). As alterações radiográficas mais frequentes foram nódulos pulmonares múltiplos difusamente distribuídos pelo parênquima pulmonar, com predominância nas bases pulmonares. A tomografia do tórax permitiu análise acurada das lesões parenquimatosas e do mediastino. Observou-se manifestações extra-pulmonares em 43,3% dos casos, predominando eritema nodoso, eritema polimorfo e lesões eritêmato-escamosas. As co-morbidades mais prevalentes foram tabagismo e etilismo. A **paracoccidioidomicose** manifestou-se em lavradores com idade média de 49 anos. Os principais sintomas e sinais foram: tosse, dispnéia, febre e emagrecimento. O hábito de caçar tatus e a escavação de poços não foram atividades de risco significantes. O diagnóstico laboratorial foi feito em 87,5% pelo cultivo do escarro, em 81,8% pelo exame microscópico do escarro e em 62,9% pela ID. O padrão alveolar-intersticial foi o mais frequente ao RX e TC (54,5%), seguido por consolidação (TC). Todos eram tabagistas e 45,4% etilistas. Manifestações extra-pulmonares estiveram presentes na boca, pele, gânglio cervical e laringe. A **aspergilose** acometeu pacientes imunocompetentes com idade média de 46,8 anos. As principais manifestações clínicas foram tosse e hemoptise. A apresentação radiológica predominante foi a bola fúngica intracavitária pulmonar ao RX (41,7%) e à TC (83,3%). A sorologia de ID foi positiva em 45,7% dos casos. As principais co-morbidades foram tuberculose, tabagismo e etilismo. A **histoplasmose** foi observada em três pacientes sem imunodepressão, dois procedentes do estado do Piauí e um do Maranhão. Alterações radiológicas encontradas: consolidação alveolar (2 casos) e nódulos múltiplos. Atividades de risco identificadas: demolição de domicílio, escavação de poços e exposição a excremento de morcegos. A sorologia e estudo histopatológico foram positivos em 2 casos. A **criptococose** foi diagnosticada em dois pacientes, um portador de artrite reumatóide e outro de silicose; ambos com disseminação extra-pulmonar, um para SNC e outro para linfonodo cervical. Ambos tinham padrão radiológico nodular. Conclui-se que as micoses sistêmicas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial das pneumopatias de etiologia incerta na região nordeste, especialmente a coccidioidomicose.

## ABSTRACT

An observational, descriptive and prospective study to determine the occurrence of systemic mycoses was performed from August 2003 to July of 2006 on patients attended at the Lung Diseases Clinic of the Getúlio Vargas Hospital in Teresina, Piauí/Brazil. One hundred and fifty patients were selected, distributed into two sample groups: i) patients with undiagnosed lung disease and ii) patients suspected of pulmonary tuberculosis with negative sputum smear for acid-alcohol resistant bacilli or patients with positive sputum who evolved poorly or who had extrapulmonary manifestations. Thirty patients (20%) were diagnosed with coccidioidomycosis, 12 (8%) with aspergillosis, 11 (7.3%) with paracoccidioidomycosis (PCM), 3 (2%) with histoplasmosis and 2 (1.3%) with cryptococcosis. The mean age of patients with **coccidioidomycosis** was 37.9 years; 29 were men, predominately mulattoes; 28 were armadillo hunters. The symptoms appeared around 13 days after armadillo hunting, most frequently cough, fever, chest pain and dyspnea. The diagnosis was obtained by isolating *Coccidioides posadasii* (90%) and positive direct microscopy (KOH 10%) in sputum (86.6%) and positive immunodiffusion (ID) serology (31.1%). The most frequent radiographic alterations were multiple pulmonary nodes distributed throughout the pulmonary parenchyma, with predominance at the pulmonary bases. Chest tomography allowed a more discerning analysis of the mediastinal and parenchymal lesions. Extrapulmonary manifestations were observed in 43.3% of the cases, predominantly erythema nodosum, erythema multiforme and scaly erythema. Smoking and alcohol were the most prevalent comorbidities. **Paracoccidioidomycosis** manifested in male farm workers with a mean age of 49 years, presenting mainly with cough, dyspnea, fever and weight loss. Armadillo hunting and well digging did not represent significant risk activities. The most sensitive diagnostic tests were sputum culture (87.5%), direct microscopy (81.8%) and ID serology (62.9%). The interstitial-alveolar pattern prevailed on X-ray and CT (54.5%), followed by consolidation at CT. All PCM patients were smokers and 45.7% were alcohol consumers. Extrapulmonary manifestations were present in the mouth, skin, cervical lymph nodes and larynx. **Aspergillosis** attacked patients without immunosuppression, with the median age of 46.8 years. The main clinical manifestations were cough and hemoptysis. The predominant radiological finding was a pulmonary intracavity fungus ball, identified through a chest radiographic test (41.7%) and CT (83.3%). The ID serology was positive in 45.7% of the cases. The main comorbidities were tuberculosis, smoking and alcohol consum. **Histoplasmosis** was diagnosed in three patients without immunosuppression, two from the state of Piauí and one from the neighbour state of Maranhão. Lung radiological findings were consolidation (2 cases) and multiple nodes (1 case). The risk activities were house demolition, well digging and exposure to bat guano. ID and W-blot serology and histopathology confirmed the diagnosis. **Cryptococcosis** was diagnosed in two patients: one with rheumatoid arthritis and the other with silicosis. Both had extrapulmonary manifestations, one in the CNS and the other in a cervical lymph node. Both presented with a nodular radiographic pattern. It was concluded that the systemic mycoses should be considered of importance in the differential diagnosis of pneumopathies of unknown etiology in the Brazilian Northeast region, especially coccidioidomycosis.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

**ABPA:** Aspergilose Bronco-Pulmonar Alérgica

*A. fumigatus:* *Aspergillus fumigatus*

**AIDS/SIDA:** Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

**Baar:** Bacilo álcool ácido resistente

°C: graus Celsius

*C. gattii:* *Cryptococcus gattii*

*C. immitis:* *Coccidioides immitis*

*C. neoformans:* *Cryptococcus neoformans*

**CP:** Clínica de Pneumologia Sanitária

*C. posadasii:* *Coccidioides posadasii*

**DATASUS:** Departamento de Informática do SUS

**DNA:** Ácido Desoxirribonucleico

**DPOC:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

*E. camaldulensis:* *Eucalyptus camaldulensis*

**ELISA:** Enzyme Linked Imuno-Sorbent Assay

**EUA:** Estados Unidos da América

**FIOCRUZ:** Fundação Oswaldo Cruz

*H. capsulatum:* *Histoplasma capsulatum*

**HE:** Hematoxilina–eosina

**HGV:** Hospital Getúlio Vargas

**IB:** Imuno-blot

**IBGE:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**ID:** imunodifusão Dupla em gel de ágar

**IDH:** Índice de Desenvolvimento Humano

**IDTNP:** Instituto de Doenças Tropicais Nathan Portella

**IgE:** Imunoglobulina E

**IgG:** Imunoglobulina G

**IgM:** Imunoglobulina M

**ILO:** International Labour Organization

**IPEA:** Instituto de Pesquisas Econômicas e Aplicadas

**IPEC:** Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

**LBA:** Lavado BroncoAlveolar

**LCR:** Líquor céfalo-raquidiano

**Km<sup>2</sup>:** Quilômetro quadrado

**KOH:** Hidróxido de potássio (potassa)

**kV:** kilovoltagem

**mA:** miliamperagem

**mL:** mililitro

**mm:** milímetro

**NaOH:** Hidróxido de sódio

**PAS:** Ácido Periódico de Schiff

***P. brasiliensis:*** *Paracoccidioides brasiliensis*

**PCM:** Paracoccidioidomicose

**PCR:** Polymerase Chain Reaction – reação em cadeia da polimerase

**PPD:** Derivado Protéico Purificado

**RX:** Radiograma Torácico

**SDRA:** Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

**SNC:** Sistema Nervoso Central

**Sp:** Espécie determinada; representa formas que foram sujeitas a uma classificação ao nível da espécie, mas que por várias razões não foi possível atribuí-las a nenhuma das espécies conhecidas.

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**TC:** Tomografia computadorizada do tórax

**UFPI:** Universidade Federal do Piauí

**UH:** Unidade Hounsfield

**Var:** variedade

**µm:** micrômetro



# MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DAS MICOSES.

## Estudo em população com Pneumopatia no Estado do Piauí

### 1. INTRODUÇÃO

As micoses sistêmicas constituem um grupo de infecções adquiridas através da inalação de propágulos de fungos dimórficos, causando lesão pulmonar primária com tendência a regressão espontânea no hospedeiro imunocompetente. Conceitua-se como micose pulmonar toda infecção causada por fungo que se expressa com manifestações pulmonares; estão incluídas além das micoses sistêmicas, as manifestações pulmonares causadas por espécies de *Aspergillus* (aspergiloses), espécies de fungos da ordem Mucorales (mucormicose), espécies de hifomicetos hialinos e demáceos (hialo e feo-hifomicoses) e espécies de *Cândida* (candidoses ou candidíases). Excetuando-se as manifestações pulmonares por espécies de *Cândida* todas as demais são adquiridas por via inalatória, de fonte exógena, abrangendo os fungos dimórficos (agentes das micoses sistêmicas) e os fungos saprófitas oportunistas (agentes das micoses oportunistas).

O fato de as micoses pulmonares não serem doenças de notificação compulsória faz com que os dados epidemiológicos de incidência, prevalência, morbidade e mortalidade sejam inconsistentes. Entre as infecções respiratórias, os Serviços de Saúde no Brasil estão direcionados classicamente ao combate da Tuberculose Pulmonar, doença de grande morbidade e elevada mortalidade, apesar dos avanços obtidos com os atuais esquemas terapêuticos. Várias investigações têm demonstrado que uma parte importante da população com provável tuberculose pulmonar crônica que não responde adequadamente aos esquemas anti-tuberculose ou que não tenham confirmação laboratorial, tem alguma doença associada, mormente infecção fúngica (Andrade 1987; Chagas 1982; Cruz, Wanke & Castro 1987; Ferreira-da-Cruz 1984; Londero et al. 1987; Natal et al. 1988; Sun & Wkovic 1976; Tarantino et al. 2002; Wanke et al. 1996).

Manifestações pulmonares causadas por fungos estão presentes com relativa frequência, sobretudo em grupos etários acima de 30 anos. No Brasil, as micoses que causam manifestações pulmonares crônicas ou que se associam a pneumopatias crônicas de etiologia variada (co-morbidade) são:

- a) Coccidioidomicose;
- b) Paracoccidioidomicose (PCM);
- c) Aspergilose;
- d) Histoplasmose;
- e) Criptococose.

Sem dúvida, as micoses pulmonares mais importantes do ponto de vista de incidência e de morbi-mortalidade, pelos achados de pesquisas realizadas no Brasil, Peru, Venezuela e Argentina, apontam para a PCM e aspergilose (Andrade1987; Bethlem et al.1999; Chagas 1982; Ferreira-da-Cruz 1984; Ferreira-da-Cruz, Galvão & Wanke 1985,1987; Londero et al. 1987; Tarantino et al. 2002; Wanke et al. 1996). Em seguida, destaca-se a histoplasmose, sobretudo na forma pulmonar crônica (Andrade 1987; Capone et al. 1999; Chagas 1982; Ferreira-da-Cruz 1984; Londero & Wanke 1988; Tarantino et al. 2002; Wanke et al. 1996). A coccidioidomicose e a criptococose são achados mais esporádicos (Andrade 1987; Chagas 1982; Londero et al. 1987; Natal et al.1988; Tarantino et al. 2002; Wanke et al.1996).

A ocorrência de micoses sistêmicas no semi-árido nordestino carece de estudos que possam retratar, de modo consistente, indicadores epidemiológicos de incidência, prevalência, morbidade e mortalidade. O fato das micoses pulmonares não serem doenças de notificação compulsória, agrava ainda mais o desconhecimento da real magnitude do problema. Uma melhor sobrevida de hospedeiros imunocomprometidos tornou necessário um maior conhecimento acerca das doenças fúngicas, bem como do acesso a recursos de diagnóstico micológico seguros.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

As infecções pulmonares causadas por fungos têm adquirido considerável importância nesses últimos anos, devido ao aumento no número de casos diagnosticados, decorrentes não só do aprimoramento das técnicas diagnósticas, mas principalmente do crescimento das populações suscetíveis expostas aos fungos potencialmente patogênicos. Não sendo de notificação compulsória, inexistem dados epidemiológicos de incidência e prevalência, morbidade e mortalidade acerca das micoses pulmonares.

O diagnóstico das infecções pulmonares por fungos é dificultado pelas suas manifestações variadas e frequentemente incharacterísticas. O médico deve considerar a possibilidade de doença fúngica, sempre que estiver diante de uma pneumonia subaguda ou crônica que não respondeu a antibióticos antibacterianos e na qual não foi evidenciada etiologia por bactéria, micobactéria ou vírus.

As micoses pulmonares podem ser divididas em dois grupos conforme o tipo de agente e o tipo de hospedeiro:

A- Micoses Pulmonares Primárias - causadas por fungos dimórficos, atingem em geral crianças, adolescentes e adultos jovens imunologicamente competentes expostos aos patógenos em determinadas áreas geográficas endêmicas específicas ou em ambientes peculiares, incluem a PCM, histoplasmose, coccidioidomicose e blastomicose. A criptococose, embora causada por fungo leveduriforme monomórfico, deve ser incluída neste grupo porque também pode atingir indivíduos sem doença de base e por via inalatória.

B- Micoses Pulmonares Oportunistas - causadas por fungos termotolerantes oportunistas, incluem as aspergiloses, candidíases, mucormicoses, feo-hifomicose, hialohifomicose, criptococose e outras. Os fungos causadores das micoses oportunistas são ubiqüitários e as infecções que provocam são cosmopolitas (Wanke et al. 1996).

## 2.1. COCCIDIOIDOMICOSE

A coccidioidomicose é uma micose sistêmica que acomete o homem e uma ampla variedade de animais, causada pelo fungo dimórfico, geofílico – *Coccidioides immitis* (*C. immitis*). A doença é adquirida pela inalação de artroconídios infectantes presentes no solo (Kwon-Chung & Bennet 1992). Usualmente apresenta-se como uma infecção benigna e de resolução espontânea, porém uma pequena proporção dos indivíduos infectados desenvolve quadros progressivos, potencialmente fatais, podendo atingir além dos pulmões, outros órgãos por disseminação hematogênica (Rippon 1988).

A micose é encontrada em regiões áridas e semi-áridas do continente americano, sendo o sudoeste dos Estados Unidos da América (EUA) e o norte do México a maior área contígua conhecida com grande prevalência (Ajello 1971; Pappaganis 1988). Ocorre também em áreas endêmicas da América Central e da América do Sul (Mayorgas & Espinosa 1970; Campis 1970). A região semi-árida do nordeste do Brasil só recentemente foi identificada como área endêmica de coccidioidomicose (Wanke et al. 2000; Sidrim et al. 1997). Pelo pouco conhecimento da coccidioidomicose em nosso país, muitos casos desta micose provavelmente são erroneamente diagnosticados como pneumonias inespecíficas, tuberculose, ou mesmo pneumoconiose /silicose.

### 2.1.1. HISTÓRICO

O primeiro caso de coccidioidomicose foi identificado em 1891, na Argentina, pelo estudante de medicina Alejandro Posadas, em um soldado oriundo do Chaco, que apresentava quadro crônico de lesões cutâneas tumorais recorrentes. Posadas e o patologista Robert Wernicke descreveram um parasita presente nas lesões, semelhante a protozoários coccídios, até então desconhecido. Em 1894, Rixford registrou os dois primeiros casos nos Estados Unidos, em imigrantes recém chegados à Califórnia que trabalhavam como agricultores no Vale do São Joaquim e, em 1896, Rixford e Gilchrist identificaram nas lesões um parasita similar ao de Posadas, mas o consideraram distinto. Conseguiram obter cultivos do organismo a partir de material obtido por biópsia, considerando-os mofos contaminantes e produziram infecção experimental em animais de laboratório. Descreveram o agente como protozoário da ordem Coccidia, classe Sporozoa, denominando-o *C. immitis*. A real natureza deste agente foi desvendada em 1900 por Ophüls e Moffitt, ao descreverem o terceiro caso norte americano, novamente em imigrante português. Após observarem a regularidade do aparecimento de

"mofo" em cultivos, descreveram o agente da doença como sendo um fungo. Posteriormente, em 1905 Ophüls descreveu o ciclo vital e a evolução autolimitada observada freqüentemente na Califórnia, conhecida como "febre do Vale São Joaquim", era na realidade coccidioidomicose, pois conseguiram isolar o fungo do escarro desses pacientes. Em 1937, Dickson propôs o termo coccidioidomicose para todos os estágios da doença e caracterizou suas formas primárias e secundárias (Rippon 1988; Kwon-Chung & Bennett 1992; Lacaz et al. 2002). Em 1932, Stewart & Meyer isolaram *C. immitis* de amostras de solo do Vale de São Joaquim, em local de ocorrência de uma microepidemia da micose ocorrida em filipinos (Stewart & Meyer 1932; Rippon 1988). Cerca de dez anos após, Emmons, em 1942, no Arizona, isolou o fungo de amostras de solo e de roedores de área sabidamente endêmica. Estudos posteriores identificaram infecção natural por *C. immitis* em cães, bovinos e numerosos outros mamíferos (Rippon 1988).

Estudos pioneiros realizados na região do Vale de São Joaquim por Dickson, Gifford e, principalmente, Smith, entre 1937 e 1939 aperfeiçoaram as provas cutâneas com coccidioidina, estabeleceram o período de incubação e identificaram variações sazonais e na gravidade das manifestações da doença. Na década de quarenta, com a instalação de bases militares e a construção de campos de pouso no Vale do São Joaquim, foram estudadas epidemias que resultaram da exposição de grupos populacionais não imunes a áreas de alta contaminação. Assim, foram formulados métodos de controle da aerossolização da poeira, que permitiram redução das taxas de infecção em 65%; as medidas implantadas incluíram pavimentação de estradas e pistas de pouso de aeroplanos, plantação de gramados e construção de piscinas, substituindo as atividades de atletismo pela natação (Rippon 1988; Kwon-Chung & Bennett 1992; Lacaz et al. 2002).

No Brasil, os primeiros casos foram relatados em 1978 e 1979, mas somente em 1998 o Brasil foi incluído no mapa da distribuição geográfica da coccidioidomicose (Pappagianis 1998), após o relato dos primeiros surtos da forma pulmonar aguda que ocorreram no Piauí e Ceará (Wanke et al. 1994; Sidrim et al. 1997; Wanke et al. 1999). Embora descrita pela primeira vez em 1891, a coccidioidomicose só veio a ser diagnosticada no Brasil em 1978, quando Gomes et al. relataram um caso da micose em um paciente oriundo da Bahia e no ano seguinte quando Vianna et al. (1979) relataram outro caso da micose em paciente oriundo do estado do Piauí. No entanto, em 1991 foi diagnosticada a primeira microepidemia ocorrida no município de Oeiras (Wanke et al. 1993, 1999), e desde então o número de casos evoluiu consideravelmente. A micose já foi diagnosticada em quatro estados brasileiros: Piauí, Ceará,

Maranhão e Bahia, sendo que no Piauí, estado de maior ocorrência, mais de 80 casos já foram identificados ( Eulálio 2006; Wanke 2003). Além disso, a micose também já foi diagnosticada em cães e tatus (*Dasybus novemcinctus*) e o *C. immitis* foi isolado de amostras de solo coletadas de tocas de tatus, nos estados do Piauí (Eulálio et al. 2000; Wanke 2003; Macedo 2006) e do Ceará (Cordeiro et al. 2006).

Ressaltamos que, no Brasil, a atividade de caçar e desentocar tatus de seu habitat representa alto risco de infecção por *C. immitis*. O grande número de casos diagnosticados no Piauí se deve ao trabalho de colaboração entre equipes multidisciplinares do Piauí e Rio de Janeiro, envolvendo várias especialidades médicas e equipes de apoio para a obtenção do diagnóstico laboratorial. O maior conhecimento da enfermidade, incluindo a identificação das ocupações de risco, a transmissão da doença, as características clínicas e alterações radiológicas, permitiu que médicos pneumologistas e infectologistas, com apoio laboratorial qualificado, confirmassem o diagnóstico em número crescente de casos, destacando-se que só no período compreendido entre agosto de 2003 e julho de 2006, dobrou o número de casos conhecidos no estado do Piauí. É muito provável que a micose seja subdiagnosticada e que a sua distribuição geográfica se estenda a outros estados nordestinos (Sidrim et al. 1997; Wanke et al. 1999; Wanke 2003; Lacaz et al. 2002).

### 2.1.2. AGENTE ETIOLÓGICO

O *C. immitis* é um fungo dimórfico que em saprofitismo e em meios de cultivo habituais cresce como micélio vegetativo hialino, formando colônias esbranquiçadas de aspecto algodinoso. Em parasitismo nos tecidos de animais e em condições especiais de crescimento in vitro, apresenta-se em forma esferular endosporulante (Huppert et al. 1982). A forma parasitária característica do *C. immitis* é a esférula, observada em preparações de espécimes clínicos com potassa ou em cortes histológicos de tecidos corados à hematoxilina-eosina (HE), ao ácido periódico de Schiff (PAS) ou com impregnação argêntea de Gomori-Grogott. Apresenta-se como elemento esférico ou redondo, não brotante de paredes espessas, variando de 5 a 60µm de diâmetro, contendo em seu interior numerosos pequenos endósporos globosos e uninucleados, com 2 a 5µm de diâmetros (Rippon 1988; Kwon-Chung & Bennet 1992; Wanke et al. 1996).

Apesar de ser classificado como fungo dimórfico, o *C. immitis* não apresenta reversão da forma filamentosa para a forma esferular com a simples alternância da temperatura de

incubação do meio, usualmente empregado para reversão de fase dos isolamentos primários. Tanto à temperatura ambiente e na faixa de 37 a 40°C o fungo se apresenta como colônias filamentosas. Para que ocorra a reversão para a forma esferular, é necessário inocular animais de laboratório com suspensão de fase micelial do fungo ou cultivar fragmentos do crescimento filamentoso em meios de cultivo especial (Converse 1956; Sun, Huppert & Wkovic 1976).

Recentemente, a partir de estudos de filogenia molecular, demonstrou-se a existência de outra espécie do agente etiológico, que estava “escondida” junto ao *C. immitis*, sendo chamada de *Coccidioides posadasii* (*C. posadasii*), em homenagem a Alexandre Posadas, seu descobridor. Assim, conceitua-se atualmente que *C. immitis* corresponde aos fungos isolados na Califórnia, sobretudo do Vale do São Joaquim, nos EUA, e a espécie *C. posadasii* prevalece em todas as demais áreas endêmicas do Continente Americano, desde o sul dos EUA até a Argentina. Desta maneira, o agente da coccidioidomicose no Brasil denomina-se *C. posadasii* (Fisher et al. 2002).

### 2.1.3. ECOEPIDEMIOLOGIA

No solo, arthroconídios são liberados após hidrólise de segmentos estéreis podendo seguir dois caminhos: germinam e perpetuam o ciclo saprofítico ou são inalados por hospedeiros suscetíveis e iniciam o ciclo parasitário. Penetrando nos pulmões, os arthroconídios tornam-se arredondados e aumentam progressivamente de tamanho, atingindo de 60 a 100µm de diâmetro (Kwon-Chung & Bennet 1992). Divisões nucleares sincrônicas seguidas de clivagem citoplasmáticas sucessivas, determinadas por invaginação da membrana celular, dividem o protoplasma do fungo em seções multinucleadas. A ruptura das esférulas libera endósporos nos tecidos, os quais crescem e se transformam em novos elementos maduros, perpetuando o ciclo reprodutivo (Kirland & Fierer 1996).

O fungo é primariamente encontrado no solo de regiões áridas do continente americano, desde a superfície até 30 cm de profundidade (Wanke et al. 1993; Egeberg & Ely 1956). No solo, o fungo não é distribuído de forma homogênea, sendo restrito a pequenos focos como tocas de animais e sítios arqueológicos, estes têm sido identificados como locais de maior probabilidade para isolamento do fungo (Lacy & Swatek 1974; Harrison, Mierbs & Leathers 1991; Egeberg & Ely 1956; Wanke et al. 1999). Estudos realizados no Brasil, em pacientes com pneumopatias a esclarecer, utilizando como técnica sorológica de triagem a

imunodifusão dupla em gel de ágar (ID), têm demonstrado uma prevalência de micose sistêmica próxima a 5%, principalmente a PCM e aspergiloses, vindo a seguir a histoplasmose (Andrade 1987; Chagas 1982; Cruz, Castro & Wanke 1987). Em populações selecionadas, como em indivíduos suspeitos de tuberculose pulmonar mas sem confirmação bacteriológica e em indivíduos com pneumopatias recorrentes sem confirmação bacteriológica para tuberculose, esta proporção aumenta muito, chegando a 30% das populações investigadas (Cruz, Castro & Wanke 1987; Wanke et al. 1996).

A exposição ocupacional ao *C. immitis* está definida para indivíduos que trabalham em íntimo contato com o solo: lavradores, militares, trabalhadores de estrada e de transportes terrestres, arqueólogos, antropólogos, paleontólogos e zoologistas. (Pappagianis 1988). No nordeste semi-árido brasileiro, caçada a tatus se constitui, sem dúvida, em fator de risco para aquisição de coccidiomicose; várias microepidemias já foram identificadas resultantes dessa atividade (Wanke et al. 2000; Eulálio et al. 2000; Sidrin et al. 1997; Deus Filho et al. 2000).

#### 2.1.4. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A coccidiomicose não é doença de notificação compulsória, por isso suas reais prevalência e incidência não podem ser estabelecidas com precisão. Nos Estados Unidos são estimados 100.000 casos novos de infecção anualmente, sendo 35.000 somente no estado da Califórnia. No nordeste brasileiro, inquéritos com coccidioidina realizados no interior do Ceará e do Piauí revelaram-se positivos em 26,4% e 10% respectivamente (Diógenes et al. 1995; Wanke et al. 1996).

O nordeste brasileiro, compreendendo os estados do Piauí, Ceará, Bahia e Maranhão, foi a última área endêmica de coccidiomicose definida no continente americano (Sidrin et al. 1997; Wanke et al. 2000; Eulálio 2000; Eulálio et al. 2006; Deus Filho et al. 2000, 2000). Espera-se que novos casos sejam diagnosticados nos demais estados nordestinos, com clima e vegetação semelhantes.

#### 2.1.5. FORMAS CLÍNICAS

A coccidiomicose manifesta-se sob três formas clínicas principais: pulmonar primária; pulmonar progressiva e disseminada.



### 2.1.5.1. Coccidioidomicose pulmonar primária

A mais freqüente apresentação da coccidioidomicose caracteriza-se por manifestações pulmonares que geralmente surgem uma a três semanas após a exposição ao fungo. Cerca de 60% dos indivíduos infectados evoluem para cura espontânea sem manifestações clínicas ou radiológicas. Os demais 40% geralmente apresentam manifestações de doença respiratória aguda, simulando gripe, com febre, sudorese noturna, tosse e/ou dor torácica tipo pleurítica. As manifestações surgem entre 10 e 15 dias após a exposição ao fungo e a intensidade dos sintomas depende diretamente da carga infectante, variando desde um estado gripal até o quadro de uma grave infecção respiratória inespecífica, com febre alta, dor torácica, tosse com ou sem expectoração, acompanhada de sintomas gerais ou manifestações alérgicas, destacando-se o eritema nodoso. Esta forma da coccidioidomicose geralmente regride espontaneamente para a cura em 30 a 60 dias, mesmo sem tratamento antifúngico. No entanto, cerca de 5% destes pacientes evoluem com lesões pulmonares residuais, geralmente nódulos solitários, que na maioria dos pacientes são assintomáticos. Estes casos muitas vezes são diagnosticados após retirada cirúrgica por suspeita de carcinoma pulmonar. Outros 5% destes pacientes evoluem com formação de cavidades de paredes finas, solitárias e justa-pleurais, podendo regredir espontaneamente em cerca de 2 anos. Aproximadamente metade destas cavidades são assintomáticas, mas podem cursar com tosse produtiva, dor torácica e hemoptise. Em raras ocasiões estas cavidades podem ser colonizadas por outros fungos, especialmente espécies de *Aspergillus*, formando bola fúngica; outras vezes, podem romper para o espaço pleural, quando é comum visualizar nível líquido neste espaço, importante diagnóstico diferencial do pneumotórax espontâneo. Finalmente, em alguns casos, principalmente em pacientes diabéticos ou imunocomprometidos, a forma pulmonar aguda não regride, evolui para uma pneumonia crônica e caracteriza-se pela formação de cavidades pulmonares.

Os pulmões também podem ser acometidos difusamente, como resultado da inalação de uma grande quantidade de artroconídios infectantes ou como apresentação tardia e secundária resultante de disseminação hematogênica. Estas formas apresentam-se com múltiplos infiltrados difusos, os maiores podendo apresentar cavidade cursam com manifestações respiratórias graves, que podem levar a insuficiência respiratória e são mais comumente observados em pacientes imunocomprometidos. A evolução pode ser fulminante, mimetizando choque séptico ao lado da síndrome do desconforto respiratório agudo, com elevada letalidade. A radiografia de tórax revela padrão bilateral difuso de consolidação.

Foram registrados na literatura dois casos fatais desta forma, sendo um paciente do Ceará e outro do Piauí (Costa et al. 2001; Veras et al. 2003). Raramente o quadro pode evoluir de forma crônica, com processo fibrocavitário progressivo, apresentando durante anos manifestações pulmonares com tosse produtiva, febre e perda de peso. A radiografia de tórax evidencia lesões fibronodulares com retração e cavidade em ambos os ápices (Stevens 1995; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

#### 2.1.5.2. Coccidioomicose pulmonar progressiva

Geralmente crônica, evolui a partir de primo-infecção cujos sintomas não regrediram após dois meses. Pode apresentar-se como: 1) lesões nodulares ou cavitárias, às vezes representando achado radiológico casual; 2) doença pulmonar fibro-cavitária; 3) disseminação miliar pulmonar, com manifestações clínicas e radiológicas inespecíficas. Pela sua evolução crônica progressiva, constitui importante diagnóstico diferencial com a tuberculose pulmonar (Stevens 1995; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

#### 2.1.5.3. Coccidioomicose disseminada

Aproximadamente 0,2% dos pacientes com a forma pulmonar primária evoluem com disseminação das lesões, predominantemente para a pele, sistema nervoso central e sistema ósteo-articular. A presença de linfadenomegalias mediastinais ou paratraqueais são indicativas de disseminação. A forma disseminada geralmente evolui de maneira aguda, atingindo vários órgãos ou sistemas, sendo rapidamente fatal quando não diagnosticada e tratada a tempo. Porém, pode evoluir de forma protraída, disseminando-se para vários órgãos, com períodos de remissão e recrudescência, independente de tratamento antifúngico. As lesões de disseminação mais freqüente são verificadas no sistema nervoso central (SNC), pele, ossos, articulações e aparelho gênito-urinário (Stevens 1995; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

Lesões cutâneas são a localização extra-pulmonar mais comum, com predileção pela face, apresentando-se geralmente papulosas ou verrucosas, mas também podem aparecer formas em placa, abscessos superficiais, pústulas e lesões granulomatosas. Um mesmo paciente pode apresentar uma ou várias lesões, de aspecto muito variado, com ou sem acometimento de outros órgãos. Ossos e articulações são sítios freqüentemente atingidos. A osteomielite é mais comum em vértebras, tíbia, crânio, metacarpos e metatarsos, fêmur e

costelas. Uma característica marcante é o aspecto pouco inflamatório, apresentando-se como abscesso frio com tendência a drenar pus através de trajeto fistuloso. Radiologicamente aparecem lesões líticas nos ossos grandes e pequenos, onde às vezes as lesões têm aspecto irregular. Cerca de 20% das formas disseminadas têm acometimento articular, sendo monoarticular em cerca de 90% dos casos. Todas as articulações podem ser atingidas, mas é o joelho o local mais atingido, muitas vezes sem envolvimento ósseo. A micose atinge a sinóvia, com formação de exsudato, cujo exame micológico pode fornecer o diagnóstico correto.

As manifestações do SNC são a forma clínica mais letal da coccidioidomicose, geralmente de evolução subaguda, registrando cerca de 200 casos ao ano nos EUA. A forma mais comum de apresentação é a meningite granulomatosa crônica, envolvendo as estruturas da base do crânio. Abscessos cerebrais e cerebelares também podem estar presentes. As manifestações mais comuns são sintomas de irritação meníngea, hipertensão intracraniana e acometimento de pares cranianos ao lado de confusão mental. O líquido geralmente é claro, com pleocitose mononuclear, baixa de glicose e elevação de proteínas. Cerca de 70% destes pacientes apresentam eosinofilia no líquido. Hidrocefalia é complicação comum. A tomografia computadorizada de crânio, com aparelho de alta resolução, está indicada para diagnosticar e acompanhar os danos teciduais e de hidrocefalia.

A coccidioidomicose pode atingir qualquer órgão ou sistema, como linfonodos (principalmente cervicais e supra-claviculares), laringe, olhos, tireóide, peritônio e trato gênito-urinário, onde pode acometer rins, próstata e útero (Stevens 1995; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

#### 2.1.6. DIAGNÓSTICO

As manifestações pulmonares da coccidioidomicose têm sido pouco diagnosticadas; entre as dificuldades apontadas para o não diagnóstico destas manifestações por fungos, estão o desconhecimento por parte da equipe de saúde e a falta de apoio laboratorial para se obter a suspeição e a confirmação de um diagnóstico micológico.

### 2.1.6.1. Diagnóstico Clínico

Os dados de anamnese mais importantes para a suspeita de coccidioidomicose são: 1) ter estado ou residido em área endêmica e 2) ter exercido alguma atividade de risco em área endêmica. A maioria dos indivíduos infectados por *C. immitis* não apresenta manifestações clínicas ou tem manifestações leves sugestivas de infecção das vias aéreas superiores. Nestes casos, a coccidioidomicose só é revelada pelo teste cutâneo com coccidioidina positivo ou pelo achado casual de lesão residual com identificação do agente. Nos demais, os sintomas aparecem cerca de uma a três semanas após a exposição ao fungo, manifestando-se como infecção das vias aéreas inferiores, acompanhada de manifestações sistêmicas, com febre, astenia, anorexia, sudorese, dor torácica e tosse, inicialmente seca e posteriormente produtiva. Com frequência surgem manifestações de hipersensibilidade como artralgia, exantema máculo-papular, eritema multiforme e eritema nodoso. Menos de 1% dos indivíduos infectados evolui com manifestações extra-pulmonares progressivas, disseminadas. Os sítios mais freqüentemente acometidos são meninges, ossos, articulações e pele.

As manifestações pulmonares devem ser diferenciadas principalmente da tuberculose e outras micoses pulmonares. Na forma nodular isolada é importante a diferenciação com neoplasia pulmonar. A meningoencefalite deve ser diferenciada da tuberculose, valorizando-se dados epidemiológicos (residência ou passagem por área endêmica) além de características de outras micoses sistêmicas, sobretudo a criptococose e a PCM. As formas cutâneas podem ser confundidas com muitas doenças, principalmente tuberculose, outras micoses profundas, linfomas e neoplasias malignas (Stevens 1995; Pappagianis 1998; Galgiani 2000; Galgiani et al. 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

### 2.1.6.2. Diagnóstico Laboratorial

Exame Direto - deve ser feito de rotina em qualquer material suspeito: escarro, líquido céfalo-raquidiano (LCR), exsudado de lesões tegumentares, pus de abscesso, lavado brônquico, aspirado de lesões ósseas e de articulações, urina, aspirado de medula óssea e linfonodos, etc. A pesquisa é feita em preparados com solução de hidróxido de potássio (KOH) a 10% para demonstrar os elementos parasitários característicos de *C. immitis*. A visualização de esférulas imaturas permite um diagnóstico presuntivo, mas estes elementos podem ser confundidos com outros agentes fúngicos, principalmente o da PCM. Entretanto, o achado de esférulas maduras, repletas de endósporos, é patognomônico e definitivo para o

diagnóstico. Nos líquidos orgânicos o exame deve ser realizado no sedimento de material centrifugado até três horas após sua coleta. Além do exame a fresco com KOH, o material pode ser distendido em lâminas e corado pelo PAS e impregnação argêntea de Gomori-Grocott (Stevens 1995; Pappagianis 1998; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

Cultura - devido à virulência dos agentes (*C. immitis* e *C. posadasii*), e ao elevado risco de contaminação em laboratório, sabendo-se da possibilidade diagnóstica de coccidioidomicose, os cultivos devem ser evitados. No entanto, uma vez realizados, sua manipulação deve ser feita em cabine de segurança biológica da classe II B2 (Stevens 1995; Chiller et al 2003)). Estes agentes crescem bem em praticamente todos os meios rotineiramente empregados em micologia. Os materiais clínicos suspeitos cultivados em meio de ágar Sabouraud com cloranfenicol, com ou sem actidiona, são incubados à temperatura ambiente (entre 25 a 30°C). O crescimento do fungo ocorre em uma a duas semanas, mas já é possível evidenciá-lo a partir do quinto dia. O aspecto micromorfológico da fase filamentosa, com hifas hialinas septadas e ramificadas produzindo artroconídios de parede celular espessa intercalados por células vazias, disjuntoras, é apenas sugestivo, sendo comum a muitos outros fungos saprófitas pertencentes a *Malbranchea* sp. Para a confirmação da etiologia utiliza-se a inoculação da fase filamentosa em camundongos, por via intraperitoneal; quatro semanas depois os animais são sacrificados e examinados micológica e histologicamente quanto à presença das esférulas características em seus tecidos, principalmente em baço, fígado e pulmões. Outras técnicas utilizadas para a confirmação destes agentes não estão disponíveis na rotina laboratorial e incluem: 1) Teste de exo-antígenos; 2) Técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) para investigar seqüência específica no ácido desoxiribonucleico (DNA) do isolado suspeito (antígeno csa) (Stevens 1995; Pappagianis 1998; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

Histopatológico - realizado de material obtido por biópsia de lesão tegumentar, pulmonar, ósteo-articular, cerebral ou de outros materiais suspeitos e em necrópsia. *C. immitis* e *C. posadasii* coram muito bem pelas técnicas clássicas de HE, impregnação argêntea de Gomori-Grocott (prata metenamina) e PAS (Stevens 1995; Pappagianis 1998; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

Imunológico - são descritas três reações principais para detecção de anticorpos: precipitação em tubo, fixação do complemento e ID. A primeira evidencia anticorpos precipitantes do tipo imunoglobulina M (IgM), que surgem precocemente nas formas agudas

primárias, onde cerca de 75% têm reação positiva. A reação de fixação do complemento detecta anticorpos mais tardios do tipo imunoglobulina G (IgG), nas formas progressivas e disseminadas, cujos títulos geralmente correlacionam-se com a gravidade do caso. A ID é o teste mais empregado na rotina diagnóstica e tem a mesma finalidade da fixação do complemento. Nas formas meníngeas recomenda-se também realizar estas reações com o líquido, tanto para diagnóstico quanto para seguimento do tratamento. Sorologias pareadas com títulos crescentes são indicativas do diagnóstico. Na rotina laboratorial, geralmente é utilizado um kit comercial disponível para reação de ID para *C. immitis*, cuja sensibilidade varia de 70 a 90%, de acordo com o perfil dos pacientes, a especificidade é praticamente absoluta (Stevens 1995; Pappagianis 1998; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

Teste Cutâneo - para detectar hipersensibilidade retardada é altamente específico e bastante sensível. Um teste positivo indica infecção recente ou passada e não garante a etiologia de uma manifestação em investigação, razão pela qual seu uso está restrito à determinação da prevalência da micose em áreas endêmicas (Pappagianis 1998; Lacaz et al. 2002).

Técnicas para a detecção de antígenos e seqüências específicas de DNA já foram desenvolvidas, em várias metodologias, mas ainda não estão disponíveis na prática.

Inoculação em Animal - método pouco utilizado na prática clínica, somente realizado em situações especiais, desde que haja facilidades para a sua execução. O animal de escolha é o camundongo, inoculando-se uma suspensão do material suspeito por via intraperitoneal. O animal será sacrificado após quatro semanas e examinado o seu baço, fígado e pulmões.

Outros Exames - os exames inespecíficos que são úteis para a avaliação do paciente incluem: 1) Exames radiológicos e tomográficos dos sítios acometidos; 2) LCR - nas formas neurológicas, o líquido geralmente tem aspecto claro a ligeiramente turvo, com pleocitose mononuclear moderada (200 a 500 células/ml), com aumento de proteínas e glicose baixa, esporadicamente, apresenta eosinofilia; 3) Hemograma completo, plaquetometria, transaminases, uréia e creatinina, para o controle dos efeitos colaterais dos medicamentos usados na terapêutica, além do exame de urina. O eletrocardiograma deve ser realizado semanalmente na vigência do uso da anfotericina B.

## 2.2. PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A PCM é a micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*). A infecção pulmonar primária ocorre geralmente nas duas primeiras décadas de vida, sendo usualmente regressiva espontaneamente nos hospedeiros imunocompetentes. Uma reativação de lesão primária latente pode ocorrer em adultos, manifestando-se como doença crônica e progressiva, principalmente nos pulmões e tegumentos, podendo atingir qualquer órgão ou sistema.

### 2.2.1. HISTÓRICO

É a micose sistêmica mais frequentemente diagnosticada na América Latina. É também conhecida com as denominações de: Micose de Lutz; Doença de Lutz-Splendore-Almeida; Blastomicose Sul-Americana; Blastomicose Brasileira e Granuloma Paracoccidioide.

A PCM ocorre somente na América Latina, incidindo desde o México (20° N) até a Argentina (35° S). Entre estas latitudes a doença não foi descrita em Belize, Nicarágua, Guiana, Suriname, Guiana Francesa e Chile. Recentemente foram registrados casos autóctones em Trindade, Granada e Guadalupe. O grau de endemicidade de uma área varia de região para região. No Brasil a micose é mais prevalente no Sul, Sudeste, e Centro-Oeste. Algumas dezenas de casos foram diagnosticados fora da América Latina, sempre em pacientes que viveram ou viajaram pela região. Longos períodos de latência de até 30 anos foram registrados. Deve-se ao médico brasileiro Adolfo Lutz, em 1908, a primeira descrição da doença. Lutz observou nas lesões a presença de um fungo filamentosos, criando o termo “hifoblastomicose” para as infecções causadas por fungos dimórficos; porém, não deu nome ao agente recém descoberto. O primeiro relato era de um paciente espanhol de 40 anos, residente no Brasil, com a forma crônica da micose. Ao primeiro exame, o mesmo apresentava uma lesão ulcerada no assoalho da boca, associada a adenopatia submandibular. A morfologia e os aspectos clínicos da doença foram estudados de forma minuciosa por Splendore, em 1912, que criou a denominação *Zymonema brasiliensis* para o microorganismo. Coube a Almeida, em 1930, após detalhado estudo comparativo de culturas de *C. immitis* e de *P. brasiliensis*, posicionar o agente descrito por Lutz em um novo gênero por ele criado, mantendo a espécie descrita por Splendore, sendo usado até nossos dias o nome *P. brasiliensis* (Ajello 1971).

### 2.2.2. AGENTE ETIOLÓGICO

Nos tecidos o *P. brasiliensis* apresenta-se como elementos esféricos de 2 a 30µm de diâmetro, com espessa parede celular birrefringente, que confere aspecto de duplo contorno à microscopia. Estes elementos leveduriformes geram um ou mais brotos que se ligam à célula-mãe por uma estreita ponte citoplasmática. Geralmente são formados um a doze brotos de tamanho e contornos uniformes ou variáveis, mas às vezes células grandes, de 20µm ou mais, completamente recobertas por numerosos brotos muito menores que a célula-mãe, de 1 a 2µm de diâmetro e todos do mesmo tamanho. Este último aspecto é muito peculiar, conhecido como roda de leme, sendo o *P. brasiliensis* o único fungo patogênico que se apresenta desse modo em parasitismo. Em cultivos a 35°C, *P. brasiliensis* cresce lentamente produzindo, em cinco a dez dias, uma colônia esbranquiçada glabra, sulcada e dobrada, configurando aspecto cerebriforme. No meio de Saboraud o micélio é composto de hifas hialinas, septadas e ramificadas, raramente produzindo conídios, geralmente clamidoconídios.

### 2.2.3. ECOEPIDEMIOLOGIA

Na natureza, *P. brasiliensis* apresenta-se como estruturas filamentosas contendo propágulos infectantes chamados conídios. Inalados, os propágulos dão origem a forma leveduriforme do fungo que constituirão sua forma parasitária nos tecidos do hospedeiro. Até recentemente só humanos eram tidos como hospedeiros naturalmente infectados por este fungo. Atualmente, alguns animais foram encontrados como portadores da infecção, dentre eles o tatu.

*Paracoccidioides brasiliensis* tem o seu ciclo vital fora do organismo humano. A micose é adquirida obrigatoriamente através do contato com os propágulos (conídios) produzidos saprofiticamente em seu habitat natural. O conceito de reservárea (Borelli 1964) indica as áreas onde o fungo vive na natureza, nas quais os pacientes adquirem a infecção. Estudos mostram que as reserváreas mais bem definidas são regiões com florestas tropicais ou subtropicais, com abundantes cursos d'água, temperatura média entre 10 e 28°C, precipitação pluviométrica anual entre 500 e 2500mm e com sólidos ácidos (Restrepo-Moreno 1994; Wanke & Londero 1994) O fungo já foi isolado de amostras do solo de algumas áreas endêmicas (Albornoz 1971; Silva-Vergara et al. 1998; Lacaz 2002). Lutz observou nas lesões a presença de um fungo leveduriforme com brotamentos múltiplos e isolou, em temperatura



ambiente, um fungo filamentoso (Lutz 1908; Machado Filho et al. 1960; Lacaz, Porto & Martins 2002; Londero & Wanke 1988; Severo 1991; Fava Netto 1976).

O aumento da urbanização e a melhoria do diagnóstico explicam em parte, alterações na frequência, nas características demográficas da população atingida e na distribuição geográfica da PCM. Fatores ambientais decorrentes da abertura de novas fronteiras agrícolas, com a derrubada de florestas, sobretudo nas regiões Centro-Oeste e Norte, atingindo a Amazônia, contribuíram para a mudança do atual panorama da micose.

O estado do Piauí não é considerado área endêmica de PCM, não havia registro de caso autóctone da doença, até a implementação desse estudo ora em discussão, quando tivemos a oportunidade de fazê-lo. Talvez as características de semi-árido nordestino não favoreçam ao crescimento do fungo no estado; curiosamente, o vizinho estado do Maranhão, situado à oeste na região de transição Amazônica, é área endêmica (Veras 1995).

#### 2.2.4. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.

Os dados disponíveis sobre a incidência, prevalência, morbidade e mortalidade são fragmentários, posto não ser essa micose doença de notificação compulsória. A incidência anual da doença em áreas endêmicas foi estimada entre 1 a 3 casos novos por 100.000 habitantes. Casos registrados em estatísticas de diversos serviços mostram uma incidência anual que pode alcançar 139,6 casos por ano (Wanke & Londero 1994; 1998, Lacaz et al. 2002).

Vários inquéritos epidemiológicos com testes cutâneos com a paracoccidioidina realizados no Brasil, na Colômbia e na Venezuela mostraram que: 1) existem áreas dispersas com elevada endemicidade nas quais a prevalência da infecção pelo *P. brasiliensis* chega a mais de 50% da população; 2) nas áreas endêmicas os indivíduos começam a se infectar antes dos 10 anos, alcançando o máximo dos 15 aos 19 anos de idade; 3) pode-se estimar que 10% da população do Brasil, Colômbia e Venezuela encontra-se infectada. Conseqüentemente, 18 milhões de brasileiros já tiveram sua infecção pelo *P. brasiliensis*, dados estimados para início de 2006. A PCM é apontada como a oitava causa de mortalidade por doença infecciosa crônica. Apresenta uma mortalidade entre as doenças infecciosas e parasitárias maior que a causada por leishmaniose e a mais alta entre as micoses sistêmicas. Dados do Ministério da Saúde atestam que 3181 casos de óbitos por PCM foram registrados no Brasil entre 1980 e

1995, resultando em uma taxa de mortalidade de 1.45 casos por milhão de habitantes (Shikanai-Yasuda et al. 2006).

#### 2.2.5. FORMAS CLÍNICAS

A grande complexidade da interação hospedeiro-parasita leva a quadros histopatológicos extremamente polimórficos, com grande variedade de reações inflamatórias, que redundam em manifestações clínicas igualmente polimórficas. A micose geralmente é de início insidioso e evolução lenta, cursando com períodos de melhora e recidivas, nas quais as manifestações clínicas podem ser variáveis, na dependência de flutuações dos mecanismos de defesa do hospedeiro, alterações da virulência do fungo e de fatores ambientais. Quando um paciente é classificado numa determinada forma clínica, deve ser considerado que o mesmo se encontra numa fase evolutiva de uma enfermidade dinâmica e polimórfica. De acordo com a sua patogenia, a PCM pode ser classificada como segue, segundo Londero (1988) e o Consenso em PCM (Shikanay-Yasuda et al 2006):

##### 2.2.5.1. Formas Regressivas

Infecção assintomática - evidenciada através de provas cutâneas à paracoccidioidina e de reações sorológicas positivas. A existência desta forma clínica é demonstrada pelo encontro de pacientes sadios, porém com sorologia positiva e pelo achado de lesões residuais em biópsias ou necropsias, contendo o *P. brasiliensis*. Inquéritos com paracoccidioidina em áreas de alta endemicidade demonstram que até 50 a 80% da população teve contato com o fungo.

Paracoccidioidomicose Pulmonar Primária – esta forma raramente é diagnosticada . O caso diagnosticado por Ramos et al. 1981, apresentava infiltrações pulmonares bilaterais e adenomegalias hilares, acompanhadas de manifestações respiratórias inespecíficas.

##### 2.2.5.2. Formas Progressivas

Paracoccidioidomicose Pulmonar Aguda/Sub-Aguda (Tipo Juvenil) – é responsável por 3 a 5% dos casos, manifestando-se predominantemente em crianças e adolescentes. Apresenta distribuição semelhante em crianças de ambos os sexos e pode evoluir para uma forma progressiva e grave. Londero (1988) relatou um caso de pneumonia aguda com extensas

consolidações em ambos os pulmões e derrame pleural bilateral. Este paciente de 14 anos faleceu em menos de um mês de doença, pouco depois do *P. brasiliensis* ter sido evidenciado no escarro e pus de empiema pleural.

Paracoccidioidomicose Disseminada Subaguda ou Aguda (Tipo Infanto-Juvenil). Esta forma clínica caracteriza-se por uma evolução mais rápida, onde o paciente procura o serviço médico entre 4 e 12 semanas de instalação da doença. Ocorre em pacientes com alguma deficiência imunológica. Admite-se que essa forma clínica seja seqüência de primo-infecção. A doença tem evolução aguda ou subaguda e resulta do envolvimento de múltiplos órgãos e do sistema retículo endotelial. Em ordem de freqüência destaca-se a presença de linfadenomegalias, manifestações digestivas, hepatomegalia, envolvimento ósteo-articular e lesões cutâneas.

Forma Crônica (Tipo Adulto) - Esta forma clínica abrange mais de 90% dos pacientes, apresenta-se principalmente em adultos entre 30 e 60 anos, predominantemente, do sexo masculino. A doença progride lentamente, podendo levar anos até que seja diagnosticada. As manifestações pulmonares estão presentes em 90% dos pacientes. O pulmão está comprometido como único órgão afetado em 25% dos casos (apresentação unifocal). Geralmente a doença envolve mais de um órgão simultaneamente (apresentação multifocal) sendo os pulmões, mucosas e pele os sítios mais acometidos na infecção.

Paracoccidioidomicose Pulmonar Crônica (Tipo Adulto) - As lesões se restringem ao pulmão e resultam da reativação endógena ou de ré-infecção exógena. Esta forma clínica transcorre como infecção crônica, diagnosticada após meses de evolução. Nos aspectos clínico e radiológico assemelha-se à tuberculose pulmonar. Imagens radiológicas sugestivas de PCM são: bilateralidade, simetria, localização preferencial em terços médios e bases, sendo incomuns envolvimento dos ápices e adenomegalias importantes. As manifestações pulmonares estão presentes em 90% dos pacientes. A PCM pulmonar crônica pode estar associada a outras infecções pulmonares, especialmente a tuberculose pulmonar, cuja incidência varia de região a região. Há registros de associação entre tuberculose e PCM variando entre 5 e 13%.

O diagnóstico clínico presuntivo deve considerar que as lesões pulmonares simulam e às vezes estão associadas à tuberculose. Devemos incluir sempre a possibilidade de PCM no

diagnóstico diferencial de pacientes tratados para tuberculose e que não respondam ao tratamento, segundo considerações de Cruz, Wanke & Castro 1987 e Gonçalves et al., 1984.

#### 2.2.6. DIAGNÓSTICO

Já foram publicadas diversas classificações das formas clínicas da PCM. Todas baseiam-se em diferentes critérios, tais como história natural da doença, sinais clínicos, topografia das lesões, gravidade da doença e resultados de exames laboratoriais e de imagens.

##### 2.2.6.1. Diagnóstico Clínico

Para fins de notificação padronizada o Consenso em PCM (2006) sugere as seguintes definições:

Caso suspeito - paciente com uma ou mais das seguintes manifestações, durante pelo menos quatro semanas, excluída a tuberculose e outras doenças que cursam com quadro semelhantes: a) tosse com ou sem expectoração e dispnéia; b) sialorréia, odinofagia, rouquidão; c) lesão ulcerada na mucosa nasal ou oral; d) lesões cutâneas (úlceras, vegetações, nódulos, placas, etc.); e) adenomegalia cervical ou generalizada, com ou sem supuração e fistulização; f) criança ou adulto jovem com hepatoesplenomegalia e/ou massa abdominal.

Caso provável - paciente com manifestações clínicas compatíveis com PCM e títulos de anticorpos séricos anti-*P. brasiliensis* realizados preferencialmente por imunodifusão quantitativa. Caso confirmado - paciente com manifestações clínicas compatíveis com PCM em cuja secreção, fluido corporal ou material de lesão foi observada a presença de *P. brasiliensis*, por exame micológico direto, cultura ou exame histopatológico.

##### 2.2.6.2. Diagnóstico Laboratorial

Micológico - O padrão ouro para o diagnóstico de PCM é o encontro de elementos fúngicos característicos de *P. brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e /ou fragmentos de biópsia de órgãos supostamente acometidos.

Sorológico - As provas sorológicas específicas têm importância no auxílio diagnóstico, bem como para permitir avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento específico. Atualmente são disponíveis os métodos de ID, contra-imunoeletroforese, imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático (ELISA) e imunoblot (IB). A utilização e padronização de técnicas e antígenos adequados apresentam sensibilidade de 85 a 100%. O título de anticorpos específicos anti- *P. brasiliensis* tem correlação com a gravidade das formas clínicas, sendo mais elevados na forma aguda e subaguda da doença. Considerando-se a maior simplicidade do teste, a não necessidade de equipamentos de alto custo e a sensibilidade > 80% e a especificidade > 90%, além da experiência acumulada nas últimas décadas, a reação de ID situa-se como principal método de diagnóstico sorológico da PCM. Recomenda-se para a ID ou qualquer outro teste utilizado no diagnóstico sorológico 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.

### **2.3. ASPERGILOSE**

A aspergilose designa diversos acometimentos por fungos termotolerantes pertencentes ao gênero *Aspergillus*, que se apresentam em parasitismo como hifas hialinas septadas e ramificadas dicotomicamente em ângulo de 45°.

#### **2.3.1. HISTÓRICO**

A aspergilose foi uma das primeiras infecções fúngicas reconhecidas. O termo *Aspergillus* foi proposto pelo botânico florentino Micheli em 1792. Em 1809, Link identificou vários tipos distintos de *Aspergillus*, isolando-os a partir de vegetação em deterioração, entre eles o *A. flavus*, *A. glaucus*, *A. candidus*. A primeira descrição de infecção humana foi feita por Sluyter em 1847. O termo aspergilose foi empregado pela primeira vez em 1850, por Fresenius ao descrever uma infecção em pássaros da qual isolou um fungo que denominou de *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*).

#### **2.3.2. AGENTE ETIOLÓGICO**

A aspergilose designa diversos acometimentos por fungos termotolerantes pertencentes ao gênero *Aspergillus*, que se apresentam em parasitismo como hifas hialinas septadas e

ramificadas dicotomicamente em ângulo de 45°. Apesar de 900 espécies serem conhecidas, os principais causadores de doença humana são espécies pertencentes aos grupos de *A. fumigatus*, *A. flavus* e *A. niger*.

### 2.3.3. ECOEPIDEMIOLOGIA

Os *Aspergillus* são de distribuição universal. Seus conídios são encontrados em toda parte, no solo, madeiras, especialmente em matéria orgânica em decomposição. Estes conídios se dispersam pelo ar, sendo contaminantes comuns de laboratórios. Espécies termotolerantes, potencialmente patogênicas, foram isoladas de aparelho de aeração e de nebulização em hospitais e têm sido responsabilizadas por surtos de aspergilose invasiva. Grupos de risco especiais devem ser considerados, como os pacientes com fibrose cística, dos quais, cerca de um terço, apresentam anticorpos precipitantes e antígeno aspergilar.

### 2.3.4. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A freqüência e importância dessa infecção é marcante nos países desenvolvidos, relacionada principalmente ao aumento do número de pacientes imunocomprometidos, obtida com a melhora da sobrevivência na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS/SIDA) e nas doenças neoplásicas, resultantes da introdução de terapia adjuvante e do uso de novas drogas quimioterápicas (Stevens DA et al. 2000). A prevalência de aspergilose broncopulmonar alérgica em pacientes com fibrose cística é de cerca de 10% a 15%. Em todos os pacientes portadores de lesões pulmonares residuais, é freqüente a colonização aspergilar (Severo 1991, Munk et al. 1993).

### 2.3.5. FORMAS CLÍNICAS

Na aspergilose há várias formas clínicas:

#### 2.3.5.1. Aspergilose Alérgica

O agente mais comum é o *A. fumigatus*. A inalação de conídios aspergiliares por indivíduos atópicos pode causar uma crise de asma, desencadeada por uma reação do tipo I; um quadro mais complexo de aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA), é desencadeada por reações do tipo I e III e provavelmente IV da classificação de Gell e Coombs. As crises

de broncoespasmo são desencadeadas pela inalação de conídios. O quadro clínico é semelhante ao desencadeado por outros alérgenos manifestando-se por tosse, dispnéia, sibilos, calafrios, mal-estar, dores generalizadas; a febre é rara. Observa-se eosinofilia no hemograma e escarro. Ocasionalmente o fungo pode crescer e germinar na luz dos brônquios sob a forma de hifas. Algumas vezes podem vir acompanhados de infiltrados pulmonares fugazes evidenciados radiologicamente.

#### 2.3.5.2. Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

Esta síndrome é predominantemente associada ao *A. fumigatus*. Parece ser desencadeada por reação de hipersensibilidade à presença do fungo nas vias brônquicas. A reação do tipo I mediada por IgE parece ser a principal responsável pelo quadro de broncoespasmo. A reação do tipo III parece ser a responsável pela inflamação brônquica e peribrônquica, assim como por alguns dos infiltrados radiológicos encontrados. Clinicamente manifesta-se por obstrução brônquica, expectoração espessa, às vezes formando tampões com moldes brônquicos no seu interior, febre, mal-estar e hemoptise. Radiologicamente se observa infiltrado pulmonar migratório devido às atelectasias subsegmentares secundárias à obstrução brônquica. Ocorre a formação de bronquiectasias proximais evidenciáveis à tomografia computadorizada (TC) (Albelda & Talbot 1988). Há fortes evidências da melhora do quadro com o uso de corticosteróides, nos casos de aumento do nível sérico de IgE, aparecimento de novos ou agravamento dos infiltrados ao radiograma torácico (RX) e na depreciação espirométrica.

#### 2.3.5.3. Colonização Intracavitária

Os *Aspergillus* podem colonizar cavidades pulmonares ou ectasias brônquicas, resultantes de processos patológicos diversos como tuberculose, fibrose cística, pneumonia, bolha de enfisema, sarcoidose. Mais de 90% dos casos são causados por *A. fumigatus*. Sorologia positiva com duas ou mais reações positivas de ID confirmam o diagnóstico. O modo definitivo é conseguido pelo exame de massa intra-cavitária, onde podem ser visualizados os elementos característicos de cada agente ou a identificação pelo cultivo (Giron et al. 1993; Kyung et al. 1993; Stevens DA et al. 2000). O diagnóstico de aspergiloma é usualmente feito clinicamente sem biópsia pulmonar, portanto as características radiológicas são de grande importância em fazer o diagnóstico presuntivo. Ao estudo radiológico o aspergiloma pulmonar mostra-se como uma massa sólida arredondada, algumas vezes móvel,

de densidade aquosa, dentro de uma cavidade esférica ou ovóide, separada da parede da cavidade por um espaço aéreo de tamanho e forma variáveis, se periférico o espessamento pleural é característico. O diagnóstico de aspergiloma é feito quando as características acima são encontradas em pacientes com sorologia positiva (Stevens DA et al. 2000). Hemoptise é um sintoma comum de aspergiloma e pode resultar em asfixia , sendo causa de morte em 26% dos pacientes com aspergiloma (Aslam et al. 1977).

#### 2.3.5.4. Aspergilose Invasiva

Ocorre esporadicamente em hospedeiros imunodeprimidos e usualmente é adquirida no hospital em indivíduos com neoplasias hematológicas e transplantes de órgãos. O quadro clínico geralmente é agudo, sugerindo pneumonia bacteriana, com lesões pulmonares de aspecto pneumônico ou miliar. Clinicamente os sinais e sintomas são de infarto ou de abscesso pulmonar, mais raramente o quadro sugere tuberculose pulmonar de evolução mais arrastada. Clinicamente trata-se de um paciente imunodeprimido, geralmente neutropênico, com pneumonia que não responde a antibioticoterapia. Nos casos de evolução subaguda ou crônica, a expectoração geralmente é purulenta e positiva para *Aspergillus*; a sorologia mostra ID e ELISA positivas e o RX sugere tuberculose com a presença de espessamento pleural (Munk 1993; Rubstein & Negroni 1981; Kyung et al. 1993).

#### 2.3.6. DIAGNÓSTICO

No Brasil, embora não se tenham dados sistematizados nem se disponham de facilidades diagnósticas, algumas publicações apontam para a importância do problema. Grupos de risco especiais devem ser considerados, como, por exemplo, os pacientes com fibrose cística dos quais cerca de um terço apresenta anticorpos precipitantes e cerca de metade apresenta o teste cutâneo positivo frente a antígeno aspergilar.

##### 2.3.6.1. Diagnóstico Clínico

Dependendo do estado imunológico ou anatômico do hospedeiro, os *Aspergillus* podem comportar-se como agente sensibilizante (alergênico), colonizador ou invasor, causando, respectivamente, os quadros clínicos de aspergiloses alérgicas, colonização intracavitária aspergilar e aspergilose invasiva (item 2.3.5) (Wanke et al 1996).



### 2.3.6.2. Diagnóstico Laboratorial

A confirmação do diagnóstico de aspergilose deverá ser feita pelo isolamento ou visualização do fungo a partir de material clínico como: escarro, lavado brônquico ou em cortes histológicos de tecido pulmonar, em conjunto com dados clínicos do paciente (Sidrin & Moreira 1999).

A ABPA é uma doença de hipersensibilidade do pulmão quase sempre causada pelo *A. fumigatus*. Foi inicialmente descrita como uma doença caracterizada por episódios de sibilância, infiltrado pulmonar, eosinofilia sérica e no escarro, febre e esputo contendo grumos de cor marrom. Rosenberg et al. em 1977 propuseram 7 critérios de diagnóstico para ABPA: episódios de obstrução brônquica (asma), eosinofilia no sangue periférico, teste intradérmico positivo para antígeno de *Aspergillus*, anticorpos precipitantes a antígenos de *Aspergillus*, imunoglobulina sérica IgE elevada, infiltrado pulmonar (transitório ou fixo) e bronquiectasia central. O diagnóstico de ABPA é de alta sensibilidade se os primeiros 6 critérios estiverem presentes, na presença de todos tem-se o diagnóstico de certeza. Na aspergilose invasiva o diagnóstico requer ambos evidência histopatológica de ramificação em ângulo agudo, presença de hifas septadas não pigmentadas medindo de 2 a 4µm de largura e cultura mostrando espécies de *Aspergillus* de espécimes obtidos através de biópsias de órgãos envolvidos (ou aspiração de órgão sólido). As hifas septadas de *Aspergillus* são melhor detectadas pela prata methenamina (Gomori) e coloração pelo PAS. Espécies de *Aspergillus* recuperadas de culturas do trato respiratório (esputo e cultura nasal) são usualmente resultado de colonização no hospedeiro imunocomprometido. O lavado broncoalveolar processado como esfregaço, cultura, e/ou detecção do antígeno, tem excelente especificidade e bom valor preditivo positivo para aspergilose invasiva no paciente imunocomprometido. Os grupos de pacientes de alto risco são também frequentemente soronegativos. Nos EUA nenhum teste antigênico foi aprovado para uso corrente. O uso da PCR tem mostrado-se mais sensível do que a detecção de antígenos(Stevens et al 2000).

## 2.4. HISTOPLASMOSE

A histoplasmose é uma micose sistêmica de distribuição mundial causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (*H. capsulatum*). É bastante freqüente em muitas áreas geográficas, surpreende os especialistas por apresentar-se sob diferentes

modalidades clínicas, mimetizar outras doenças, apresentar-se sob a forma de grandes surtos epidêmicos e, principalmente, associar-se a quadros de imunossupressão (Wheat et al. 1991).

#### 2.4.1. HISTÓRICO

A primeira descrição coube ao patologista americano Samuel Taylor Darling no ano de 1905, trabalhando na construção do canal do Panamá. Ao fazer necropsia em um paciente falecido de doença disseminada com suspeita de Calazar, Darling identificou parasita intracelular, predominantemente em histiócitos no sistema reticuloendotelial, que denominou *H. capsulatum*, inicialmente confundindo-o com um protozoário (Londero & Ramos 1978; Wanke et al. 1996; Severo 1991). Em 1912, Henrique da Rocha Lima demonstrou que o parasita descoberto por Darling era na realidade um fungo. Christie & Peterson demonstraram formas subclínicas da micose, ao verificarem positividade ao teste cutâneo com histoplasmina, em indivíduos com calcificações pulmonares e negativos à prova tuberculínica. Palmer, em 1945, demonstrou que em áreas de alta endemicidade a histoplasmose é muito freqüente e quase sempre benigna, sendo adquirida por via inalatória. Em 1947 começaram a ser descritas as primeiras microepidemias de histoplasmose, permitindo a caracterização das formas clínicas resultantes da infecção primária e das reinfecções pelo fungo (Londero & Ramos 1976; Londero & Wanke 1988; Lacaz, Porto & Martins 2002).

#### 2.4.2. AGENTE ETIOLÓGICO

*Histoplasma capsulatum* é um fungo endêmico em certas áreas da América do Norte e Latina, embora casos tenham sido relatados na Europa e Ásia. Nos EUA, a maioria dos casos têm ocorrido na região de Ohio e no vale do Mississipi. O *H. capsulatum* é um fungo dimórfico, geofílico, que se apresenta em saprofitismo e nas culturas à temperatura ambiente sob a forma filamentosa, composta de hifas hialinas, microconídios e macroconídios tuberculados. Razões precisas para esse padrão de distribuição são desconhecidas, mas atribui-se ao clima moderado, umidade e características do solo.

#### 2.4.3. ECOEPIDEMIOLOGIA

Excrementos de pássaros e morcegos favorecem o crescimento do organismo no solo acelerando a esporulação. Isso explica em parte o crescimento da histoplasmose dentro dos assim chamados microfocos. Atividades relacionadas à remoção do solo em tais locais, estão

associadas a exposição ao *H. capsulatum*. Correntes de ar carregam esporos por quilômetros de distância expondo indivíduos que não estavam em contato com áreas contaminadas. O *H. capsulatum* tem distribuição focal no solo, sendo encontrado onde a acidez, umidade relativa elevada e temperatura entre 20 e 30°C favoreçam seu crescimento. Além do solo o fungo é encontrado em habitat de morcegos (cavernas, minas, ocos de árvores, construções velhas, forros ou porões de casas) e abrigos de aves (galinheiros, árvores de pernoite e outros abrigos) (Zancopé-Oliveira et al. 2005).

#### 2.4.4. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Numerosas microepidemias de histoplasmose aguda foram descritas, sempre relacionadas ao contato de um grupo de pessoas com locais contaminados pelo fungo (Pereira Rego et al. 1976; Wanke et al. 1996; Londero & Wanke 1988; Londero et al. 1987). A prevalência da infecção tem sido estimada pelo teste cutâneo da histoplasmina. O vale do Mississipi no continente americano, apresenta índices de 80 a 90% de positividade. No Brasil esses índices atingem: 15,9% na região sul, 63,1% nas regiões sudeste e centro-oeste, 29,2% no nordeste e 50,1% na região norte.

#### 2.4.5. FORMAS CLÍNICAS

A histoplasmose é adquirida por via inalatória. Os microconídios infectantes chegam aos alvéolos, onde são fagocitados, iniciando o processo de multiplicação dentro dos macrófagos. A disseminação do pulmão para outros tecidos provavelmente ocorre em todos os indivíduos, durante as primeiras duas semanas de infecção, antes da imunidade específica se desenvolver. Nesta fase ocorrem a este foco macrófagos e polimorfonucleares que determinam pneumonite focal. Ao vencerem esta barreira os elementos fúngicos, por via linfática, alcançam os linfonodos regionais (hilares e mediastínicos), onde produzem novo foco inflamatório constituindo o complexo pulmonar primário semelhante ao da tuberculose.

A severidade da doença depende da intensidade da exposição e da imunidade hospedeiro. Exposição maciça pode causar severa infecção pulmonar difusa. A disseminação hematogênica do pulmão para outros tecidos provavelmente ocorre em todos os indivíduos, durante as primeiras duas semanas antes da imunidade específica ter desenvolvido-se. Essa disseminação, na maioria dos casos, conduz ao desenvolvimento de granulomas calcificados

no fígado e/ou baço. A disseminação progressiva ocorre primariamente naqueles com desordem imunossupressora ou nos extremos etários da vida.

São descritas as principais formas clínicas de histoplasmoze:

#### 2.4.5.1. Infecção Assintomática (subclínica)

Acomete hospedeiros normais em áreas endêmicas onde cerca de 95% das infecções primárias ou de reinfecção não são reconhecidas. Infecção assintomática ou doença pulmonar discreta segue-se a exposição de baixa intensidade em indivíduos saudáveis.

#### 2.4.5.2. Histoplasmoze Aguda

O período de incubação varia de três a sete dias nas reinfecções e de 10 a 18 dias na primoinfecção. Febre alta, cefaléia, mialgia e astenia sempre estão presentes, geralmente acompanhadas de tosse seca, opressão retroesternal, dispnéia e dor pleurítica ocasional. Radiologicamente esta forma apresenta-se como pneumonite em meio a infiltrado intersticial difuso. Adenomegalia hilar é achado freqüente. Straub & Schwarz em 1955, descreveram completamente o complexo primário da micose. Estas lesões podem evoluir para calcificações após meses ou anos; a conversão sorológica ocorre após três a quatro semanas da infecção primária (Wanke et al. 1996; Severo 1991; Londero & Wanke 1988; Goodwin et al. 1980).

#### 2.4.5.3. Histoplasmoze Disseminada

Definida pela presença de foco extrapulmonar e extra ganglionar mediastínico de curso progressivo. Dois tipos podem ser identificados conforme tenham ou não deficiência imunológica definida. O primeiro caracteriza a histoplasmoze oportunística e o último apresenta micose disseminada de evolução aguda, subaguda ou crônica, quadros mais relacionados à idade do paciente. O quadro agudo deve ser suspeitado na presença de história de exposição a ambiente contaminado e evidências de alterações radiológicas sugestivas. A histoplasmoze disseminada aguda pode ser a continuação de uma infecção primária, ao passo que as formas disseminadas subaguda e crônica e a histoplasmoze oportunística, devem ser consideradas nos pacientes residentes em áreas endêmicas que apresentam doença febril de etiologia desconhecida.

#### 2.4.5.4. Histoplasmose Pulmonar Crônica

A forma pulmonar crônica deve ser lembrada em todo paciente adulto com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), que apresente infecção respiratória recidivante, alterações radiológicas pulmonares similares às da tuberculose pulmonar crônica e baciloscopias e cultura do escarro negativas para Baar.

#### 2.4.5.5. Histoplasmose mediastínica (Granulomatose e Fibrose mediastínica)

São manifestações que resultam de reação inflamatória e/ou fibroblástica anormal do hospedeiro. Na granulomatose mediastínica os linfonodos dos hilos podem apresentar reação inflamatória anormalmente intensa, que pode levar à necrose do tipo caseosa, com aumento progressivo de tamanho, que por sua vez pode ocasionar compressão de estruturas mediastinais. Na fibrose mediastínica ocorre progressivo depósito de bandas de colágeno, anárquico e confluyente, tendendo à fusão com outros linfonodos vizinhos igualmente atingidos, formando massas mediastinais com progressiva fibrose, processo conhecido como **mediastinite fibrosante**, que igualmente pode ocasionar compressão da veia cava superior, artérias pulmonares e brônquios. Estes processos são de difícil diagnóstico e tratamento, têm evolução errática, mas podem evoluir para cura com fibrose e calcificação. Raras vezes pode surgir drenagem por fístula para estruturas como esôfago e brônquios, constituindo a **broncolitíase**, resultado da erosão da parede brônquica por linfonodos que drenam para o interior da luz brônquica massa necrótica contendo concreções de cálcio.

#### 2.4.6. DIAGNÓSTICO

A histoplasmose apresenta amplo espectro clínico, desde formas leves interpretadas como quadros gripais até formas graves disseminadas. A gravidade e o grau de disseminação da micose dependem das condições do hospedeiro e do tamanho do inóculo infectante. Embora excelentes métodos laboratoriais estejam disponíveis, o diagnóstico de histoplasmose é retardado ou deixa de ser feito em razão da mesma não ser considerada como possibilidade diagnóstica.

##### 2.4.6.1. Diagnóstico Clínico

Os médicos necessitam conhecer as síndromes clínicas e os dados epidemiológicos relativos à doença, tais como exercer atividades em áreas contaminadas por fezes de morcegos e pássaros. A histoplasmose apresenta um amplo espectro clínico, variando desde formas leves, interpretadas como quadros gripais, até formas graves disseminadas, dependendo das condições do hospedeiro e da situação epidemiológica que propiciou o contato com o fungo (item 2.4.5).

#### 2.4.6.2. Diagnóstico Laboratorial

Os métodos diagnósticos mais usados são: testes sorológicos incluindo testes para anticorpos e antígenos, cultura e estudo histopatológico através de coloração para fungos de tecidos ou fluídos corpóreos.

Exame microscópico direto - É realizado em preparações de esfregaços fixados e corados ao Giemsa, Wright ou Grocott, que permitem visualizar os minúsculos elementos fúngicos leveduriformes unibrotantes sugestivos, principalmente dentro de histiócitos. Em preparações a fresco com potassa (KOH 10%) *H. capsulatum* não é visualizável. Pela apresentação da lesão, esta pode ser sugestiva tanto para PCM quanto para histoplasmose, recomendando-se como boa rotina laboratorial o exame direto a fresco e corado.

Cultura - É o procedimento diagnóstico de melhor rendimento, pelo isolamento em cultivo, comprobatório da infecção por *H. capsulatum*, porém com algumas limitações como: cultura negativa em pacientes com forma discreta da doença; crescimento lento do fungo, requerendo até quatro semanas; procedimentos invasivos podem ser necessários para obter-se espécime para cultura.

Testes Sorológicos - para a detecção de anticorpos; são a base do diagnóstico em pacientes com infecção moderada. Anticorpos anti-histoplasma podem ser detectados no soro de 90% de pacientes com histoplasmose. Um período de duas a seis semanas depois da exposição é requerido para a produção de anticorpos, reduzindo seu valor em pacientes com histoplasmose aguda. A produção de anticorpos pode também estar diminuída nos pacientes que estão imunocomprometidos. Por requererem um mês para positivarem após uma exposição inicial, reduzem o seu uso em pacientes com histoplasmose pulmonar aguda que se segue à exposição de um grande inóculo. Em tais pacientes, o diagnóstico deve ser estabelecido pela detecção de antígeno ou biópsia (Wheat LJ 2003). Os testes sorológicos padronizados para histoplasmose são a ID e o teste de fixação do complemento. O teste de ID

identifica as bandas de precipitação H e M para o *H. capsulatum*. A banda M pode ser detectada em 75% de pacientes com histoplasmose aguda e na quase totalidade dos pacientes com infecção pulmonar crônica. Menos de 20% dos pacientes demonstram banda H.

Histopatológico - a histopatologia de tecidos permite o diagnóstico rapidamente, tem uma sensibilidade menor que 50% (Sathapatayavongs et al.1983). A coloração recomendada é a prata methenamina de Grocott e o PAS, porém, a baixa sensibilidade e o potencial risco de diagnóstico equivocado devem ser considerados.

## 2.5. CRIPTOCOCOSE

A criptococose é uma micose sistêmica causada por duas espécies de leveduras capsuladas, *Cryptococcus neoformans* e *C. gattii*. É relativamente freqüente em regiões de clima tropical e sub-tropical, tendo como principal manifestação o acometimento do SNC, com meningoencefalite, seguida de manifestações pulmonares, ósseas, tegumentares e linfáticas. Embora a porta de entrada seja respiratória, as manifestações pulmonares têm sido raramente evidenciadas.

As cepas de *C. neoformans* e *C. gattii* classicamente têm sido agrupadas dentro de duas variedades (var) que incluem cinco sorotipos conhecidos como *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipos A, D, e AD) e *C. neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C). As diferenças entre os sorotipos e as distintas variedades refletem alterações antigênicas resultantes de diferenças na estrutura capsular polissacáride. A classificação sorotipo de uma cepa é determinada usando soro absorvido de coelhos (Ikeda et al 1982). Alguns anticorpos monoclonais são agora utilizados para tipagem de cepas (Dromer et al 1993; Cleare et al 1988). Depois de muitos anos de classificação taxonômica estável, dados de tipagem têm mostrado diferenças maiores entre grupos isolados dentro de um sorotipo e, como consequência, há agora considerável incerteza quanto a exata relação entre as variedades e sorotipos.

### 2.5.1. HISTÓRICO

Os primeiros isolamentos desses agentes foram feitos de modo independente em 1894 por Sanfelici, na Itália, que descreveu levedura capsulada isolada de suco de pêssgo e

identificada como patogênica para animal experimental, em 1895, denominada *Saccharomyces neoformans* (apud Drouhet 1997). A partir de 1900, surgiram inúmeros relatos em humanos e animais, com progressivo reconhecimento do agente como patógeno relacionado à infecção do SNC. Em 1970, na África Central (antigo Zaire), foi descrito um caso de meningite em um menino, cujo isolado do LCR revelou leveduras capsuladas de formas alongadas, semelhantes a grãos de arroz, ao lado das formas usuais arredondadas, sendo este isolado denominado *C. neoformans* var. *gattii* (Vanbreuseghem & Tkashio 1970), depois identificados como sorotipo B.

### 2.5.2. AGENTE ETIOLÓGICO

A criptococose ocorria mundialmente associada a linfomas, uso de corticóide, diabetes mellitus, drogas imunodepressoras e tumores e seu agente *C. neoformans*, na maioria do sorotipo A, era facilmente isolado do ambiente associado a habitat de aves. A criptococose ocorria também em áreas tropicais e subtropicais em indivíduos aparentemente normais, sem evidência de imunodepressão, apresentando-se como micose primária, causada por *C. neoformans* var. *gattii* principalmente do soro tipo B (Kwon-Chung & Benney 1984). Vários trabalhos realizados no Brasil demonstraram que ambas as espécies, *C. gattii* e *C. neoformans*, estão associadas a habitats naturais representados por madeira em decomposição de árvores tropicais, descrevendo um nicho partilhado por estes agentes, em ambientes urbanos, rurais ou silvestres (Lazera et al. 1996, 2000).

### 2.5.3. ECOEPIDEMIOLOGIA

O *C. neoformans* é um fungo cosmopolita, encontrado em ambientes relacionados a habitats de aves, presentes em excretas secas, ricos em fontes de nitrogênio como uréia e creatinina. Esses substratos favorecem o crescimento e a formação de microfocos, notadamente em centros urbanos, onde a exposição humana a esta variedade torna-se um evento comum. Elementos fúngicos viáveis são encontrados em ambiente domiciliar, particularmente na poeira doméstica, com elevada concentração, demonstrada em estudos realizados na África, com positividade de 30 a 50% (Swinne et al. 1986, 1989) e na cidade do Rio de Janeiro, com 13% dos domicílios analisados contaminados (Passoni et al. 1998). Além de pombos, outras aves são importantes reservatórios, como canários e periquitos criados em cativeiro no ambiente doméstico (Filiú et al. 2002; Passoni et al. 1998).



Outros substratos orgânicos na natureza são importantes no ciclo biológico deste agente, destacando-se o substrato vegetal. Fontes ambientais de *C. neoformans* foram descritas, relacionadas à decomposição de madeira em árvores tropicais no Rio de Janeiro (RJ), Teresina (PI), Boa Vista e ilha de Maracá (RR), interior da Amazônia (Lazéra et al. 1993; 1996, 2000; Restrepo et al.2000) e na cidade de São Paulo (Montenegro & Paula 2000). *Cryptococcus gattii* ocorre principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas áreas de clima temperado não devem ser excluídas. O habitat natural desta espécie foi inicialmente descrito na Austrália, associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis* (*E. camaldulensis*) (Ellis & Pfeiffer 1990) e posteriormente em outros países relacionados a outras espécies de eucaliptos. No Brasil, foi isolada no Parque Ibirapuera, na cidade de São Paulo, e em plantações de eucaliptos em Teresina (PI), relacionadas a restos vegetais de *E. camaldulensis*. Estudos ambientais evidenciaram que esta relação *gattii-eucalipto* não é específica (Lazéra et al.1988, 2000; Fortes et al. 2001), com a demonstração de *C. gattii* ocorrendo em árvores tropicais de diferentes gêneros (cássia, oiti, ficus, mulungu, guettarda) nas regiões Nordeste (semi- árido) e Norte (Amazonas úmida) do Brasil e na Colômbia em algodoeriras-da-praia (Callejas et al.1998). Destaca-se que ambas estas espécies podem ocorrer em separado ou simultaneamente num só habitat natural, relacionado a processos de decomposição da madeira, aspecto de reconhecimento recente do ciclo biológico destas leveduras na natureza (Lazéra et al.2000; Trilles et al.2003; Nishikawa et al.2003).

#### 2.5.4. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Mundialmente a criptococose por *C. neoformans* atinge indivíduos com imunodepressão, acompanhando o sexo e a idade dos grupos de risco. Nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, contudo, predominam casos de criptococose causados por *C. gattii*, em indivíduos sem evidência de imunodepressão, HIV-negativos, comportando-se como endemia regional. A meningoencefalite criptocócica ocorre em nativos destas regiões, incluindo jovens e crianças, com elevada morbidade e letalidade (37 a 49%), manifestando padrões distintos da criptococose por *C. neoformans*, predominante nas regiões Sudeste e Sul do país (Cavalcanti 1995; Correa et al.1999; Darzé et al.2000; Santos 2000; Martins 2003; Nishikawa et al 2003).

#### 2.5.5. FORMAS CLÍNICAS

A infecção natural ocorre por inalação de propágulos presentes no meio ambiente sob a forma de leveduras desidratadas, de tamanho reduzido, 2 a 3µm de diâmetro, ou sob a forma

de basidiósporos produzidos no ciclo sexuado, elementos de 2 a 4µm de diâmetro, resistentes às condições ambientais, são apontados como prováveis propágulos infectantes (Sukroongreung et al.1998). Após o evento pulmonar inicial, a infecção evolui como quadro regressivo nos hospedeiros normais, podendo haver a formação de eventuais focos extra-pulmonares, de estrutura tecidual granulomatosa. Focos residuais, de infecções latentes, em condições de imunodepressão celular, podem reativar-se (Dromer et al.1992).

Didaticamente, as formas clínicas de criptococose podem ser classificadas em : 1) pulmonar regressiva, 2) pulmonar progressiva e 3) disseminada; formas estas que estão diretamente relacionadas ao estado imunológico do hospedeiro ( Kwon-Chung & Bennet 1992; Diamond 2000; Perfect & Casadevall 2002).

#### 2.5.5.1. Criptococose Pulmonar Regressiva

Os pacientes são assintomáticos e as lesões pulmonares são primárias ou de re-infecção exógena. O diagnóstico constitui um achado casual, de exame histopatológico de nódulos residuais pulmonares, geralmente periféricos e sem calcificação. Corresponde a cerca de 1/3 das formas pulmonares em pacientes imunocompetentes.

#### 2.5.5.2. Criptococose Pulmonar Progressiva

Podem ter diversas manifestações clínicas e alterações radiológicas pulmonares. Sintomas como tosse, dispnéia, escarro mucóide e, raramente, hemoptise podem ocorrer. O achado radiológico mais freqüente é a presença de nódulo, único ou múltiplo, bem definido e não calcificado. Lesões tipo massa periférica também podem ser observadas, além de alterações como infiltrado broncopneumônico ou consolidação semelhante a pneumonia bacteriana, e mais raramente linfadenomegalia hilar ou derrame pleural. Em pacientes imunocomprometidos a infecção tende à invasão, fungemia e disseminação para múltiplos órgãos e sistemas, sendo o SNC o mais freqüente e importante. A sintomatologia é inespecífica e escassa, sintomas podem estar presentes como: febre, tosse, mal-estar, dor torácica, dispnéia e perda de peso. As alterações radiológicas mais freqüentes são: infiltrados reticulares, micronodulares ou mistos, podendo variar de doença nodular a severa síndrome de desconforto respiratório agudo (SDRA). Sintomas clássicos de pneumonite, incluindo tosse, febre e produção de escarro, podem estar presentes, ou sintomas pleurais podem predominar. O pulmão é a principal via de entrada para a infecção. O agente tem forte predileção pelo

SNC, embora a infecção possa ser detectada em qualquer órgão. Pacientes sintomáticos necessitam de tratamento. O tratamento precoce da forma pulmonar (sem envolvimento do SNC) e extra-pulmonar reduz a morbidade e previne a progressão para doença grave do SNC. Acreditava-se ser rara a ocorrência de manifestação pulmonar da criptococose no semi-árido do nordeste brasileiro, embora um número significativo de casos tenha sido diagnosticados no estado do Piauí (Deus Filho et al. 1984; Cavalcanti 1995).

#### 2.5.5.3. Criptococose Disseminada

Compreende os quadros extra-pulmonares. A meningo-encefalite subaguda ou crônica é a mais freqüente manifestação da forma disseminada e principal causa de óbito da micose. A infecção atinge também a córtex cerebral, tronco cerebral e cerebelo. Os principais sintomas presentes são cefaléia, letargia e perda de memória que se manifestam com duas a quatro semanas de evolução. A progressão da lesão do SNC pode levar a um quadro de edema cerebral e hidrocefalia, que contribuem para um prognóstico desfavorável da infecção (Graybill et al. 2000).

#### 2.5.6. DIAGNÓSTICO

Baseia-se na suspeita clínica, em uma história epidemiológica acurada, em exame clínico e rotina laboratorial de qualidade. Um aspecto desta abordagem é do paciente com suspeita de criptococose oportunística, em indivíduo com AIDS/SIDA positivo, ou outro fator de risco, como diabetes melito, uso de corticóides por lupus eritematoso sistêmico ou artrite reumatóide, quando a forma de apresentação da criptococose tende a ser disseminada e o parasitismo fúngico elevado.

##### 2.5.6.1. Diagnóstico Clínico

As principais manifestações clínicas da criptococose são respiratórias (os pulmões são a porta de entrada do agente) e do SNC, pelo tropismo especial do fungo pelo SNC. Contudo, qualquer órgão ou sistema pode ser atingido, sendo a pele, sistema osteoarticular, próstata e olhos os locais de relevância para as manifestações clínicas e patogênicas da criptococose.

##### 2.5.6.2. Diagnóstico Laboratorial

A demonstração do fungo na lesão pulmonar é a melhor abordagem para o diagnóstico. Na forma pulmonar, a rotina de investigação deve incluir o exame direto do escarro ou lavado broncoalveolar (LBA), o estudo histopatológico e a pesquisa imunológica. Após o diagnóstico de criptococose pulmonar ou de outra forma de localização, deve ser feita hemocultura (3 amostras), cultivo de urina e de líquido em meio de niger agar (Niger Seed Agar, NSA) (3 amostras), avaliação neurológica e exame do LCR. A pesquisa sérica de antígeno polissacarídeo através de aglutinação de partículas de látex, quando positiva, é indicativa de disseminação.

Micológico - Faz-se pela visualização de levedura capsulada sem hifa ou pseudo-hifa, encontrada em espécimes clínicos preparadas com tinta nanquim (tinta da China) e subsequente isolamento de *Cryptococcus* sp em cultivo para confirmação especialmente de espécimes oriundos, do trato respiratório, urinário, e digestivo, onde outras leveduras capsuladas não- patogênicas do gênero *Cryptococcus* podem ser encontradas (Lazera et al. 2005) Em determinados casos, conforme a localização da lesão, a pesquisa poderá ser feita através de punção transtorácica ou transbrônquica. No LCR e em materiais de lesões fechadas, o exame direto positivo é de valor diagnóstico. O meio de Sabouraud a 2% deve ser usado de rotina. Atualmente, recomenda-se o meio de sementes de niger com antibiótico (NSA cloranfenicol), que apresenta excelente rendimento em espécimes clínicos contaminados.

Histopatológico - todo material de biópsia deve ser cultivado de rotina e também submetido a estudo histopatológico (Kwon-Chung & Bennett 1992; Lacaz et al. 2002). As espécies de *Cryptococcus* são identificadas em cortes histológicos corados ao mucicarmim de Meyer, que evidencia a cápsula em vermelho, facilitando o seu reconhecimento, sobretudo nas formas hipo-capsuladas. Coloração pelo PAS é uma alternativa, para demonstração do agente. A impregnação argêntea pelo método de Gomori-Grocott evidencia a parede fúngica, mas não permite a identificação desta levedura, pois não discrimina a cápsula. A HE deve ser feita de rotina para localização e análise do padrão reacional das lesões (Kwon-Chung & Bennet 1992; Lacaz et al 2002).

Imunológico - a pesquisa de antígenos capsulares através de aglutinação de partículas de látex sensibilizadas (prova do látex) é de excelente rendimento no líquido (95%) nos casos de acometimento do SNC e de rendimento moderado no soro nas formas pulmonares (até

50%). Reações falso-negativas podem ocorrer por excesso de antígeno capsular no espécime clínico, essencialmente no LCR, que deve ser diluído e ré-testado.

Dispõe-se hoje de técnicas moleculares para detecção de seqüências gênicas específicas de *Cryptococcus* em espécimes clínicos, que podem ser usadas quando exames micológicos, histopatológicos e imunológicos forem negativos ou inconclusivos (Paschoal 2004).

### 3. JUSTIFICATIVA

O estado do Piauí está situado na região Meio Norte do Brasil, subdivisão geoeconômica do Nordeste; compreende os estados do Piauí e Maranhão, em zona de transição entre as terras áridas do Nordeste e da Amazônia úmida (Silva & Azzi 1994). A população do estado do Piauí é de 3.006.885 habitantes distribuídos em 223 municípios, abrangendo uma área de 251.529 Km<sup>2</sup> (IBGE 2006), com mais de 80% do seu território no chamado “polígono das secas” (Baptista 1995). A capital do estado, Teresina, possui uma boa rede de serviços de saúde, catalisando para si uma demanda espontânea de pacientes do interior dos Estados do Piauí, Maranhão, Pará e Tocantins (SESAPI 2005).

O estado do Piauí, nos últimos 10 anos, apresenta indicadores positivos em relação a assistência à saúde; os índices de cobertura vacinal alcançaram 90%, com 2,5 leitos por 1000 habitantes, sendo 62,5% desses no setor público. Dados do Instituto de Pesquisas Econômicas e Aplicadas (IPEA), dão ao Piauí um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) melhor do que os estados do Maranhão e Alagoas (IBGE 2006). O estado exibe ainda uma industrialização incipiente, sendo a agricultura e pecuária os pilares de sua sustentação econômica. As atividades agrícolas são geralmente exercidas sem mecanização, o lavrador é exposto diretamente à poeira do solo escavado, desprovido de qualquer proteção. O estado do Piauí ao longo dos anos passa por estiagens prolongadas, embora possua um dos mais ricos lençóis freáticos do país. A população mais pobre enfrenta esta adversidade escavando poços artesanais. A escavação desses poços, chamados na região de cacimbões, é feita por uma dupla de cavadores, que escolhem aleatoriamente o local. Fazem a perfuração e remoção da terra utilizando-se de instrumentos rudimentares (pá e picareta), em perfuração de aproximadamente 1,5 metros de diâmetro, até atingir o lençol freático, em média a 20 metros de profundidade. Esse espaço limitado e mal ventilado, expõem os cavadores à maciça inalação de poeira (Deus Filho et al. 1984, 1999).

A caça é atividade complementar à subsistência do homem do campo, pequenos animais como tatus, pacas e roedores são bastante apreciados e disputados pelos caçadores. As tocas de tatus às vezes são verdadeiros túneis, nos quais o homem e cães adentram em busca destes animais. O contato direto com o solo escavado e com excrementos e restos alimentares dos mesmos, favorecem o aparecimento da coccidioidomicose (Eulálio 2000; Wanke et al. 2000).

Pouco se conhece sobre a incidência e prevalência das micoses sistêmicas no Estado do Piauí e Região Nordeste. Considerando que o *C. Immitis* e o *H. capsulatum* são fungos geofílicos, é importante buscarmos na população exposta à escavação e à inalação de poeira, pacientes acometidos de coccidioidomicose e histoplasmosose capsulata. O semi-árido nordestino por suas condições fisiográficas e climáticas é área propícia ao aparecimento da coccidioidomicose.

Uma vez conhecido o perfil das micoses pulmonares incidentes no Piauí e Região (compreendida como a área de influência dos serviços de saúde de Teresina que atendem principalmente a população do Piauí e importante parcela dos estados do Maranhão, Pará e Tocantins) e a importância do seu diagnóstico laboratorial, poderão ser traçadas medidas que levem à diminuição dos custos da Saúde Pública, encontrando-se assim as razões pelas quais justificamos a realização da presente pesquisa:

- 1) Diagnóstico precoce e recuperação dos pacientes através de tratamento adequado, permitindo sua ré-inserção no mercado de trabalho;

- 2) Redução apreciável do número de pacientes crônicos (sem solução para seus problemas) e que demandam os serviços de saúde;

- 3) Redução de gastos desnecessários com pacientes tratados para tuberculose a partir de diagnósticos equivocados.

#### **4. OBJETIVOS**

- 1) Estimar a incidência das manifestações pulmonares das micoses em dois grupos populacionais específicos no estado do Piauí e Região;
- 2) Caracterizar aspectos clínico-epidemiológicos como idade, sexo, raça, escolaridade, ocupação, procedência, principais sintomas, sinais e fatores de risco para as os grupos populacionais incluídos no estudo;
- 3) Identificar as reserváreas para as distintas micoses diagnosticadas;
- 4) Identificar e descrever as manifestações pulmonares e extrapulmonares das micoses diagnosticadas;
- 5) Identificar as principais co-morbidades associadas às micoses pulmonares;
- 6) Correlacionar as atividades ocupacionais de risco com o aparecimento das micoses estudadas;
- 7) Estimar a acurácia das técnicas empregadas no diagnóstico das micoses (exames microscópicos diretos e cultivos de escarro e outros materiais clínicos, imunodifusão dupla em gel de ágar, estudo histopatológico de distintos espécimes );
- 8) Identificar e correlacionar aspectos radiológicos e da tomografia computadorizada do tórax com os diagnósticos etiológicos das micoses.



## **5. CASUÍSTICA E METODOLOGIA**

O presente estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (UFPI), tendo recebido parecer favorável (anexo 3). Todos os pacientes foram informados sobre a metodologia e os objetivos desse estudo, assinando individualmente um termo de consentimento informado após o devido esclarecimento (anexo 2). Após assinarem o consentimento informado, responderam a um questionário individual pré-estabelecido (ficha do paciente - anexo 1).

### **5.1. CASUÍSTICA**

Realizou-se um estudo observacional, prospectivo, seguindo as normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, contidas nas resoluções nº 196 / 96 e 251 / 97 do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde do Brasil 1996).

A casuística foi selecionada a partir de pacientes atendidos na Clínica de Pneumologia Sanitária do Hospital Getúlio Vargas (CP/HGV), em Teresina/PI, referenciados principalmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para tratamento e/ou esclarecimento diagnóstico de pneumopatias agudas ou crônicas, no período compreendido entre 08/2003 e 07/2006. Neste período foram atendidos 13.952 pacientes no ambulatório da CP/HGV.

O grupo amostral estudado foi constituído de 150 pacientes com quadro clínico de pneumopatias de etiologia a esclarecer atendidos no ambulatório da CP/HGV, hospital de ensino da UFPI, na cidade de Teresina/PI/Brasil.

Os 150 pacientes selecionados para a pesquisa responderam a um questionário pré-elaborado (anexo 1); foram submetidos a anamnese, exame físico, sorologia de triagem por ID, pesquisa direta e cultivo para fungos e bacilos álcool ácido resistente (Baar) do escarro e outros espécimes suspeitos de conterem o agente, estudo radiológico do tórax através de radiograma simples (RX) e tomografia computadorizada (TC) e teste tuberculínico.

Foram estudados dois grupos de pacientes:

GRUPO 1- pneumopatia a esclarecer

GRUPO 2- pneumopatia crônica persistente

#### 5.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

GRUPO 1 - Pacientes com pneumopatia aguda que não responderam a antibioticoterapia clássica - foram incluídos neste grupo pacientes referenciados ou que procuraram espontaneamente a CP/HGV, portadores de manifestações respiratórias com alterações radiográficas ou tomográficas pulmonares que não evoluíram satisfatoriamente com o tratamento clássico de pneumonia.

GRUPO 2 - Pacientes com pneumopatia crônica persistente - foram incluídos pacientes com manifestações respiratórias crônicas e alterações radiográficas do tórax ou de tomografia computadorizada, indicativas de processo que necessitava de investigação diagnóstica mais profunda. Enquadraram-se neste grupo:

a) casos tratados como tuberculose sem comprovação laboratorial (baciloscopia de escarro e/ou cultivo de *Mycobacterium* negativos ou não realizados);

b) pacientes com diagnóstico bacteriológico de tuberculose, que todavia apresentavam persistência, agravamento e/ou recorrência das manifestações respiratórias e/ou radiológicas pulmonares;

c) pacientes que, independentemente de terem diagnóstico bacteriológico de tuberculose, apresentavam manifestações clínicas extrapulmonares, principalmente em tegumentos (mucosas, pele), gânglios, SNC, adrenais, etc.

#### 5.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes com infecções respiratórias agudas de etiologia bacteriana ou viral.

## 5.2. METODOLOGIA

Os pacientes selecionados (cento e cinquenta) responderam a um questionário padrão com perguntas pré-elaboradas (anexo 1), incluindo dados epidemiológicos como: idade, sexo, cor, profissão atual e anterior, procedência, grau de instrução, hábito de caçar tatu e outros animais, tabagismo, etilismo, uso de outras drogas, co-morbidades: tuberculose, diabetes, neoplasia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), silicose, colagenose e outras doenças.

### 5.2.1. TESTE SOROLÓGICO

Os pacientes selecionados, independentemente do grupo, foram submetidos a:

#### 5.2.1.1. Coleta de sangue (separação, conservação e estocagem do soro)

Cerca de 10 ml de sangue foram colhidos através de punção venosa, em tubo de ensaio estéril sem adição de anticoagulante. O soro foi separado após retração do coágulo, segundo os preceitos técnicos a fim de evitar hemólise. Adicionou-se ao soro, mertiolato na concentração final de 1:10.000, a partir de solução estoque 1:100. Distribuiu-se em alíquotas de 1ml em pequenos tubos de ensaio ou frascos, identificando-os corretamente e armazenando-os em congelador até o momento do uso ou envio ao laboratório de referência.

#### 5.2.1.2. Sorologia de Triagem de Imunodifusão Dupla em gel de ágar (ID)

As provas imunológicas prestam valioso auxílio no diagnóstico de uma infecção fúngica. Os dados obtidos através de tais provas, foram criteriosamente interpretados e correlacionados com os achados micológicos, evidências clínicas e circunstâncias epidemiológicas. Para segurança e facilidade na interpretação dos resultados, soros controles positivos foram incluídos nas provas sorológicas, essa bateria incluiu antígenos de:

<i>C. immitis</i>	(coccidioidomicose)
<i>P. brasiliensis</i>	(paracoccidioidomicose)
<i>A. fumigatus</i> , <i>A. niger</i> e <i>A. flavus</i>	(aspergilose)
<i>H. capsulatum var capsulatum</i>	(histoplasmose)

A ID consiste em se colocar uma camada de ágar (1%) em solução salina sobre uma lâmina de vidro, deixar esfriar e fazer sete perfurações, sendo uma central e seis periféricas, cujos conteúdos são retirados por sucção. Em duas das perfurações (geralmente nos orifícios correspondentes à localização das 12 e 6 horas do mostrador de um relógio), coloca-se um soro de referência, previamente conhecido, de paciente com diagnóstico de uma das micoses do presente estudo, anteriormente diagnosticada. Nos outros quatro orifícios restantes colocam-se os soros suspeitos e no orifício central, o antígeno. Havendo reação antígeno-anticorpo aparecerá, após 24 horas, uma ou mais bandas de precipitação, que tendo identidade total com a banda ou bandas do soro de referência, indicará que esse soro suspeito terá a mesma doença referente ao soro controle. Através da técnica de ID, pode-se também titular o soro do paciente. O orifício central contém o antígeno; os orifícios de 1 a 6, contém o soro diluído na razão 2 (puro, 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 e 1:32).

A sorologia de ID na coccidioidomicose é o teste mais empregado na rotina diagnóstica. Utilizou-se um kit comercial disponível IMMY para reação de ID para o *C. immitis*. Na rotina laboratorial, na reação de imunodifusão dupla para o *C. immitis*, a sensibilidade varia de 70 a 90%, de acordo com o perfil dos pacientes, e a especificidade é praticamente absoluta (Stevens 1995; Pappagianis 1998; Galgiani 2000; Lacaz et al. 2002; Chiller et al. 2003).

O exame de ID é recomendado para a sorologia da paracoccidioidomicose, esclarecendo o diagnóstico em torno de 90%, com a possibilidade de atingir 100% com o avanço das pesquisas, segundo Sidrim & Moreira, 1999.

Na aspergilose a ID é a técnica mais utilizada como ajuda diagnóstica, principalmente quando causada pelo *A. fumigatus*. No caso de “aspergiloma”, os soros apresentam três ou mais bandas de precipitação; na aspergilose broncopulmonar alérgica, pode-se obter até duas linhas de precipitação; nas formas disseminadas podem ou não aparecer bandas de precipitação. Na colonização intracavitária pulmonar (aspergiloma), que é uma forma saprofítica de aspergilose, o número de bandas de precipitação revelados pela ID e contraímunoeletroforese, são geralmente múltiplas podendo ser acima de dez. Após a remoção cirúrgica do aspergiloma ou tratamento adequado, estes anticorpos deixam de ser detectados em pouco tempo. Na aspergilose brônquica alérgica os títulos de anticorpos específicos são baixos, e na asma aspergilar raramente são demonstrados, mas representam valor diagnóstico quando avaliadas em conjunto com os dados clínicos.

Na histoplasmose utilizou-se como antígeno uma preparação bruta, preparada do filtrado de cultura da fase filamentosa de *H. capsulatum*. O antígeno utilizado para a reação de ID deverá conter moléculas antigênicas que em presença do soro produzirão as bandas H e M, que auxiliarão no diagnóstico da doença. Na ID, elas poderão ser evidenciadas juntas ou não. A banda M pode ser detectada em pacientes com histoplasmose aguda ou crônica, seja em atividade ou não, uma vez que essa banda é persistente por um período longo após tratamento. A banda H é detectada principalmente em pacientes com histoplasmose disseminada e tende a desaparecer logo após tratamento e cura do paciente. Na ID pode ser demonstrada a ocorrência de duas bandas de precipitação de importância diagnóstica, denominadas H e M. A banda M forma-se próxima do orifício que recebe o antígeno, é a mais comumente demonstrada e geralmente aparece em soros de pacientes com formas agudas ou crônicas de histoplasmose ou em indivíduos sensíveis à histoplasmina e que se submeteram a recente teste intradérmico com o antígeno. A precipitina H é demonstrada no soro de pacientes com a doença ativa ou até 2 anos após recuperação clínica, raramente ocorre na ausência de M. Enquanto a presença da banda M indica e assegura apenas que o paciente teve uma infecção recente pelo *H. capsulatum*, a presença da banda H tem valor diagnóstico absoluto de doença em atividade, impondo tratamento específico.

Foram feitas diluições do antígeno (1:2, 1:4, 1:8, ...), as quais foram colocadas a difundir no gel contra soro reconhecidamente positivo para o antígeno em questão. Decorrido o tempo necessário para formação dos precipitados, procedeu-se a leitura da reação. O título do antígeno foi aquele correspondente a mais alta diluição do mesmo, que deu positividade nítida com o soro e o mesmo número de bandas de precipitação comparado ao antígeno padrão.

## 5.2.2. PESQUISA DO AGENTE ETIOLÓGICO

A pesquisa do fungo suspeito foi baseada na investigação dos seguintes espécimes clínicos:

5.2.2.1. Escarro (esputo) ou material obtido por lavado bronco alveolar (LBA) por broncofibroscopia, ou escarro induzido por aerossolterapia com solução salina hipertônica. Este material foi processado para exame microscópico direto, após homogeneização e centrifugação; a amostra do sedimento foi examinada ao microscópio em preparação com KOH a 10%.

5.2.2.2. Espécime ou material obtido de lesão cutânea, mucosa ou linfonodo (aspirado). Este material foi, conforme se apresentou a lesão, um raspado de lesão exsudativa, pus de linfonodo supurado ou então um fragmento de tecido obtido por biópsia de pele, mucosa, epiglote, laringe, linfonodo lesado, ou tecido pulmonar nos casos em que a equipe médica considerou a indicação de biópsia; seguindo a rotina laboratorial abaixo:

a) coleta do escarro - o primeiro da manhã, em jejum (após escovar os dentes e bochechar com solução anti-séptica); colhido em recipiente estéril, 5 a 10 ml; processamento realizado até 2 horas após a coleta.

b) processamento - pelo exame microscópico direto com KOH a 10%; NaOH a 4%; Tinta Nanquim; coloração das lâminas com Giemsa, Gram, Ziehl e pelo cultivo do espécime.

Cultivo:

Meios	Sabouraud-ágar com cloranfenicol e Sabouraud-ágar com cloranfenicol e actidiona
Semeadura	Pelo menos 4 a 6 tubos de cada
Incubação	Incubar à temperatura ambiente e a 37°C
Observação	Observar o crescimento de fungos até 4 – 6 semanas
Identificação	Identificar os fungos isolados*

\* leitura macro e microscópica das colônias isoladas, em preparações com lactofenol-azul de algodão.

### 5.2.2.3. Material purulento

A coleta foi realizada assepticamente, de preferência através de punção; rejeitou-se o material de lesões abertas (sempre que possível) e “swabs”. O material foi colocado em recipiente estéril e processado o mais rápido possível. O processamento foi feito pelo exame microscópico direto com KOH a 10%; NaOH a 4%; tinta Nanquim; coloração das lâminas com Giemsa, Gram, Ziehl e pelo cultivo do espécime. A técnica de cultivo seguiu a mesma rotina utilizada para os

outros espécimes (item 5.2.3.2).

Havendo crescimento suspeito, determinou-se o dimorfismo em meios especiais conforme a literatura descreve. Quanto à caracterização de *Aspergillus* sp, foi feita de acordo com técnicas descritas na literatura (Londero et al. 1987; Natal et al. 1998; Tarantino et. al. 2002; Wanke et al. 1996).

Em casos especiais, com base em aspectos clínicos, radiológicos, tomográficos e dados epidemiológicos, foi indicada abordagem diagnóstica para Criptococose, empregando-se sorologia de aglutinação de partículas de látex sensibilizadas, específicas para detecção de antígeno capsular (Crypto Látex, BioMérieux).

### 5.2.3. ESTUDO RADIOLÓGICO

Os pacientes foram submetidos a RX em PA e perfil e TC; os exames foram feitas no serviço de radiologia do HGV, em Teresina/PI; o RX foi feito em aparelho marca VMI, modelo Pulsar 500 SR - 500 mA, 150 kV, em mesa basculante com seriógrafo e intensificador de imagens; todas os RX foram analisadas pelo mesmo radiologista e posteriormente revisadas por outro radiologista. Os exames tomográficos foram realizados em dois aparelhos das marcas *Toshiba – Helicoidal* modelo X-Vision /Ex e modelo TCT 300s, e em um aparelho da marca *Elscint* modelo CT duplo helicoidal. Todos os pacientes foram submetidos a varreduras com 10mm de colimação. O tempo de exposição foi de 3 segundos, kilovoltagem 120 kV e uma miliamperagem de 130 mAs. Os exames foram registrados em janela de parênquima tendo sido utilizada largura entre 1000 e 1500 Unidades Hounsfield (UH) e centro entre -650 e -750 UH e janela para o mediastino com largura entre 350-400 UH e centro entre 40 e 60 UH. A análise dos exames radiográficos e tomográficos foi feita por um mesmo radiologista e revista por outro. A interpretação das radiografias foi realizada de acordo com sistemática adotada para todos os casos, no sentido de surpreender alterações em partes moles, ósseas, pleurais, parenquimatosas e mediastinais. Considerou-se como alteração em partes moles e ósseas a presença de enfisema, calcificações ou massas e lesões líticas, blásticas ou fraturas, respectivamente. Na análise das pleuras pesquisaram-se alterações relacionadas a derrame líquido ou gasoso, espessamento, calcificações ou placas pleurais. As alterações parenquimatosas foram avaliadas no sentido de se determinar o tipo, tamanho, profusão e localização das mesmas. Na análise do mediastino procurou-se determinar a presença de linfonodomegalias hilares e paratraqueais além de desvio

mediastinal. Para a análise dos exames tomográficos foi adotada a mesma sistemática de avaliação utilizada nos exames radiográficos.

#### 5.2.4. TESTE TUBERCULÍNICO

Foi realizado com derivado protéico purificado (PPDRt23), padronizado internacionalmente e contendo duas unidades por 0,1ml de solução. Empregamos a técnica de Mantoux que consiste na injeção intradérmica de 0,1ml de tuberculina no antebraço esquerdo do paciente, com seringa descartável de 1ml graduada em décimos de mililitro. A leitura foi feita após 72 a 96 horas, medindo-se a endureção em mm no seu maior diâmetro transversal. Os pacientes assim testados foram classificados em três grupos, segundo a tabela abaixo:

Tamanho da Endureção	Classificação	Interpretação
0 - 4 mm	não reator	não infectados, anérgicos
5 - 9 mm	reator fraco	infectados por BK, micobactérias atípicas ou vacinados com BCG
≥ 10 mm	reator forte	infectados, doentes ou não, vacinados recentes com BCG

(Controle da Tuberculose 2002).

#### 5.2.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados estão apresentados em tabelas e figuras e para tal foi criado um banco de dados no Software SPSS, 9.0. No primeiro momento, foram realizadas tabelas de frequências simples e médias. Para estabelecer significância estatística (associação) foram utilizados testes não paramétricos: qui-quadrado com conversão de Yates, Friedman e Kruskal-Wallis, quando necessário. Para todos os testes foi utilizado o nível de significância de 5%. As estimativas de risco foram calculadas a partir do qui-quadrado (Pagano & Gauvreau 2004).



## **6. RESULTADOS**

Os diagnósticos definitivos estabelecidos para os 150 pacientes selecionados conforme critérios de inclusão e exclusão, distribuídos nos dois grupos amostrais, estão discriminados na Tabela 6.1. Foram diagnosticados 58 pacientes com micose sistêmica, correspondendo a 38,6% da amostra (Tabela 6.1). Das manifestações pulmonares causadas por fungos a mais prevalente foi a coccidioomicose (20%), seguida por aspergilose (8%), paracoccidioomicose (7,3%), histoplasmose (2%) e criptococose (1,3%). A pneumopatia não fúngica mais prevalente foi a tuberculose (16%), seguida por bronquiectasias (14%) e silicose (10,7%) (Tabela 6.1).

Os pacientes portadores de micose sistêmica foram classificados em dois grupos: 37 (63,8%) foram incluídos no Grupo 1 por apresentarem quadro de pneumopatia de etiologia incerta à época de entrada no protocolo de investigação e 21 (36,2%) no Grupo 2, por apresentarem suposto diagnóstico de tuberculose, todavia a pesquisa de Baar no escarro foi negativa ou, mesmo com baciloscopia positiva, o tratamento antituberculose revelou-se ineficaz.

### **6.1. COCCIDIOIDOMICOSE**

Esta micose sistêmica foi diagnosticada em 30 (20%) dos 150 casos incluídos no estudo. Entre os pacientes com diagnóstico de coccidioomicose, 28 (93,3%) tinham sido expostos recentemente à atividade de risco de caçar e desentocar tatus; um exercia a atividade de plantação/colheita de mandioca e o outro era cavador de poços conhecidos como cacimbões; 63,3% eram lavradores embora 46,7% residissem em zona urbana; 29 eram do sexo masculino; 13 eram pardos, 10 brancos, 5 negros e 2 indígenas. A idade variou de 15 a 82 anos, com média de 37,9 anos; a frequência escolar média foi de 2,9 anos, nove pacientes eram analfabetos e um era portador de curso superior.

Tabela 6.1 - Pneumopatias diagnosticadas na CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

PNEUMOPATIAS	Nº Casos		TOTAL
	Grupo I	Grupo II	
Coccidioidomicose	29	1	30/150
Aspergilose	3	9	12/150
Paracoccidioidomicose	3	8	11/150
Histoplasmose	1	2	3/150
Criptococose	1	1	2/150
Tuberculose	13	11	24/150
Bronquiectasias	5	16	21/150
Silicose	9	7	16/150
Pneumonia	5	1	6/150
Câncer de Pulmão	2	2	4/150
DPOC (exacerbação)	4	-	4/150
Embolia Séptica	3	-	3/150
Pneumonite de Hipersensibilidade	2	-	2/150
Fibrose cística	1	1	2/150
Tumor de mediastino	1	1	2/150
Lupus eritematoso sistêmico	2	-	2/150
Abscesso pulmomar	1	1	2/150
Tumor metastático para o pulmão	1	1	2/150
Fibrose pulmonar idiopática	1	1	2/150
Pneumocistose	1	-	1/150
Pericardite	1	-	1/150
Mycobacteriose abscessum	-	1	1/150
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>65</b>	<b>155*/150</b>

\* cinco pacientes apresentavam co-morbidades, razão do número de pneumopatias superar o de casos estudados.

Quanto à atividade de risco e procedência, dos 30 casos de coccidioidomicose, 28 eram caçadores de tatu (93,3%), um era cavador de poços cacimbão (3,3%) e outro exercia atividade na plantação e colheita de mandioca (3,3%). No estado do Piauí, 28 pacientes

adoeceram: 27 (96,4%) após exposição à atividade de caçar e desentocar tatus e um por exposição à escavação de poços cacimbão; os dois pacientes do estado do Maranhão eram indígenas da tribo Guajajara, do município de Arame, um era caçador de tatu e o outro exercia atividade na plantação e colheita de mandioca.

Foram observadas quatro microepidemias em quatro municípios distintos da região sudoeste do estado do Piauí, acometendo 14 indivíduos. Ocorreram dezenove casos isolados, distribuídos em 15 municípios, sendo dezessete em pacientes procedentes do estado do Piauí e dois em indígenas da tribo Guajajara do município de Arame/MA. (Tabela 6.2 e Figura 6.1).

Os pacientes com coccidioomicose, com exceção de um caso, foram classificados no Grupo I, por apresentarem pneumopatia aguda de etiologia inicialmente incerta; nesses, os sintomas se manifestaram após exposição média de 13 dias à atividade de caçar e desentocar tatus. O caso de coccidioomicose classificado no Grupo 2 tinha feito tratamento prévio para tuberculose, apesar da negatividade do escarro para Baar.

Houve correlação estatisticamente significativa entre a atividade de caçar tatu e o aparecimento de coccidioomicose, fato não observado com as outras micoses.

A Tabela 6.3 mostra os principais sintomas e sinais referidos e/ou observados pelos pacientes com coccidioomicose. A tosse foi o sintoma mais freqüente (100%), inicialmente seca, tornando-se produtiva com eliminação de esputo mucóide após alguns dias, associada a febre em 86,7% e a dor torácica em 73,3%.

Os casos de coccidioomicose, distribuídos segundo o mês de ocorrência, são mostrados na Figura 6.2. O mês de maior freqüência da micose foi janeiro (30%), seguido dos meses de novembro (20%), setembro (16,6%) e outubro (10%).

Tabela 6.2 - Municípios de ocorrência dos casos isolados e de microepidemias de coccidioidomicose nos Estados do Piauí e Maranhão

MUNICÍPIO	Nº Casos
Antônio Almeida/PI	1
Arame/MA	2
Campinas/PI	1
Canto do Buriti/PI	2
Elesbão Veloso/PI (microepidemia)	4
Eliseu Martins/PI	1
Floriano/PI	1
Itaueiras/PI	1
Monsenhor Gil/PI	1
São Felix/PI	1
São Francisco do Piauí/PI	1
São João da Serra/PI	1
São João do Piauí/PI (microepidemia)*	3
São Lourenço do Piauí/PI (microepidemia)**	3
São Miguel da Baixa Grande/PI	1
Sebastião Leal/PI (microepidemia)	4
Tanque/PI	1
Uruçui/PI	3
Valença/PI	1
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>

\* Um paciente foi diagnosticado e tratado no IDTNP;

\*\* Dois pacientes foram diagnosticados e tratados no IDTNP.

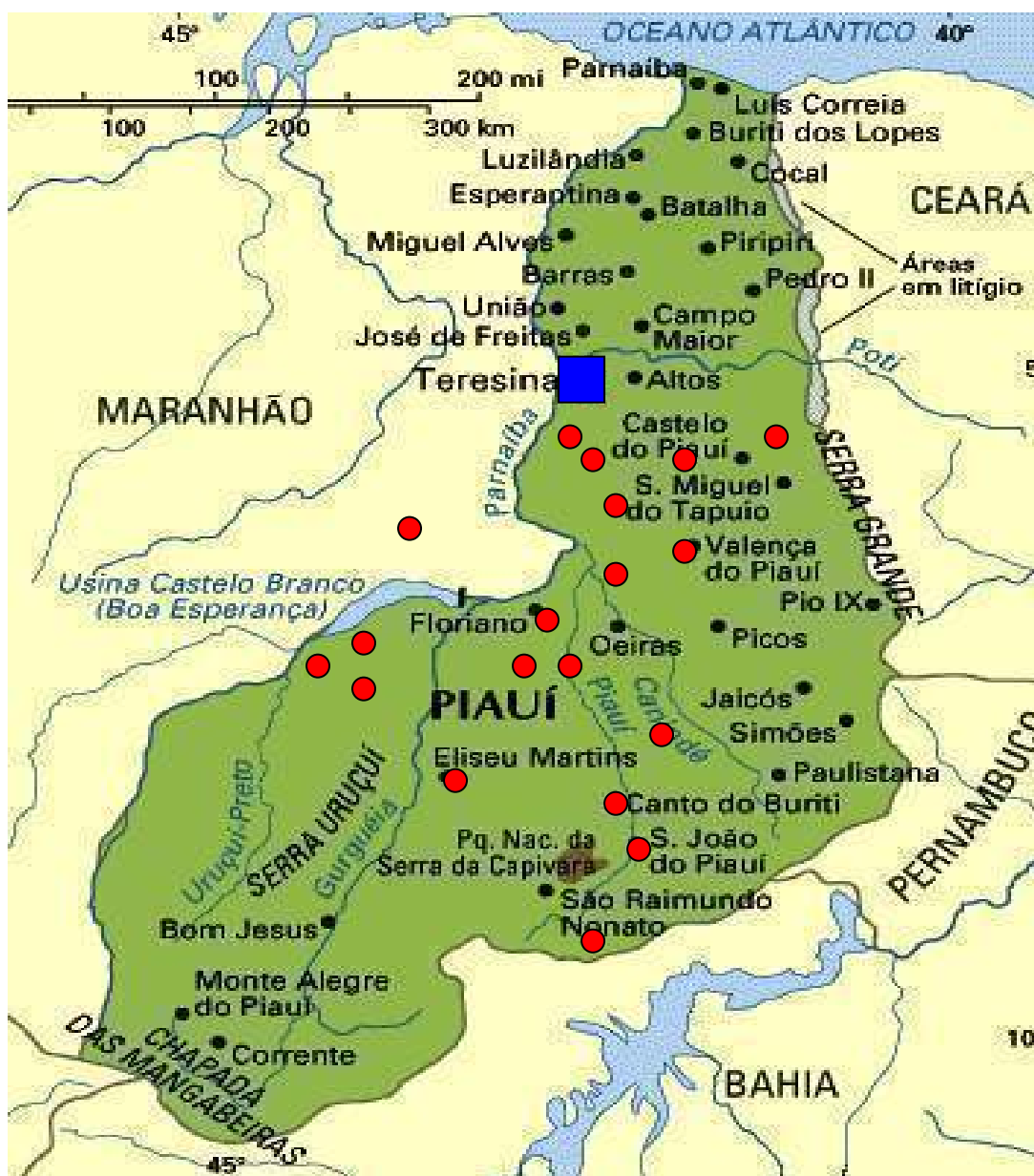


Figura 6.1 - Distribuição dos casos de coccidioidomicose por município de ocorrência nos estados do Piauí e Maranhão

Dentre os métodos utilizados para o diagnóstico laboratorial (Tabela 6.4), o mais sensível foi o cultivo do escarro (90%), secundado pelo exame microscópico direto (86,6%). A biópsia pulmonar transtorácica foi indicada em um caso que apresentava, ao RX e TC, uma volumosa consolidação, e cujo diagnóstico diferencial fez-se com neoplasia pulmonar (Figura 6.3).

Tabela 6.3 - Principais sintomas e sinais nos casos de coccidioidomicose pulmonar diagnosticados na CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

SINTOMAS E/ OU SINAIS (N=30)	Nº Casos	%
Febre	26	86,7
Dor torácica	22	73,3
Tosse seca	20	66,6
Tosse produtiva	10	33,3
Dispneia	15	50,0
Emagrecimento	10	33,3
Artralgia	5	16,6

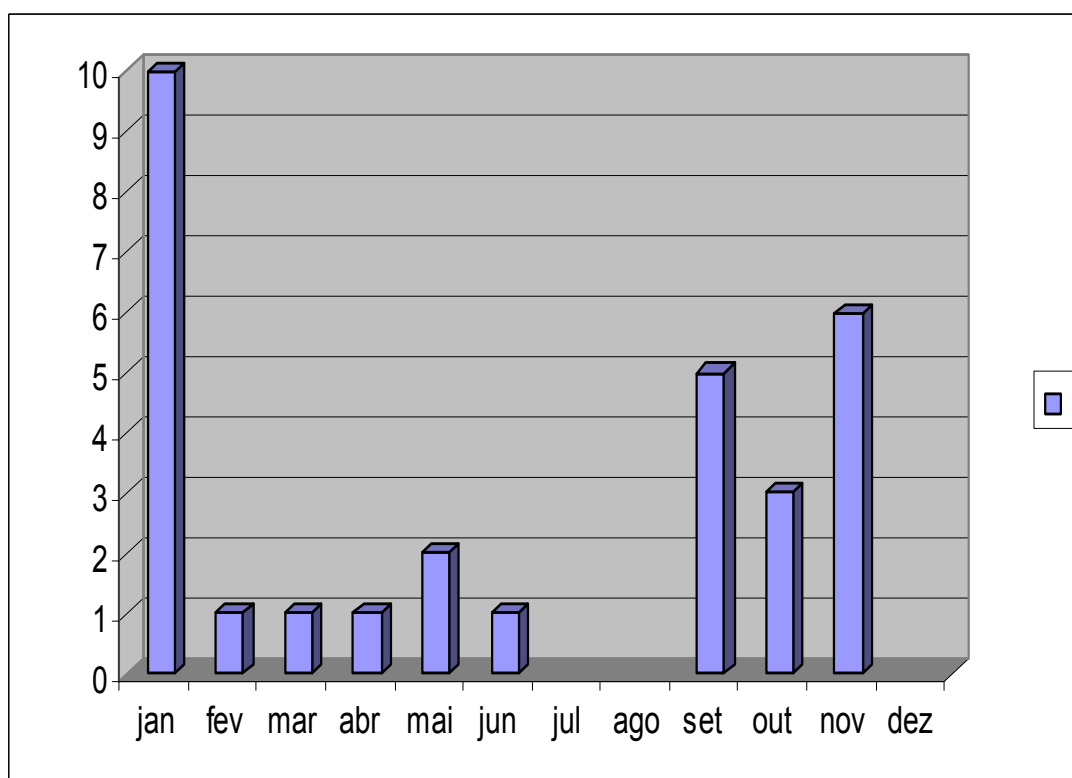


Figura 6.2 - Distribuição dos casos de coccidioidomicose segundo o mês de ocorrência. CP/HGV, Teresina/PI (08/2003 a 07/2006)

Tabela 6.4 - Exames Laboratoriais utilizados para o diagnóstico de coccidioidomicose. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

EXAME	Nº Casos	POSITIVO: Nº (%)
Cultivo	30	27 (90)
Exame microscópico direto (KOH 10%)	30	26 (86,6)
Imundifusão	28	9 (32,1)
Histopatológico	1	1 (100)

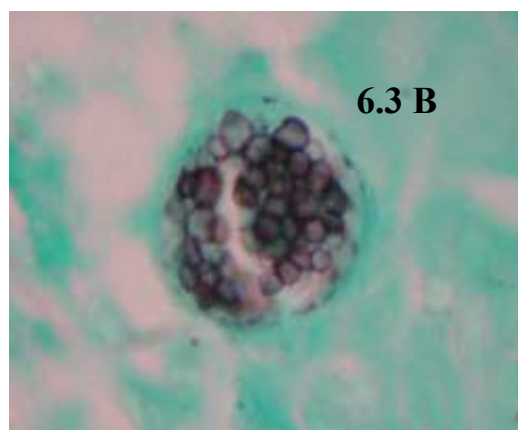
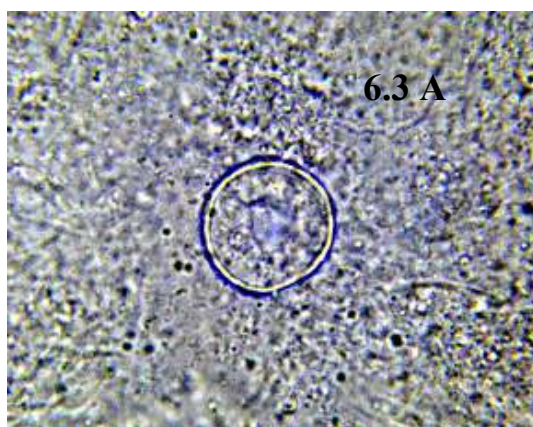


Figura 6.3 A - Exame microscópico do escarro em preparação com KOH a 10%, demonstrando fase parasitária do fungo, representada por esférula repleta de endósporos;

Figura 6.3 B - Forma parasitária do *C. immitis* caracterizada por esférula repleta de endósporos em espécime obtido através de biópsia pulmonar transtorácica (coloração: impregnação argêntea pela técnica de Grocott).

A análise do RX e da TC são mostradas nas Tabelas 6.5 e 6.6 respectivamente. A alteração radiológica mais freqüente foi a presença de nódulos pulmonares múltiplos (60%) predominando nas bases pulmonares. A segunda alteração mais freqüente (RX) foi a associação de nódulos pulmonares múltiplos e consolidação parenquimatosa (20%); a escavação dos nódulos foi detectada pelo RX em 10% dos casos. Mesmo tratando-se de

quadros infecciosos agudos o estudo radiológico identificou linfonomegalia em apenas 6,6%.

A TC revelou-se mais sensível para a caracterização das imagens torácicas na coccidioomicose. Os achados tomográficos mais frequentes foram a presença de nódulos pulmonares múltiplos, predominando nas bases pulmonares, presentes em 33,3% dos casos, sendo que o padrão de nódulos pulmonares escavados alcançou o percentual de 46,7% (Tabela 6.6). Os nódulos pulmonares estiveram associados a consolidações em 10% e a infiltrado intersticial em 3,3%. A TC identificou linfonomegalia em 20%, revelando-se uma técnica sensível para tal. O derrame pleural foi detectado em dois casos associados a nódulos pulmonares múltiplos (Figura 6.4). Um paciente apresentou lesão osteo-articular comprometendo a tíbia e articulação do joelho (Figura 6.5).

Tabela 6.5 - Análise Radiológica Torácica de 30 pacientes com coccidioomicose; alterações parenquimatosas, pleurais e mediastinais. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

PADRÃO RADIOLÓGICO (tipo de lesão)	Nº de Casos	%
Nódulos pulmonares múltiplos*	18	60
Nódulos pulmonares + consolidação	6	20
Nódulos pulmonares escavados	3	10
Consolidações exclusivamente	2	6,6
Infiltrado intersticial	1	3,3

\* dois casos estavam associados a linfadenomegalia mediastínica.



Tabela 6.6 - Análise Tomográfica Computadorizada de 30 pacientes com coccidioidomicose; alterações parenquimatosas, pleurais e mediastinais. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

ALTERAÇÃO TOMOGRÁFICA	Nº de Casos	%
Nódulos pulmonares múltiplos	10	33,3
Nódulos pulmonares escavados	14	46,7
Nódulos múltiplos + consolidação	3	10,0
Consolidações exclusivamente	2	6,6
Nódulos múltiplos + Infiltrado intersticial	1	3,3

Nota: seis pacientes apresentavam linfonomegalia mediastínica associada a nódulos pulmonares múltiplos e dois tinham associação com derrame pleural bilateral.

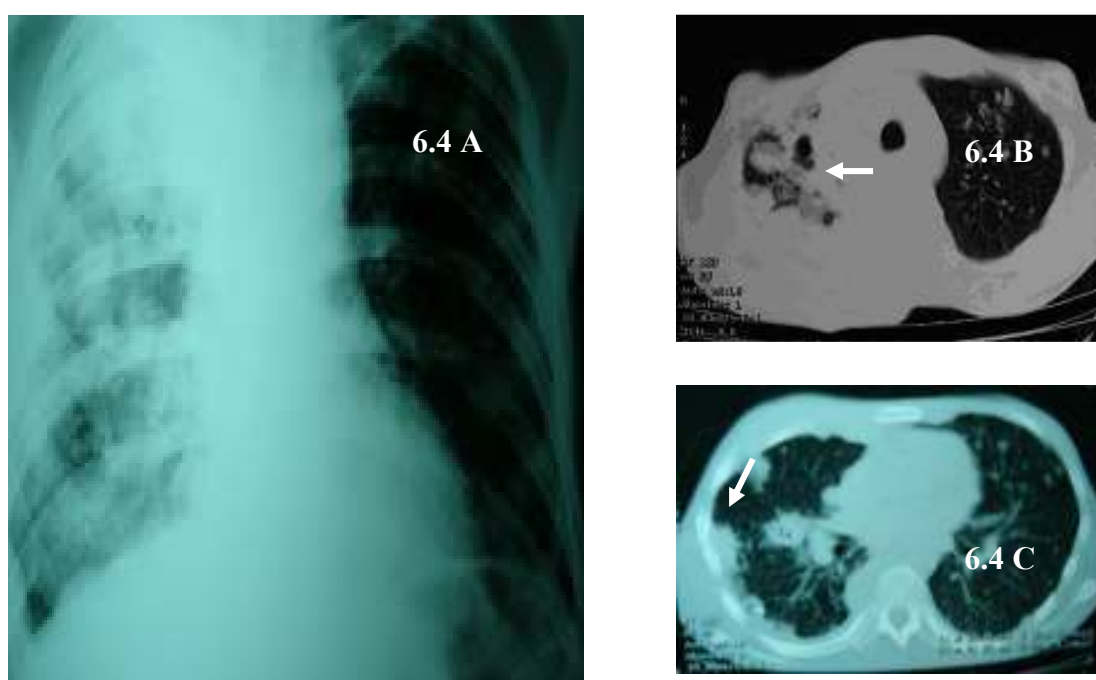


Figura 6.4 - Coccidioidomicose em indígena. 6.4 A) RX revela extensa consolidação retrátil, comprometendo o pulmão direito; 6.4 B) TC revela retração, consolidação escavada no HTD (seta) e nódulos periféricos no lobo superior(seta); 6.4 C) TC mostra nódulos periféricos e derrame pleural bilateral.



Figura 6.5 - Coccidioidomicose ósteo-articular: 6.5A) erosão da cortical óssea na face anterior do terço proximal da tíbia (seta). 6.5B) TC: derrame intra-articular posterior no joelho direito (seta).

Manifestações extrapulmonares estiveram presentes em 13 (43,3%) dos casos, predominando as manifestações dermatológicas de hipersensibilidade como eritema nodoso (26,6%), eritema polimorfo (23,3%) e exantema com lesões eritemato-escamosas (26,6%) como vistos na Tabela 6.7 e Figura 6.7. Alguns pacientes tinham mais de uma alteração cutâneo-mucosa. Comprometimento ósteo-articular por derrame na articulação do joelho, lesão lítica e periostite da tíbia foram verificados em um paciente que evoluiu para um quadro de meningite e SDRA. Com exceção de um caso, todas as manifestações extrapulmonares foram observadas na vigência do diagnóstico, portanto em evolução aguda da doença.

O teste tuberculínico foi feito sem que os pacientes estivessem submetidos a imunossupressão medicamentosa; um deles era portador de diabetes mellitus em uso de insulina. Dezenove pacientes fizeram o PPD: 17 (89,5%) foram não reatores e 2 (10,5%) mostraram um PPD reator.

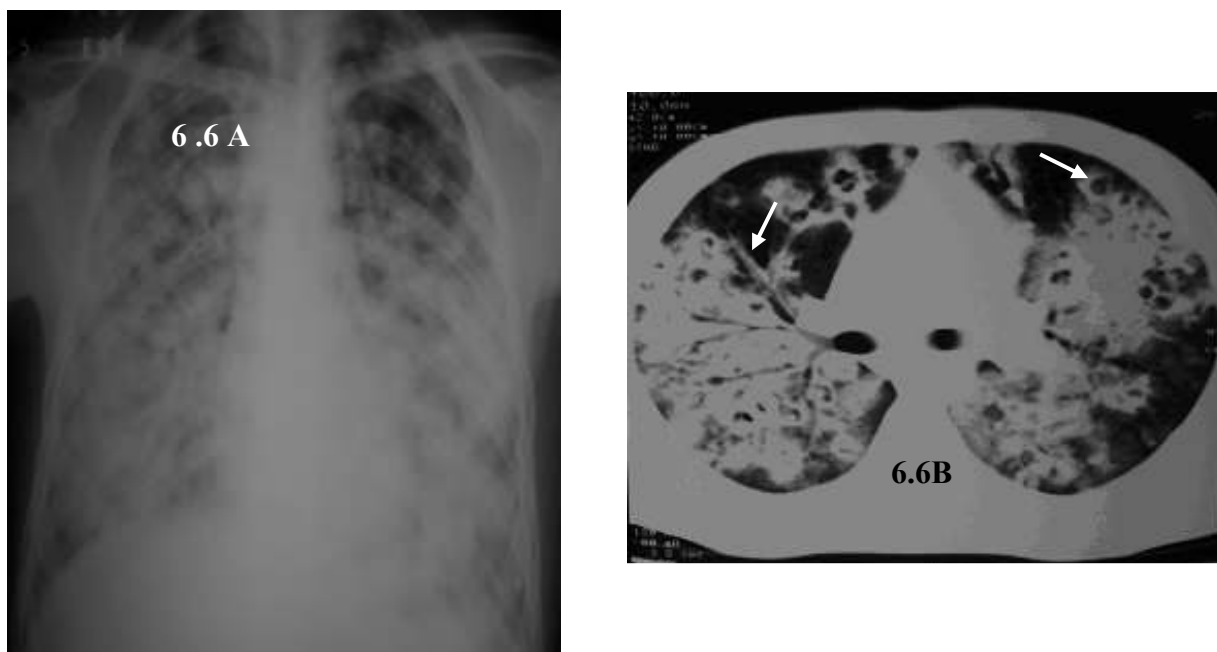


Figura 6.6 - Coccidioidomicose pulmonar aguda, com SDRA evoluindo para óbito: 6.6 A) RX com extensa consolidação alveolar bilateral. 6.6B) TC revela extensa consolidação alveolar bilateral com cavidades periféricas e broncogramas aéreos(setas).

Tabela 6.7 - Manifestações extrapulmonares na coccidioidomicose pulmonar. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES (N=30)	Nº de Casos	%
Eritema nodoso	8	26,6
Lesão eritematoescamosa	8	26,6
Eritema polimorfo	7	23,3
Úlcera de língua	4	13,3
Úlcera de lábio	2	6,6
Ósteo-articular	1	3,3
Meningite	1	3,3
Piodermite	1	3,3

Nota: seis pacientes apresentaram concomitância de eritema nodoso e polimorfo e dois mostraram lesão ulcerada de língua associada a eritema nodoso.

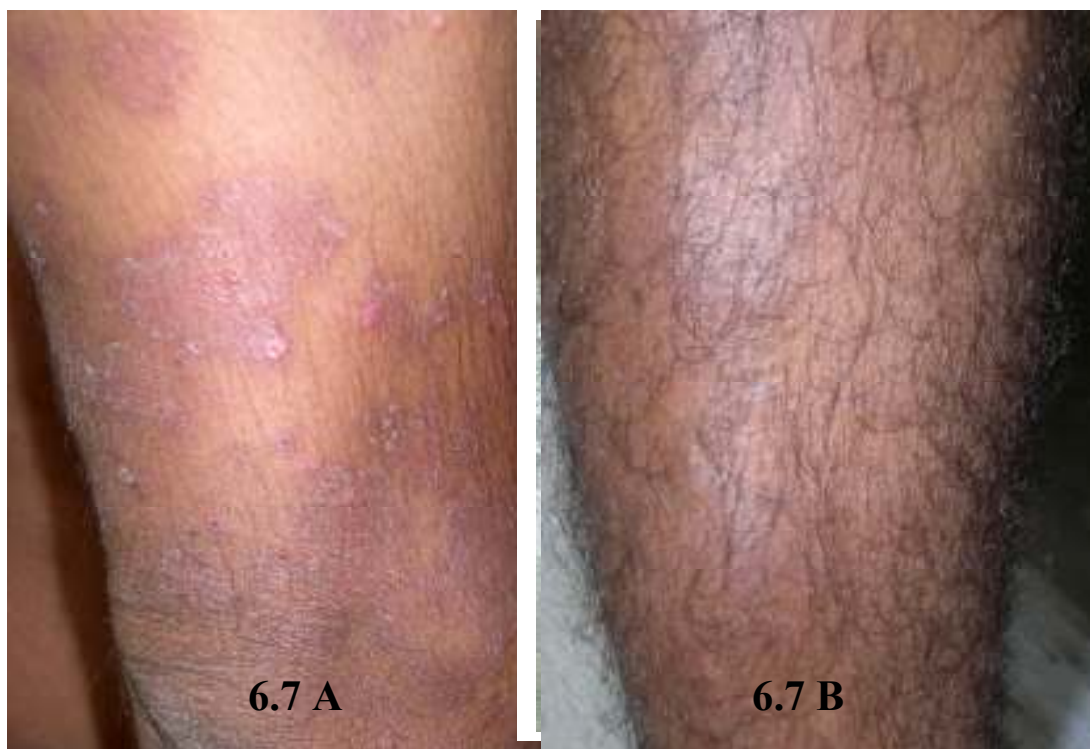


Figura 6.7 - Manifestações cutâneas da coccidioidomicose. 6.7A) Exantema maculopapular com formação de placas em face posterior do braço direito; 6.7B) Eritema nodoso em MI (setas); 6.7 C) Vesículas e pústulas em região cervical.

Do total de casos com diagnóstico de coccidiodomicose, quatorze apresentaram comorbidades associadas e/ou evolução desfavorável (Tabela 6.8). Três pacientes evoluíram para óbito; dois com SDRA, um deles na fase aguda da doença, com extenso comprometimento pulmonar bilateral (Figuras. 6.6), mesmo na vigência de tratamento com anfotericina B e submetido à ventilação mecânica. O segundo paciente era um índio da tribo Guajajara do Maranhão, tinha feito tratamento prévio para tuberculose e, após o diagnóstico de coccidiodomicose, iniciou tratamento com itraconazol, retornando à sua aldeia; após dois meses sem supervisão clínica, foi readmitido com SDRA e meningite, evoluindo para óbito. Um terceiro óbito ocorreu também em uma paciente indígena com extenso comprometimento pulmonar e coleções purulentas no membro inferior direito (septicemia). Após o diagnóstico retornou à aldeia em uso de itraconazol, evoluindo para óbito.

Tabela 6.8 - Evolução desfavorável e/ou co-morbidades associadas à coccidiodomicose. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

DOENÇAS	Nº de Casos	%
Tabagismo	4	13,3
Tabagismo + Etilismo	3	10,0
SDRA*	2	6,6
Etilismo	2	6,6
Etilismo + Diabetes	1	3,3
Tabagismo + Silicose	1	3,3
Tabagismo + Septicemia*	1	3,3

\* evolução para óbito

## 6.2. PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Identificamos onze pacientes com diagnóstico de PCM (7,3%); todos eram do sexo masculino; quatro de cor branca (36,4%), quatro pardos (36,4%) e três negros (27,2%); a idade média dos casos estudados foi de 49 anos com extremos de 39 e 67 anos. Nove eram exclusivamente lavradores (81,8%), um exclusivamente garimpeiro e um lavrador e

garimpeiro. A escolaridade média do grupo estudado foi 2,4 anos, com analfabetismo presente em 54,5%. Oito pacientes (72,7%) preencheram os critérios de inclusão no Grupo 2: seis por apresentar lesões extra-pulmonares (tegumentar, de via aérea superior e/ou ganglionar cervical) associadas a queixas respiratórias e alterações radiográficas torácicas; dois tinham feito tratamento ineficaz para tuberculose, sem confirmação bacteriológica. Três pacientes (27,2%) foram incluídos no Grupo 1 (Tabela 6.1) por apresentarem quadro de pneumopatia de etiologia incerta. Do total de casos de PCM, quatro pacientes eram caçadores de tatu contumazes (36,4%); destes, três eram lavradores e um garimpeiro. O hábito de caçar tatu não apresentou correlação significativa com manifestação de PCM. A doença se manifestou como um quadro infeccioso crônico, com uma duração média de sintomas de 13,7 meses e extremos de 3 e 36 meses.

Dos pacientes acometidos de PCM, cinco eram lavradores no estado do Maranhão, cinco no estado do Pará e um no Piauí, sendo esse o primeiro caso autóctone diagnosticado nesse estado (Tabela 6.9). Apenas um paciente exerceu como única atividade o garimpo (São Domingos / Pará) e outro trabalhava na lavoura e garimpo. A maioria dos casos ocorreu no sudeste do Maranhão e na região centro-sul do Pará, ao longo da rodovia Transamazônica.

Todos os pacientes eram sintomáticos com queixas respiratórias crônicas; dois estavam em tratamento equivocado para tuberculose, já que a pesquisa seriada de Baar no escarro foi negativa. Os sintomas e/ou sinais mais freqüentes foram a tosse (90,8%), predominantemente produtiva (54,5%); dispnéia (63,6%), febre (63,6%) e emagrecimento (63,6%) como vistos na Tabela 6.10. Embora sete pacientes (63,3%) manifestassem variado grau de dispnéia, apenas dois (18,2%) tinham limitação física a partir de pequenos esforços.

Tabela 6.9 - Municípios e estados de ocorrência dos casos de PCM. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

MUNICÍPIOS / ESTADO	Nº DE CASOS
Adalto Cruz / MA	1
Açailândia / MA	1
Buriticupu / MA	1
Buritirana / MA	1
São Domingos / MA	1
Abel Figueiredo / PA	1
Altamira / PA	1
Rio Maria / PA	1
Nova Ipixuna / PA	1
Marabá / PA	1
Luzilândia / PI	1
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>

Tabela 6.10 - Principais sintomas e/ou sinais dos casos de PCM. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	N ° (11 casos)	%
Tosse	10	90,8
Produtiva	6	54,5
Seca	4	36,3
Dispnéia	7	63,6
Febre	7	63,6
Emagrecimento	7	63,6
Astenia	2	18,2

Os exames de maior sensibilidade para o diagnóstico foram a pesquisa do agente no escarro, através da cultura (87,5%) e pesquisa direta (81,8%). A ID foi positiva em

62,9%. A identificação do agente etiológico foi positiva em todas as biópsias realizadas : duas de laringe, uma de gânglio cervical e outra de epiglote.

Tabela 6.11 - Exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico de PCM. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

EXAMES LABORATORIAIS	Nº Casos	%
Exame Micológico Direto	9/11	81,8
Cultivo	7/8	87,5
Imunodifusão	5/8	62,9
Histopatológico	4/4	100,0

O padrão radiológico mais freqüente foi o misto alveolar e intersticial com predomínio nos terço médio dos campos pulmonares (asa de borboleta), presente em 54,5% dos casos; seguidos pelos padrões de consolidação e nodular bilaterais (18,2%) e miliar (9,1%) (Tabela 6.12 e Figura 6.8)

Tabela 6.12 - Análise radiológica torácica (RX) em 11 pacientes com PCM atendidos na CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

PADRÃO RADIOLÓGICO	Nº	%
Padrão misto alveolar-intersticial bilateral	6	54.5
Consolidação bilateral	2	18.2
Nodular bilateral	2	18.2
Miliar	1	9.1
TOTAL	11	100



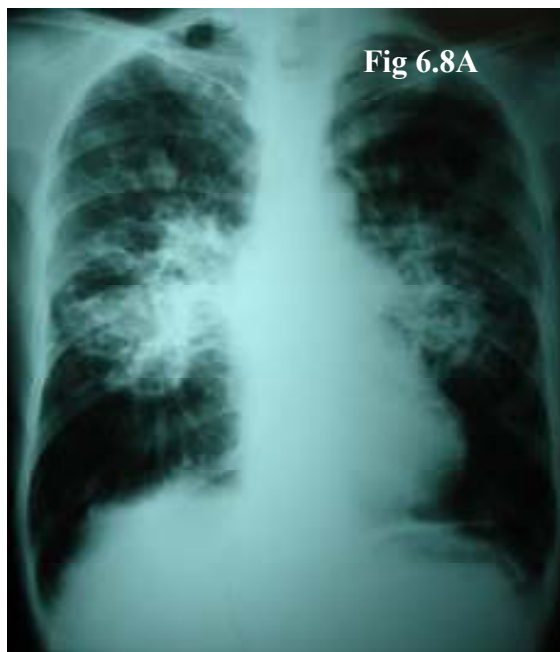


Figura 6.8 A - RX revela padrão misto alveolar e intersticial bilateral com predomínio no terço médio dos campos pulmonares (“asa de borboleta”) e hiperinsuflação nos terços inferiores.

Figura 6.8 B - TC mostra consolidações parenquimatosas e múltiplas lesões escavadas bilateralmente (setas).

A TC evidenciou padrão misto alveolar e intersticial expressando o típico “asa de borboleta” (63,7%) e consolidações parenquimatosas em 18,2% (Tabela 6.13). As lesões escavadas só foram evidenciadas com o recurso da TC em 18,2% dos casos (Figura 6.8 B). O padrão miliar observado na Figura 6.9 é indistinguível do que é visto na tuberculose miliar .

Tabela 6.13 - Alterações Tomográficas em 11 pacientes com PCM atendidos na CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006). Alterações parenquimatosas.

PADRÃO TOMOGRÁFICO	Nº	%
Misto alveolar-intersticial bilateral	6	54.5
Consolidação bilateral escavada	2	18.2
Nodular bilateral não escavada	2	18.2
Miliar	1	9.1
TOTAL	11	100,0

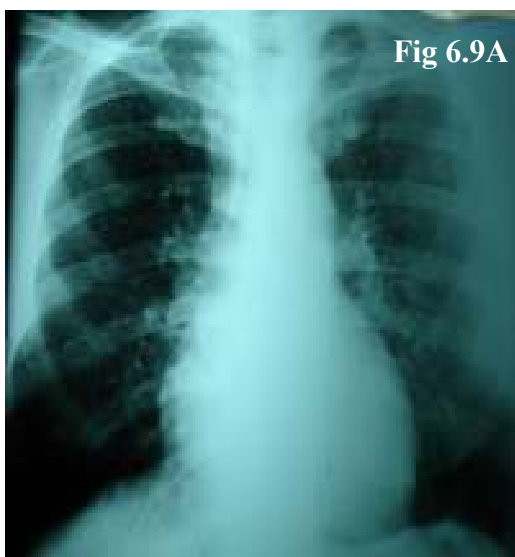


Figura 6.9 A - RX revela micronódulos distribuídos difusamente (padrão miliar).

Figura 6.9 B - TC mostra micronódulos de tamanho uniforme distribuídos difusamente em ambos pulmões.

Dos onze casos com PCM, seis (54,5%) foram classificados na forma disseminada crônica e cinco (45,4%) na forma pulmonar crônica. Foram detectadas 17 lesões extrapulmonares em seis pacientes distintos (Tabela 6.14).

Tabela 6.14 – Manifestações extrapulmonares na PCM. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006).

ACOMETIMENTO	Nº	%
Boca	5/11	45,4
Língua	4/11	36,4
Pele	3/11	27,3
Linfonodo cervical	2/11	18,2
Laringe	2/11	18,2
Epiglote	1/11	9,1

Do total de onze pacientes com PCM, oito realizaram o teste tuberculínico através do PPD Rt 23, com leitura feita após 72 ou 96 horas de inoculação; em 100 % dos casos o PPD foi não reator. Nenhum dos pacientes estava em uso de terapia imunossupressora.

Todos os pacientes com PCM eram tabagistas e em 45,4% dos casos havia associação com etilismo. Sete pacientes (63,3%) tinham variado grau de dispnéia; apenas dois (18,2%) tinham limitação física a partir de pequenos esforços.

### 6.3. ASPERGILOSE

Identificamos doze pacientes com aspergilose, dez preencheram os critérios para serem enquadrados no Grupo 2, pois tinham feito tratamento para tuberculose e permaneciam sintomáticos embora apresentando exame direto e cultivo para Baar negativos. A idade média dos pacientes foi de 46,8 anos com extremos de 28 e 70; seis eram brancos (50%), cinco pardos (41,6%) e um negro (8,3%). Oito pacientes eram homens (66,6%). A escolaridade média foi de 1,3 anos, sete eram analfabetos (58,3%). Oito pacientes (66,6%) residiam em zona urbana (Tabela 6.15) exercendo as seguintes profissões: pintor (2); do lar (2); construção civil (1); gari (1); auxiliar de enfermagem (1), um deles não trabalhava por ser doente mental; quatro pacientes residiam em zona rural e trabalhavam como lavradores. Onze pacientes residiam no estado do Piauí, apenas um era procedente do estado do Maranhão (Tabela 6.15).

Tabela 6.15 - Procedência dos pacientes acometidos de aspergilose. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

MUNICÍPIO	Nº	%
Teresina/PI	5	41,7
Cocal/PI	1	8,3
Monsenhor Gil/PI	1	8,3
Parnaíba/PI	1	8,3
Água Branca/PI	1	8,3
Luzilândia/PI	1	8,3
Piripiri/PI	1	8,3
Alto Alegre/MA	1	8,3
TOTAL	12	99,8

No Grupo 1 foram incluídos três pacientes. Um caso tratava-se de um paciente de 70 anos, procedente de Teresina/PI, de cor parda, não fumante, etilista, queixava-se de dispnéia e hemoptise importantes. Não referia tratamento atual ou prévio para tuberculose. O PPD mostrou-se não reator. O estudo radiológico revelou bola fúngica, evidenciada pelo RX e TC

(Figura 6.10). A pesquisa direta e cultivo do escarro foram negativas para fungos. Como havia dúvidas em relação ao diagnóstico, indicou-se uma biópsia pulmonar transtorácica (massa periférica), cujo histopatológico permitiu identificar o *Aspergillus fumigatus*, confirmado por cultura positiva do espécime. A ID foi negativa. O paciente iniciou tratamento com anfotericina B, mesmo assim evoluiu com agravamento da hemoptise e insuficiência respiratória, culminando em óbito no oitavo dia do tratamento. Esse quadro se assemelhou a aspergilose semi-invasiva descrita por Geftter et al. em 1981.

Outro paciente era uma enfermeira de 58 anos, de cor branca, procedente de Teresina/PI, com quadro de asma (tosse, sibilos, aperto torácico e dispnéia), confirmada por espirometria, seguida de responsividade da prova broncodilatadora. A paciente não relatava antecedente pessoal ou familiar de asma. A ID foi positiva para *Aspergillus*. O teste de reatividade imediata ao *Aspergillus* mostrou-se positivo e a dosagem de IgE específica elevada. A pesquisa de fungos no escarro mostrou-se negativa. Apesar de apresentar PPD reator forte não havia relato de tratamento prévio para tuberculose. O estudo radiológico através de RX e TC mostrou bronquiectasias centrais e áreas de impactação de muco (microatelectasias); não havia bola fúngica (Figura 6.11) Esse quadro é típico de ABPA.

Os doze pacientes eram sintomáticos predominando o quadro de tosse (66,6%) e hemoptise (58,3%) (Tabela 6.16). Os dez pacientes do Grupo 2 referiam tratamento prévio para tuberculose, embora não soubessem informar se tinham escarro positivo no início do tratamento. Ao entrarem no protocolo de investigação do presente estudo, todos estavam negativos à baciloscopia e cultivo para Baar.

Tabela 6.16 - Principais sintomas e/ou sinais na aspergilose pulmonar. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	Nº	%
Tosse	8	66,7
Tosse produtiva	7	58,3
Tosse seca	1	8,3
Hemoptise	7	58,3
Dispnéia	5	41,7
Emagrecimento	2	16,6
Dor torácica	1	8,3
Febre	1	8,3

Dos doze casos estudados, sete tiveram confirmação laboratorial (Tabela 6.17); cinco pela ID e três pela identificação histopatológica em espécime pulmonar obtida através de biópsia pulmonar transtorácica; um desses tinha também sorologia positiva. As biópsias pulmonares foram feitas nos casos de dúvidas para o diagnóstico diferencial com neoplasia. A confirmação histopatológica para aspergilose foi obtida em 100% dos casos; em um deles também através de cultivo de espécime pulmonar. A pesquisa direta e o cultivo do escarro mostraram-se sempre negativos.

Tabela 6.17 - Exames laboratoriais utilizados para o diagnóstico de aspergilose. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

EXAMES LABORATORIAIS	Nº	%
Imunodifusão	5/11	45,4
Histopatológico	3/03	100,0
Cultivo (espécime pulmonar)	1/01	100,0
Exame direto/escarro	0/11*	0,0

\*todas as pesquisas diretas foram negativas.

Dentre os doze casos de aspergilose, cinco tiveram o diagnóstico firmado apenas por achado de bola fúngica evidenciada pelo RX e/ou TC. Os achados mais frequentes ao RX foram: bola fúngica (41,1%) (Figura 6.10 A); bronquiectasias (25 %), massa pulmonar (25%) (Tabela 6.18).

Tabela 6.18 - Análise radiológica torácica (RX) dos casos de *aspergilose*. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

PADRÃO RADIOLÓGICO	Nº	%
Bola fúngica	5/12	41,7
Bronquiectasias	3/12	25,0
Massa pulmonar	3/12	25,0
Consolidação	1/12	8,3

A TC revelou-se como um método de alta sensibilidade para o diagnóstico de “bola fúngica” (83,3%), alteração mais frequente no nosso estudo (Tabela 6.19 e Figura 6.10 B). Uma paciente, com quadro de ABPA, tinha um padrão de bronquiectasias centrais e outro

paciente que evoluiu para óbito (aspergilose semi-invasiva), tinha um padrão de bola fúngica associada a consolidação pulmonar.

Tabela 6.19 - Análise tomográfica do tórax dos casos de aspergilose. CP/HGV, Teresina-PI (08/2003 a 07/2006)

PADRÃO TOMOGRÁFICO	Nº	%
Bola fúngica	6/12	50,0
Bola fúngica + Massa pulmonar	2/12	16,6
Bola fúngica + Consolidação	2/12	16,6
Bronquiectasias	2/12	16,6

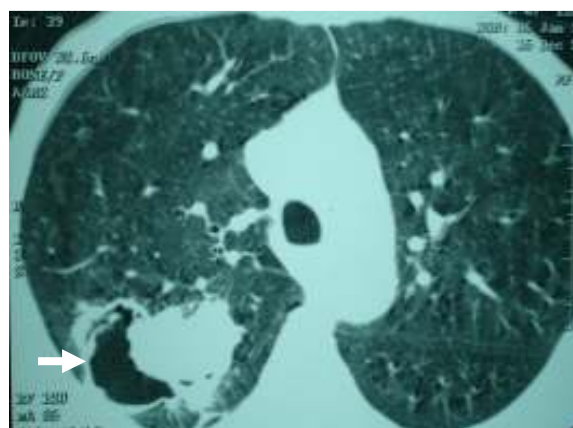


Figura 6.10 A - RX revela “bola fúngica” ocupando parcialmente cavidade no lobo superior do pulmão direito.

Figura 6.10 B - TC mostra “bola fúngica” extendendo-se ao parênquima pulmonar, com imagem clássica “em guizo” (seta)

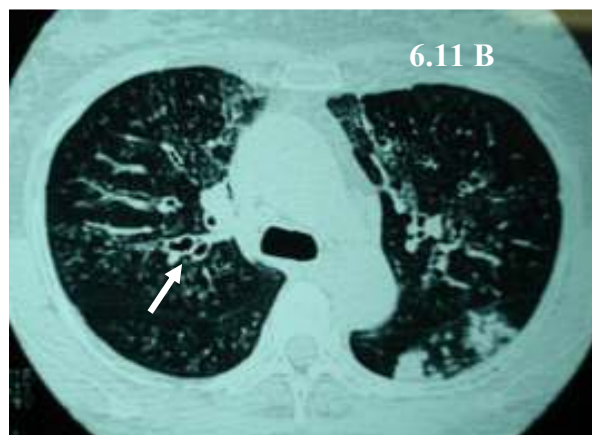


Figura 6.11 A) RX evidencia consolidação peri-hilar no 1/3 médio bilateralmente.

Figura 6.11 B) TC mostra bronquiectasias centrais (seta) e impaction mucóide no segmento ápico-posterior à esquerda.

Dez pacientes foram submetidos ao teste tuberculínico com PPD, a metade apresentou teste reator forte. Na nossa casuística, 83,3% dos pacientes relatavam tuberculose prévia (Tabela 6.20). Não havia pacientes com imunossupressão. Um paciente evoluiu para insuficiência respiratória e óbito, por quadro de aspergilose semi-invasiva.

Tabela 6.20 - Co-morbidades associadas a aspergilose. Teresina-PI (08/2003 a 07/2006).

DOENÇAS	Nº	%
Tuberculose prévia	10/12	83,3
Tabagismo	3/12	25,0
Etilismo	2/12	16,6
Insuficiência respiratória*	1/12	8,3

\* evolução para óbito

## 6.4. HISTOPLASMOSE

Identificamos três pacientes portadores de histoplasmose. Os casos relatados abaixo, foram diagnosticados fora de surto epidêmico; dois oriundos de zona urbana do estado do Piauí e um de zona rural do estado do Maranhão. Nenhum deles era caçador de tatu. Dois pacientes foram classificados no Grupo 2: um desses pacientes procedente do estado do Piauí não exercia ocupação de risco embora relatasse a presença de morcegos em seu domicílio; o paciente procedente do estado do Maranhão era cavador de poços artesanais. O paciente classificado no Grupo 1, referia exposição à poeira durante demolição e reconstrução de sua moradia.

### 6.4.1. RELATO DO CASO 1 (Grupo 2 - Tabela 6.1)

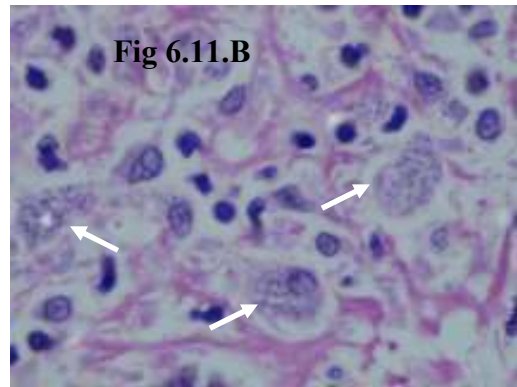
OAFF, 50 anos de idade, sexo masculino, procedente de Teresina/PI, branco, médico e professor universitário, ex-fumante. Há 30 meses apresentou um quadro agudo de pneumonia alveolar manifestado por dor torácica e febre, sendo tratado com ampicilina por um período de 10 dias com boa evolução clínica. Relatava a presença de morcegos em seu domicílio. Após 24 meses, surgiram pápulas eritematosas e infiltradas, com 0.8 cm de diâmetro, localizadas na face lateral do 1/3 médio do braço direito (Figura 6.11 A).

O estudo histopatológico das lesões submetidas a biópsias, coradas pela HE/PAS, revelou a presença de elementos fúngicos compatíveis com *Histoplasma capsulatum*. A pesquisa de fungos no escarro foi negativa. A sorologia pela técnica de *Western Blot* foi positiva com linhas H e M. O RX, à época da infecção pulmonar, revelou um padrão de consolidação pulmonar (Figura 6.11 C) e a TC, além da presença de consolidação, adenomegalia peribrônquica e subcarinal (Figura 6.11 D). O paciente foi submetido a tratamento com 400mg de itraconazol, por um período de 4 meses, tendo excelente resposta clínica.





**Fig 6.11 A**



**Fig 6.11.B**

Figura 6.11 A - Pápulas eritematosas de 0.8 cm de diâmetro localizadas na face lateral do 1/3 médio do braço direito.

Figura 6.11 B - Coloração pelo PAS mostra fragmento de pele com denso infiltrado inflamatório constituído por macrófagos, células epitelióides e células de Langhans, além de infiltrado linfocitário e numerosos plasmócitos. Presença de vários macrófagos e células gigantes contendo *Histoplasma capsulatum* (setas).



**Fig. 6.11 C**



**Fig. 6.11 D**

Figura 6.11 C - RX revela consolidações peri-hilar no pulmão direito associada a linfonomegalia homolateral.

Figura 6.11 D - TC do tórax em janela para o mediastino revela linfonomegalia hilar e consolidação anterior no 1/3 médio do pulmão direito.

#### 6.4.2. RELATO DO CASO 2 (Grupo 1 - Tabela 6.1)

MDBO, 68 anos, sexo feminino, procedente de Uruçuí/PI, branca, do lar, analfabeta, não fumante. Revelava exposição prévia à poeira durante demolição e reforma de cômodos em seu domicílio. Queixava-se de tosse produtiva, dor torácica e hemoptise há cerca de 3 meses. Fez uso de antibiótico sem melhora do quadro clínico. O RX mostrou opacidade na base do pulmão direito com componente atelectásico (Figura 6.12 A). A TC revelou consolidação com componente atelectásico na base do hemitórax direito no segmento basal posterior (Figura 6.12 B). Foi submetida a broncofibroscopia cujo laudo foi normal. A pesquisa de Baar e fungos no broncoaspirado foram negativas. O PPD foi não reator. Realizou-se biópsia pulmonar transtorácica, cujo espécime corado pela HE/PAS mostrou processo inflamatório granulomatoso com células gigantes multinucleadas, áreas de necrose, fibrose, intenso infiltrado inflamatório linfocitário e estruturas fúngicas compatíveis com *Histoplasma capsulatum* (Figura 6.13). A sorologia de ID foi não reagente. A paciente fez tratamento com itraconazol na dose de 400mg /dia, por um período de 4 meses tendo excelente resposta clínica.

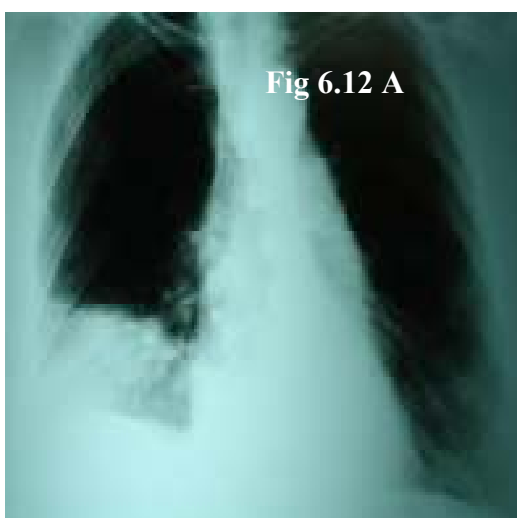


Figura 6.12 A - RX revela opacidade na base do pulmão direito com componente atelectásico.

Figura 6.12 B - TC mostra consolidação com componente atelectásico e bordos irregulares na base do hemitórax direito, no segmento basal posterior.

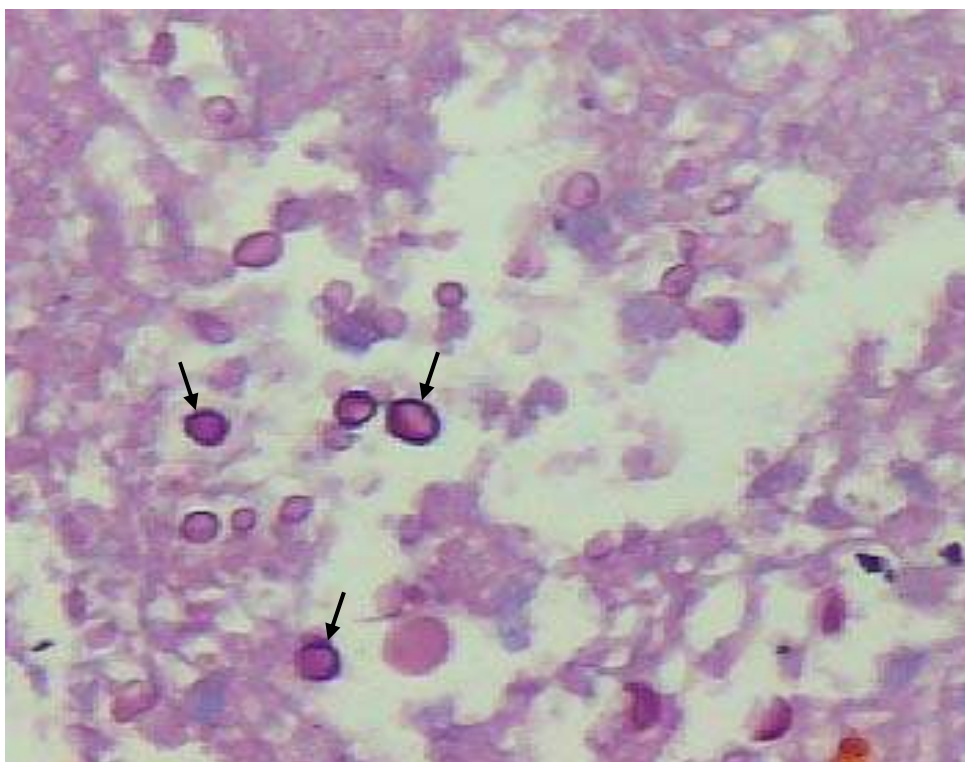


Figura 6.13 - Aspectos histopatológicos da histoplasmose em biópsia pulmonar transtorácica. Coloração : PAS; aumento: 400x; *Histoplasmas* em área necrótica da amostra (setas) .

#### 6.4.3. RELATO DO CASO 3 (Grupo 2 - Tabela 6.1)

EGO, 51 anos, masculino, procedente de Barão de Grajaú /MA, pardo, analfabeto, não fumante, lavrador e cavador de poços. Queixava-se de dor torácica e dispnéia aos médios esforços. Relatava ter feito a escavação de 15 poços artesanais com profundidade média de 20 metros. Fez tratamento para tuberculose por um período de um ano, sem melhora clínica. A pesquisa de fungo e Baar no escarro foi negativa. A sorologia de ID foi positiva para *Histoplasma capsulatum*. O RX revelou nódulos pulmonares múltiplos. À TC áreas de confluência dos nódulos, grandes opacidades, formando áreas de fibrose maciça progressiva, padrão radiológico compatível com silicose (ILO 1980). O PPD foi reator forte. Fez-se segmento clínico do caso, sem tratamento antifúngico em razão da estabilidade do quadro clínico; os sintomas respiratórios foram atribuídos à silicose (co-morbidade).

## 6.5. CRIPTOCOCOSE

As manifestações pulmonares da criptococose têm sido raramente evidenciadas, embora a porta de entrada da doença seja respiratória. Dois casos de criptococose foram diagnosticados em pacientes oriundos do estado do Piauí, classificados no Grupo 2 (Tabela 6.1). O caso 1 retrata a associação de criptococose e silicose: o paciente apresentava volumoso gânglio na cadeia cervical anterior e quadro pulmonar de silicose. No caso 2, o paciente apresentou criptococose com manifestações meníngea e pulmonar; a primeira manifestação foi de meningite por *Cryptococcus*, posteriormente foi detectado envolvimento pulmonar pelo fungo e por Baar, ambos detectados através de pesquisa direta em LBA.

### 6.5.1. RELATO DO CASO 1 (Grupo 2 - Tabela 6.1)

JSF, 49 anos, sexo masculino, procedente de Nova Santa Rita/PI, branco, analfabeto, ex-fumante, vigia de colégio, lavrador, caçador de tatu e cavador de poços. O paciente referiu o aparecimento de um nódulo na cadeia cervical anterior à direita há cerca de 40 dias; ao exame físico, o nódulo era móvel e de consistência elástica, medindo aproximadamente 3.0 x 2.0 cms (Figura 6.14 A). O RX revelou nódulos pulmonares múltiplos bilaterais. A TC mostrou nódulos pulmonares múltiplos confluentes e linfonodos mediastínicos calcificados (egg shell), padrão compatível com silicose (Figura 6.14 B e 6.14 C), grande opacidade padrão A (ILO 1980). A pesquisa direta de fungo e Baar no escarro foram negativas. A ID mostrou-se não reagente. O estudo histopatológico do gânglio cervical em coloração por HE, revelou a presença de elementos fúngicos capsulados birrefringentes, típicos de *Cryptococcus*.



Figura 6.14 A - Linfonodo em cadeia cervical anterior à direita; móvel e de consistência elástica, medindo aproximadamente 3.5 x 2.5 cm.



Figura 6.14 B - TC mostra opacidades bilaterais em lobos superiores correspondentes a micronódulos confluentes(seta).

Figura 6.14 C - TC (janela mediastinal) revela micronódulos parenquimatosos e linfonodos mediastinais calcificados (egg shell) (seta).

#### 6.5.2. RELATO DO CASO 2 (Grupo 1 - Tabela 6.1)

JBS, 35 anos, sexo masculino, procedente de Valença/PI, pardo, lavrador e caçador de tatus; em setembro de 2004 o paciente abriu o quadro com meningite e alterações radiológicas pulmonares o *C. neoformans* foi identificado em exame direto do LCR com tinta nanquim. O paciente foi tratado com dose plena de dois gramas de anfotericina B tendo evolução favorável à época. Em maio de 2005, retornou com quadro de dispnéia, tosse, febre elevada. As pesquisas diretas para fungos no escarro e Baar foram negativas. O LBA foi positivo para Baar e negativo para fungos. O padrão radiológico era de nódulos múltiplos bilaterais. No curso de tratamento para a tuberculose o paciente evoluiu para óbito. Esse paciente era portador de artrite reumatóide e estava em uso de prednisona por tempo prolongado.

## 7. DISCUSSÃO

A presente investigação seguiu um desenho observacional, prospectivo e descritivo, estudando dois grupos amostrais bem definidos de pacientes com pneumopatia, oriundos da demanda direcionada à CP/HGV para esclarecimento diagnóstico (Grupo 1) ou para investigar um tratamento mal sucedido para tuberculose, ou mesmo o caso de paciente tratado inicialmente como tuberculose sem confirmação bacteriológica ou que apresentasse manifestação extrapulmonar (Grupo 2). No período de três anos (08/03-07/06) foram atendidos 13.952 pacientes na CP/HGV, referenciados principalmente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para tratamento e/ou esclarecimento diagnóstico de pneumopatias agudas ou crônicas. Desses, foram selecionados 150 pacientes com manifestações pulmonares, distribuídos nos dois grupos amostrais referidos (Tabela 6.1), conforme critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Entre os pacientes selecionados, identificamos 58 com micose pulmonar, sendo 46 com micose sistêmica e 12 com micose oportunística, correspondendo a 38,6% da amostra (Tabela 6.1). Das manifestações pulmonares causadas por fungos a mais prevalente foi a coccidioomicose (20%), seguida por aspergilose (8%), paracoccidioomicose (7,3%), histoplasmose (2%) e criptococose (1,3%). Foi estatisticamente significativa a prevalência da coccidioomicose no Grupo 1 ( $p < 0,05$ ). Esse fato deve-se ao número elevado de casos de coccidioomicose (29) manifestar-se de forma aguda, por aspiração de grande inóculo (Macedo 2006). No Grupo 2 as micoses mais frequentes foram a aspergilose e PCM (Tabela 6.1), notadamente por similitude radiológica dessas duas micoses com a tuberculose pulmonar, de potencial evolutivo duvidoso. Houve significância estatística na inclusão da aspergilose no grupo 2 ( $p < 0,05$ ), já que nesse grupo se encontravam os casos tratados como tuberculose e que tiveram baciloscopia do escarro negativa ou que responderam mal ao tratamento.

Dentre as pneumopatias não fúngicas as mais prevalentes foram tuberculose (16%), bronquiectasias (14%) e silicose (10,7%) (Tabela 6.1). Nos serviços de saúde pública o diagnóstico de tuberculose pulmonar está baseado, essencialmente, na baciloscopia do escarro e radiografia do tórax. A cultura do *M. tuberculosis*, o mais sensível e específico método de diagnóstico, está restrita a poucas unidades de referência, localizadas nos grandes centros urbanos (Natal et al 1998). A tuberculose tem sido considerada, de modo errôneo, como diagnóstico inicial em várias oportunidades. Os resultados do Grupo 2 (Tabela 6.1) retratam a diversidade e a elevada incidência de pneumopatias não tuberculosas consideradas

inicialmente como tal. A bronquiectasia foi a segunda pneumopatia não fúngica mais freqüentemente diagnosticada no Grupo 2. Esse achado deu-se por equívocos no diagnóstico, ao considerar-se como tuberculose alterações radiológicas compatíveis com bronquiectasias, a maioria traduzindo seqüelas de tuberculose previamente tratada. Essas lesões foram melhor identificadas pela TC. A silicose foi a terceira pneumopatia não fúngica mais freqüentemente diagnosticada. Além dos 16 casos isolados de silicose, houve associação desta com coccidioidomicose (dois casos), histoplasmoses (um caso) e criptocose outro caso. Diante do diagnóstico de silicose é importante que se busque associação com micoses sistêmicas, mormente aquelas que tiverem como agente etiológico um fungo geofílico. Casos rotulados como silicose podem também esconder um diagnóstico não assinalado de micose (Deus Filho et al. 2000).

Estudos realizados no Brasil, em pacientes com pneumopatias a esclarecer, utilizando como técnica sorológica de triagem a imunodifusão dupla em gel de ágar (ID), têm demonstrado uma prevalência de micose sistêmica próxima a 5%, principalmente a PCM e aspergiloses, vindo a seguir a histoplasmoses (Andrade 1987; Chagas 1982; Cruz, Castro & Wanke 1987). Em populações selecionadas, como em indivíduos suspeitos de tuberculose pulmonar, mas sem confirmação bacteriológica e em indivíduos com pneumopatias recorrentes sem confirmação bacteriológica para tuberculose, esta proporção aumenta muito, chegando a 30% das populações investigadas (Cruz, Castro & Wanke 1987, Wanke et al. 1996).

A ocorrência de micoses sistêmicas no semi-árido nordestino carece de estudos que possam retratar, de modo consistente, indicadores epidemiológicos de incidência, prevalência, morbidade e mortalidade. O fato de as micoses pulmonares não serem doenças de notificação compulsória, agrava ainda mais o desconhecimento da real magnitude do problema. Uma melhor sobrevivência de hospedeiros imunocomprometidos tornou necessário um maior conhecimento acerca das doenças fúngicas, bem como do acesso a recursos de diagnóstico micológico seguros. O Piauí é um estado de localização equatorial e de baixas altitudes, com clima quente o ano inteiro, temperatura média de 28°C, umidade relativa do ar em torno de 60% podendo situar-se abaixo de 30% nos períodos mais quentes, baixa pluviosidade anual, entre 500 e 1500 mm, distribuída irregularmente e variando de ano para ano. O tipo de vegetação encontrado é variado, predominando o cerrado ou savana ao sul, vegetação de transição na área central e caatinga típica do semi-árido, onde se destacam as leguminosas e cactáceas, na região sudeste. À proporção que haja um distanciamento da capital em direção



sul, as características de aridez ficam mais evidentes, com a presença de caatinga e leguminosas cactáceas (Eulálio 2000).

Embora a PCM fosse bem conhecida entre os colegas infectologistas do Piauí desde a década de 1980, acometendo pacientes egressos do estado do Maranhão e Região Amazônica, as demais micoses com manifestações pulmonares foram de reconhecimento mais recente, destacando-se a coccidioomicose a partir do diagnóstico da primeira microepidemia em 1991 (Wanke et al. 1999). A micose sistêmica mais frequentemente diagnosticada no Grupo 1 foi a coccidioomicose, grupo que incluía pacientes com pneumopatias não diagnosticadas por métodos habituais. Apenas um paciente vinha em tratamento prévio para tuberculose (Grupo 2), apresentando a forma disseminada da doença (evolução crônica). Houve predomínio da forma aguda de coccidioomicose porque os casos identificados no presente trabalho, na quase totalidade, resultaram da aspiração de um grande inóculo (Macedo 2006). No entanto, embora não diagnosticados no presente estudo, os casos de evolução crônica da micose não devem ser esquecidos como diagnóstico diferencial da tuberculose de evolução desfavorável. O médico deve considerar a possibilidade de doença fúngica, sempre que estiver diante de uma pneumonia subaguda ou crônica que não respondeu a antibióticos antibacterianos e na qual não foi evidenciada etiologia por bactéria, micobactéria ou vírus.

## **7.1. COCCIDIOIDOMICOSE**

O primeiro caso de coccidioomicose no Brasil foi relatado por Gomes et al em 1978, em paciente egresso da Bahia e residente em São Caetano do Sul/SP e que apresentava hemoptise e lesão pulmonar cavitária. Mesmo com baciloscopia negativa foi tratado como tuberculose pulmonar, sem melhora, razão pela qual foi submetido a lobectomia inferior do pulmão direito, cujo exame histopatológico revelou o correto diagnóstico de coccidioomicose. Vianna et al em 1979 diagnosticaram em Brasília, em paciente procedente de Floriano/PI, o segundo caso no Brasil, em paciente com pneumopatia crônica persistente mesmo após tratamento para tuberculose, justificando uma biópsia pulmonar. O exame histopatológico do tecido pulmonar possibilitou o diagnóstico correto.

Trabalhos subseqüentes realizados em parceria de pesquisadores do Laboratório de Micologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), docentes da UFPI, médicos da CP/HGV e do Instituto de Doenças

Tropicais Nathan Portella (IDTNP), permitiram a identificação de novos casos em humanos e cães, com isolamento do fungo a partir de pacientes, de amostras de solo e de tatus *Dasytus novemcintus*, único reservatório da doença conhecido até o presente em nosso País (Wanke et al 1995, 1999; Eulálio 2000). À medida que a micose passou a ser reconhecida na região por médicos pneumologistas e infectologistas, e que técnicos treinados passaram a firmar o diagnóstico, o número de casos aumentou consideravelmente. Já foram diagnosticados mais de 80 casos humanos no estado do Piauí, identificados em 15 microepidemias e como casos isolados, distribuídos em 28 municípios distintos do Piauí e em três do estado do Maranhão (casuística do PI e MA até 07/06) (Eulálio 2006). Um melhor conhecimento da doença e a parceria de cooperação inter-institucional, foi determinante para que metade destes casos tenham sido diagnosticados entre 08/03-07/06.

Considerando que durante o período de estudo não ocorreram dificuldades no encaminhamento de pacientes que preencheram os critérios de inclusão, estimamos que os pacientes com o diagnóstico de coccidioomicose representem a incidência de casos desse período na CP/HGV. Foram notificados na clínica de Pneumologia, fora do protocolo, 1695 casos de tuberculose com uma média anual de 565 pacientes. Os 30 casos de coccidioomicose diagnosticados no mesmo período representam 1,77% de toda a notificação em tuberculose. No entanto, a coccidioomicose foi isoladamente a enfermidade mais freqüente no nosso estudo (20%), e sem dúvida é a micose sistêmica autóctone mais importante na região do semi-árido. Quando a coccidioomicose se apresenta sob a forma de microepidemia, o número médio de participantes em cada caçada é de três indivíduos, que se revezam na tarefa de escavação e remoção da terra para alcançar o tatu que se refugia na toca. Nos casos de microepidemia em que investigamos a micose em todos os envolvidos nas caçadas, esta foi confirmada em todos eles, mesmo nos que apresentavam poucas manifestações ou eram aparentemente sadios. Estimamos que para cada caso isolado diagnosticado após caçada a tatu, poderíamos ter mais dois indivíduos com a infecção, posto que 2/3 dos infectados têm quadros autolimitados (Galgiani 2005).

Na nossa casuística a infecção ocorreu em área rural de 17 municípios do estado do Piauí e 1 do Maranhão, com maior concentração nas regiões centro-sul e sudoeste do estado. A Tabela 6.2 mostra os municípios onde os pacientes adquiriram a infecção, todos localizados ao sul da capital Teresina, com maior concentração de casos na região sudoeste do estado (Figura 6.1). Nos municípios de Canto do Buriti (PI), Uruçuí (PI) e Arame (MA) foram diagnosticados mais de um caso, fora de surto epidêmico. Os dois casos do município de

Arame/MA são de indígenas da tribo Guajajara. Em duas microepidemias (São João do Piauí/PI e São Lourenço/PI), nas quais seis pacientes foram acometidos, apenas três desses foram assistidos na CP/HGV, razão do total de casos mostrados na tabela 6. 2 ser de trinta e três.

Atualmente a principal característica clínica da coccidioomicose no Brasil é a sua apresentação sob a forma pulmonar aguda, na qual é possível determinar, com muita precisão, o local exato de solo contaminado, onde os pacientes inalaram propágulos infectantes de *C. posadasii* (Eulálio 2000). Esta situação é muito interessante, posto ser completamente distinta do que se observa na PCM, na qual praticamente não se tem idéia do exato local contaminado pelo agente, apenas se descreve como sendo de área rural, provavelmente toca de animal, todas as evidências atuais apontando mais fortemente para toca de tatu, considerando a elevada prevalência de infecção natural por *P. brasiliensis* nestes animais (Naiff et al. 1986; Bagagli et al. 1998). Vinte e oito pacientes eram caçadores de tatu, um cavador de poços e outro plantador de mandioca. A associação entre ocupação de risco e micoses, analisada através do teste do qui-quadrado (teste exato), mostrou risco elevado para coccidioomicose em caçadores de tatu, não sendo fator de risco significativo para PCM e demais micoses.

Por outro lado, ainda comparando a distribuição geográfica da coccidioomicose com a da PCM, parece que o grande divisor é a umidade. Onde o clima se caracteriza por maior umidade, prevalece *P. brasiliensis* e nas áreas mais secas, com baixa umidade, de caatinga, prevalece *C. posadasii*. No Piauí isto fica muito evidente ao analisar a procedência dos pacientes: o estado tem seguramente coccidioomicose autóctone, ao passo que os casos de PCM diagnosticados, com raras exceções, são todos importados, alóctones.

Em consonância com a literatura (Comrie 2005) os nossos casos apresentaram uma sazonalidade bimodal, ocorrendo mais freqüentemente no início das chuvas em janeiro e nos meses mais quentes e secos na região: setembro (16,7%); outubro (10%); novembro (20%). Isoladamente o mês de janeiro, foi o de maior ocorrência da doença (30%), coincidindo com o período de início de chuvas e maior precipitação pluviométrica em todo o estado (Figura 6.2). Influências sazonais, decorrentes de alterações climáticas e meteorológicas determinam anos de maior ou menor incidência da doença (Kolivas & Comrie 2003; Komatsu et al 2003). Durante o nosso período de observação (08/03-07/06) um número considerável de casos foi assinalado na CP/HGV, correspondendo aproximadamente a 37,5% dos casos diagnosticados no estado desde 1991.

O período de incubação médio da doença foi de 13,2 dias, variando de 3 a 30 dias; em quatro casos não foi possível determiná-lo. Dos 30 casos, 29 apresentaram manifestação respiratória aguda, predominando quase sempre: tosse seca, febre, dispnéia e dor torácica (Tabela 6. 3). Em 2/3 dos casos a tosse era inicialmente seca, tornando-se produtiva com a evolução, achados semelhantes foram descritos por outros autores ( Petersen et al. 2004; Ampel 1989; Davis, Smith & Smith 1942). A dor torácica do tipo pleurítica é um sintoma inespecífico, referido por vários autores numa incidência acima de 70% (Catanzaro 1993). Na nossa casuística a pleurodínia esteve presente em 73,3% dos casos (Tabela 6.3). Jamison & Carter consideram este sintoma de especial importância no diagnóstico diferencial com outras infecções respiratórias comuns, assinalando a ocorrência desse tipo de dor em 87% dos casos da forma aguda por eles estudada. A dor torácica pleurítica esteve presente em todos os nossos casos, que apresentavam lesões pulmonares periféricas, justa-pleurais, aspecto este demonstrado pela tomografia computadorizada.

O fato de os nossos casos serem quase todos da forma pulmonar aguda, com freqüente manifestação de tosse e expectoração, tornou o exame micológico do escarro o mais importante meio laboratorial de diagnóstico. Tratando-se de método de baixo custo e de fácil exeqüibilidade, desde que realizado por técnico capacitado para a identificação do fungo, deve ser o procedimento prioritário para o diagnóstico dos casos no semi-árido da região Nordeste do Brasil (Figura 6.3). A tabela 6.4 mostra o rendimento dos métodos diagnósticos utilizados no presente estudo, destacando-se o isolamento de *C. posadasii* em cultivo do escarro como o mais sensível método diagnóstico (90%), secundado pelo exame microscópico direto (86,6%). Na nossa casuística, chama a atenção ainda o baixo rendimento (32,1%) do teste sorológico da ID, utilizando *kit* importado (IMMY). Deve ser considerado que este baixo rendimento da sorologia possa ser devido às condições precárias de coleta, preservação e transporte dos soros, bem como de outras dificuldades operacionais.

As manifestações radiográficas dos pacientes com coccidioidomicose são altamente variáveis e freqüentemente, ao invés de um padrão específico, têm-se usualmente uma combinação de imagens ( Greendyke et al.1970). O achado mais freqüente ao radiograma torácico na nossa casuística foi a presença de nódulos pulmonares múltiplos, predominando nas bases pulmonares (60%), de modo isolado ou em associação com consolidação pulmonar (20%) (Tabela 6.5). Segundo Jaminson & Carter (1947) estas alterações são inespecíficas e ocorrem em razão de reação tecidual altamente celular e exsudativa, no interior dos alvéolos, propagando-se por contigüidade ao parênquima adjacente. McGahan et al (1981), mencionam

que as consolidações parenquimatosas correspondem a uma resposta granulocítica inespecífica, em torno de esférulas da fase parasitária. Uma série de trabalhos na literatura a partir de 1920-30, destacando-se o publicado por Carter em 1942, passando por extensa revisão de Birsner et al.(1954) que estudou 500 casos da micose, procurou-se determinar as principais manifestações radiológicas da micose: opacidades parenquimatosas de limites imprecisos, variando desde tênues infiltrações mal definidas até consolidações bem definidas e confluentes, comprometendo qualquer parte de um ou ambos os pulmões. A forma nodular múltipla é citada na extensa revisão de Birsner (1954) como de rara ocorrência. Na nossa casuística os pacientes se expuseram a uma grande carga de inóculo ao escavarem as tocas de tatus (Macedo 2006), isso poderia explicar, nos nossos casos, o predomínio do padrão nodular múltiplo. Corroborando essa hipótese observamos que nos casos oriundos de microepidemias, situação de grande inóculo, todos tinham padrão nodular, isolado ou associado a consolidação. Essa particularidade de exposição à toca de tatu, propicia condições favoráveis à inalação de grande quantidade de microrganismos infectantes, possibilitando a multiplicidade de lesões. Batra & Batra (1963) sugerem que a lesão nodular surge como resultado da regressão de opacidades parenquimatosas, representando complicação da doença, denominando-a de “coccidioidoma”. Em relação à escavação, observada na radiografia simples do tórax, a literatura assinala a sua presença entre 10 e 15% dos casos (Carter 1942 ; Greedyke et al 1970), dado semelhante ao encontrado no nosso material (10%).

A TC mostrou-se bem mais sensível para evidenciar escavações nos nódulos pulmonares (46,7%) e a concomitância com outras lesões pulmonares e pleurais. Os achados tomográficos mais freqüentes foram nódulos pulmonares múltiplos, predominando nas bases pulmonares (80%), presentes em forma não escavada (33,3%), ou como nódulos escavados (46,7%). A TC possibilitou a identificação em nossa casuística, de lesões combinadas aos nódulos pulmonares na seguinte proporção: linfonomegalia em 20%, consolidação em 10%, derrame pleural em 6,6% e infiltrado intersticial em 3,3% dos casos (Tabela 6.6). Alterações radiográficas combinadas são descritas pela literatura em mais da metade dos casos (Costa et al 2001; Zeppa et al 1996; Zwirewich et al 1991; Shetter et al 1985).

A presença de nódulos pulmonares múltiplos escavados foi a principal alteração radiológica para o diagnóstico de coccidioidomicose, achado também descrito por Capone em 2003; Carter 1942; Batra & Batra 1996; Birsyer et al 1954; Dublin & Philips 1980. Nódulos calcificados não foram observados em nenhum dos casos estudados, achado semelhante foi descrito por Greedyke et al. (1970) e McGahan et al. (1981); afirmam ser a calcificação na

coccidioidomicose menos comum que na tuberculose e em outras micoses sistêmicas como a histoplasmose. Interessante observar que, mesmo tratando-se de quadros infecciosos agudos, o estudo radiológico identificou linfonomegalia mediastínica em apenas 6,6% dos casos ao radiograma de tórax. Quando feita a avaliação por TC o envolvimento de linfonodos elevou-se para 20%, dado semelhante ao encontrado por Greendyke et al.(1970) ao estudarem 59 casos da forma aguda da doença. O comprometimento pleural ocorre em torno de 20% e geralmente está associado às lesões parenquimatosas. Habitualmente é unilateral e de pequeno volume. Em nosso material, observamos derrame pleural em 6,6% dos pacientes.

A literatura é muito escassa em relação aos aspectos torácicos e pulmonares da coccidioidomicose. No estudo do tórax, a maioria dos trabalhos referem-se a abordagem tomográfica de nódulo pulmonar solitário, ou à descrição de alterações parenquimatosas isoladas como consolidação e cavidade causando hemoptise (Stark et al.1988; Zwirewich et al.1991; Kim et al.1998). O trabalho de Kim et al. limita-se a descrição de achados tomográficos encontrados em 17 pacientes portadores da forma pulmonar crônica da doença, assinalando 17 pacientes com nódulo pulmonar único e dois com opacidade em vidro fosco e consolidação. Batra & Batra (1996) descrevem nódulos de tamanho similar, variando de 0,5 a 2,5 centímetros, podendo apresentar-se com limites bem circunscritos, semelhantes a metástases, ou mal definidos, configurando o aspecto de broncopneumonia. Na nossa casuística a maioria dos nódulos tinha em torno de 2 cm e estavam associados predominantemente a um padrão broncopneumônico. Pode-se especular que a forma nodular da coccidioidomicose, representa provavelmente, disseminação contígua de material infectado a partir de foco inicial do pulmão, ao invés de disseminação hematogênica. A TC possibilitou avaliar melhor, lesões parenquimatosas, mal demonstradas na radiografia convencional. Houve domínio absoluto dos nódulos nas bases pulmonares, o que permite especular-se também a ocorrência de disseminação linfo-hematogênica concomitante a disseminação alveolar, pois nessa região há maior quantidade de vasos sanguíneos, e houve multiplicidade e simetria de lesões, além de nódulos periféricos adjacentes a superfície pleural.

A presença de cavitação em lesões da coccidioidomicose é referida na literatura em distintas proporções (Jamison & Carter 1947; Kruglik & Wayne 1980). Nos nossos casos foi evidenciada em 10% nos radiogramas torácicos e em 46,6% na análise tomográfica. A TC mostrou grande sensibilidade na detecção de escavação, sendo essa a alteração mais freqüentemente associada aos nódulos pulmonares múltiplos, presentes em 46,6%. Os nossos casos são de uma forma clínica diferente daqueles da literatura, o que explica em parte, o fato

de termos uma proporção muito maior de escavação (Carter 1942). A manifestação radiológica como consolidação foi evidenciada de forma isolada em 6,6%, ou associada à nódulos em 10% dos casos (Tabela 6.6), percentual comparável com a literatura (Greendyke et al.1970).

A presença de linfonomegalia varia de 0 a 30% (Kim et al 1998; Kruglik et al 1980); identificamos nos nossos casos quando analisados pela tomografia 20% de adenomegalia hilar. Em dois casos da forma disseminada houve concomitância com linfonomegalia mediastínica e paratraqueal. Em todos os casos a linfadenomegalia sempre esteve associada a lesão nodular parenquimatosa. Na literatura o derrame pleural é relatado em 20% dos casos, geralmente de pequeno volume e unilateral (Greendyke et al.1970; Kim et al.1998). O derrame pleural é encontrado raramente como manifestação única da micose, Greendyke et al.(1970) o tem assinalado em 3% dos casos. O derrame pleural foi assinalado em dois casos (6,6%), associado a lesões parenquimatosas, evidenciado apenas na análise tomográfica. A tomografia computadorizada do tórax mostrou-se superior a radiografia simples do tórax ao evidenciar alterações mediastinais, pleurais e parenquimatosas. O RX simples identificou em 6,6% adenomegalia mediastínica, mostrada à tomografia em 20% dos casos. A consolidação parenquimatosa e o infiltrado intersticial foram identificados tanto ao RX quanto à TC; esses resultados assemelham-se aos descritos por Capone em 2004, estudando 15 pacientes da mesma região.

No presente estudo predominou a forma pulmonar aguda da coccidioomicose, ensejando a detecção de várias lesões extrapulmonares precoces e, com o seguimento, manifestações mais tardias. As lesões de pele espelhando manifestação de hipersensibilidade (Pappagianis 1993) foram as mais freqüentes: 1) Lesões papulares, em placas e vesículas, predominando na região da face, ombro, dorso torácico e antebraços; 2) Eritema polimorfo, no dorso torácico, região do pescoço e face; 3) Eritema nodoso apresentando-se como lesão máculo-papular na face anterior das pernas associado a eritema polimorfo, sempre acompanhado de artralgia (Figura. 6.7). A coccidioomicose na forma pulmonar primária pode evoluir com disseminação das lesões, predominantemente para a pele, SNC e sistema osteoarticular. A presença de linfadenomegalias mediastinais ou paratraqueais são indicativas de disseminação. A forma disseminada geralmente evolui de maneira aguda, atingindo diferentes órgãos ou sistemas, sendo rapidamente fatal quando não diagnosticada e tratada a tempo (Stevens 1995; Galgiani et al 2000; Lacaz et al.2002; Chiller et al. 2003). Os nossos casos por representarem formas agudas da doença, na qual os pacientes foram submetidos à

grande inóculo, espelhando manifestação de hipersensibilidade (Pappagianis 1993), desencadearam lesões cutâneas em percentagem superior à literatura (43,3%). Corroborando essa hipótese, os quatro pacientes da microepidemia ocorrida na cidade de Elesbão Veloso/PI, tinham todas manifestações cutâneo-mucosas. Macêdo (2006), pesquisando o agente fúngico no solo do mesmo local, encontrou a mais alta taxa de contaminação em amostras obtidas de toca de tatu no estado do Piauí.

O teste tuberculínico mostrou resultado não reator em 17 dos 19 casos testados, o que pode ser atribuído à característica rural da população envolvida, menos exposta à infecção tuberculosa do que a que vive em aglomeração urbana (Controle da Tuberculose 2004). Nenhum destes pacientes estavam em estado de imunodepressão; apenas um tinha diabetes mellitus, cuja infecção evoluiu para quadro grave de insuficiência respiratória, responsiva ao uso de anfotericina B associada ao itraconazol.

Destacamos como principais comorbidades: o tabagismo (9/30) e alcoolismo (6/30). Esses números não diferem dos esperados para a população em geral na região (CEBRID 2007), logo, não devem ser considerados fatores de risco. No entanto, outros autores (Nancy et al 2001; Leake et al. 2000) assinalam que o tabagismo atuando mecanicamente sobre a mucosa, diminuindo a resposta imune aumenta o risco de formas graves da coccidioidomicose. Fato não observado nos nossos casos foi a ocorrência de coccidioidomicose em população com algum grau de imunossupressão, posto ser a população estudada composta predominantemente por jovens de zona rural, onde é menor a incidência de AIDS e de outros estados de imunodepressão, como pacientes submetidos a quimioterapia ou transplante de órgãos. Foram registrados três óbitos: dois por insuficiência respiratória aguda, que evoluíram para SDRA, um deles com comprometimento meníngeo, ósseo e articular. Uma terceira paciente, indígena, com acometimento pulmonar difuso e coleções purulentas na perna direita, iniciou tratamento com itraconazol, retornando a aldeia, vindo a falecer posteriormente. Esta letalidade de (10%), bastante elevada, provavelmente está relacionada a fatores como: 1) exposição a alta carga infectante (inóculo grande); 2) pacientes mais suscetíveis (primo infecção); 3) retardo diagnóstico por vários motivos, entre eles o desconhecimento da doença por parte dos médicos e a dificuldade/precariedade de recursos diagnósticos disponíveis na rede do SUS. Merece atenção o fato de todos os diagnósticos terem sido feitos em Teresina e não na periferia rural onde os casos ocorreram.



No diagnóstico diferencial da coccidiodomicose, mormente na forma crônica da doença, deve-se sempre considerar a tuberculose, pois algumas características são comuns às duas enfermidades. No Grupo 2 do nosso estudo, que incluiu os supostos casos de tuberculose com escarro negativo para Baar, identificamos apenas um caso de coccidiodomicose, denotando a predominante manifestação aguda da micose na nossa casuística. No entanto o quadro clínico pode ser insidioso, prestando-se muitas vezes a equívocos no diagnóstico, posto que sintomas como febre, tosse, dor torácica, dispnéia e emagrecimento são comuns às duas doenças. Consolidação parenquimatosa, eventualmente escavada, assim como retração fibrótica, podem ocorrer em ambas. A figura 6.4 mostra a semelhança radiológica que pode ser observada nessas enfermidades.

Nos nossos casos, bem como nos demais descritos no Nordeste do Brasil, o hábito de caçar e desentocar tatus foi o grande fator de risco para a manifestação de coccidiodomicose. Estudos descritivos e relatos clínicos têm identificado outros indicadores de risco, como: residir em ambiente rural de área endêmica, exposição a solo, sexo masculino e migração para áreas endêmicas. Fatores de risco para doença disseminada incluem as raças negra e asiática (apud Kwon-Chung & Bennett 1992). A gravidez, a infecção pelo HIV/AIDS ou outras deficiências imunes devem também ser consideradas. Um alerta merece ser dado, já que os casos descritos no Nordeste do Brasil, foram de pacientes previamente hígidos expostos a grande carga de artroconídios. Até o presente não foram identificados casos em indivíduos imunodeprimidos no estado do Piauí. A possibilidade desta micose aparecer em população imunodeprimida deve ser cogitada, visto que este contingente é cada vez maior, considerando o aumento da sobrevivência nos infectados pelo HIV/AIDS, e ainda ao melhor prognóstico dos pacientes submetidos às novas quimioterapias e ao aumento de longevidade da população brasileira em geral.

O hábito de caçar e desentocar tatus na região do semi-árido do Nordeste do Brasil esteve presente na história epidemiológica de quase todos os casos já diagnosticados. Portanto, diante de quadros infecciosos agudos ou crônicos, de apresentação clínica e radiológica variada, que surgirem após a exposição à poeira de terra, causada pela atividade de caça ao tatu ou a remoção de terra por outros motivos, deveremos considerar o diagnóstico de coccidiodomicose. A fácil execução e o baixo custo dos exames micológicos direto e cultivo, reforçam a prioridade a ser dada a esses métodos, respeitados os procedimentos de biossegurança adequados. Outras técnicas de diagnóstico devem ser utilizadas, como a sorologia e quiçá técnicas moleculares que poderiam ser disponibilizadas em alguns centros

de referência, notadamente para a região Nordeste do Brasil, onde a doença é endêmica (Cordeiro 2006).

A PCM é outra doença que entra no diagnóstico diferencial com a coccidiodomicose, já que ambas podem estar relacionadas ao hábito de caçar e desentocar tatus e igualmente são muito mais prevalentes em população de zona rural. O padrão nodular escavado típico da coccidiodomicose (Fig. 6.5) pode algumas vezes ser encontrado na PCM, embora naquela os nódulos sejam de distribuição predominantemente periférica. O clássico padrão radiológico em “asa de borboleta” prevalece na PCM. Acometimento de linfonodos extratorácicos e de mucosa oral são muito mais frequentes na PCM (Shikanai-Yasuda et al. 2006). Porém, como os sintomas de pneumopatia crônica são comuns a ambas, o dado epidemiológico de residir em região do semi-árido do Nordeste do Brasil, associado ao hábito de caçar tatus, reforça a suspeita de coccidiodomicose.

Ressaltamos que, no Brasil, a atividade de caçar e desentocar tatus de seu habitat representa alto risco de infecção por *C. posadasii*. O grande número de casos diagnosticados no Piauí se deve ao trabalho de colaboração entre equipes multidisciplinares do Piauí e Rio de Janeiro, envolvendo várias especialidades médicas e equipes de apoio para a obtenção do diagnóstico laboratorial. O maior conhecimento da enfermidade, incluindo a identificação das ocupações de risco, a transmissão da doença, as características clínicas e alterações radiológicas, permitiu que médicos pneumologistas e infectologistas, com apoio laboratorial qualificado, confirmassem o diagnóstico em número crescente de casos, destacando-se que só no período compreendido entre agosto de 2003 e julho de 2006, dobrou o número de casos conhecidos no estado do Piauí. É muito provável que a micose seja subdiagnosticada e que a sua distribuição geográfica se estenda a outros estados nordestinos (Sidrim et al. 1997; Wanke et al. 1999; Wanke 2003; Lacaz et al. 2002).

## **7.2. PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

A PCM é uma micose sistêmica endêmica de grande interesse para os países da América Latina. Apresenta distribuição heterogênea, com áreas de alta e baixa endemicidade. Ao acometer crianças e adolescentes a PCM apresenta-se na forma aguda ou subaguda. Quando não diagnosticada e tratada oportunamente, pode evoluir para formas disseminadas graves e letais, com rápido e progressivo envolvimento dos pulmões, tegumento, gânglios,

baço, fígado e órgãos linfóides do tubo digestivo. O grande fator de risco para aquisição da infecção são as profissões ou atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado com o fungo, como as atividades agrícolas, terraplanagem, preparo de solo, práticas de jardinagem, transporte de produtos vegetais, entre outros. Em todas as casuísticas, observa-se que a maioria dos pacientes exerceu atividades agrícolas nas duas primeiras décadas de vida (Valle et al. 1992; Lacaz et al 2002). A doença redundou em impacto social e econômico, por acometer predominantemente pacientes na fase mais produtiva da vida.

Em nosso estudo, a PCM foi diagnosticada em 11 pacientes, todos do sexo masculino, sendo dez lavradores e um garimpeiro; a idade média foi de 49 anos (extremos de 39 e 67). Dos pacientes lavradores, três eram também caçadores de tatu e nenhum cavador de poços artesanais, já que o provimento de água para a região faz-se através da rica bacia hidrográfica dos estados do Maranhão e Pará. O risco estimado ( Odds Ratio ) de caçador de tatu contrair a PCM não foi estatisticamente significativo para um  $p < 0,05$ .

Dos onze pacientes identificados, cinco eram do estado do Maranhão, cinco do Pará e apenas um do Piauí. A abertura de novas fronteiras agrícolas, com a derrubada de florestas, sobretudo nas regiões Centro-Oeste e Norte (marcadamente a Amazônia), contribuem para o atual panorama da micose, transformando a região em área de risco para PCM. Um paciente relatava uma única atividade de risco (lavrador), no município de Luzilândia situado à noroeste da capital Teresina/PI, cidade ribeirinha separada do estado do Maranhão pelo rio Parnaíba. Consideramos esse como o primeiro caso comprovadamente autóctone do estado do Piauí. Essa região de transição, entre as terras áridas do Nordeste e da Amazônia úmida, deve ser incluída como reservárea de PCM.

A doença se manifestou como um quadro infeccioso crônico, com duração média de sintomas de 13,7 meses e extremos de 3 e 36 meses. As manifestações clínicas mais importantes foram tosse (90,8%), seguida de dispnéia (63,6%), febre (63,6%) e emagrecimento (63,6%). Esses dados apontam para diagnóstico e tratamento equivocados de tuberculose em casos que não tiveram confirmação bacteriológica, mormente em pacientes egressos de zona endêmica de PCM. Tivemos dois pacientes que estavam em tratamento para tuberculose (Grupo 2), baseado apenas em critérios radiológicos. Nenhum dos nossos casos apresentavam associação com tuberculose. Azevedo & Lisboa (1980) relataram PCM e tuberculose associadas em 10,4% de um total de 106 casos estudados. Quagliato Júnior et al (2007) também destacam a associação entre essas duas doenças.

Todos os nossos pacientes se enquadravam na forma pulmonar crônica, não havia casos da forma juvenil. No Grupo 2 classificamos 72,7% dos nossos casos, dois estavam em tratamento mal sucedido para tuberculose e seis tinham alterações extrapulmonares, principalmente cutâneo-mucosa, achado esse que direcionou o diagnóstico para PCM. A micose progride lentamente, de forma silenciosa, podendo levar anos até que seja diagnosticada. Na forma crônica da doença, como na nossa casuística, a anamnese e o exame físico devem obrigatoriamente incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento sistêmico (Shikanai-Yasuda et al 2006).

O método diagnóstico de maior sensibilidade foi a cultura do escarro (87,5%), secundado pela pesquisa direta (81,8%) (tabela 6.11). O padrão ouro para o diagnóstico da PCM é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* em exame de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou fragmento de biópsia de órgãos supostamente acometidos (Shikanai-Yasuda et al 2006). A sensibilidade maior que 80% e especificidade maior que 90%, a utilização de equipamentos de baixo custo, bem como pela experiência acumulada, fizeram da ID um dos principais métodos diagnósticos da PCM. Os títulos de anticorpos diminuem progressivamente com o controle clínico da doença. Valle et al em 1997 em 22 anos de acompanhamento de pacientes com PCM no IPEC na FIOCRUZ no Rio de Janeiro, mostrou o valor da prova de ID na pesquisa de anticorpos anti- *P. brasiliensis* com 90,2% de resultados positivos. Severo (1979) enfatiza a necessidade de se praticar, rotineiramente, a ID, para se determinar imunologicamente a PCM pulmonar, recorrendo-se a pesquisa do agente etiológico no escarro ou a biópsia de pulmão, quando necessário. A ID mostrou-se positiva em 62,8% dos nossos casos, percentagem inferior ao relatado pela literatura. Atribuímos esse achado ao tamanho reduzido da amostra, além do fato de três dos nossos pacientes estarem clinicamente estáveis e em tratamento prolongado com sulfamídicos. A sorologia da ID recomendada para o diagnóstico da PCM, é capaz de esclarecer o diagnóstico em torno de 90%, com a possibilidade de atingir 100% com o avanço das pesquisas, segundo Sidrim & Moreira, 1999. Pacientes portadores de PCM ativa sem tratamento apresentam positividade nas provas sorológicas acima de 90%. Na ID, pode ocorrer a formação de até três bandas de precipitação, sendo o mais freqüente a demonstração de apenas uma das mesmas. A reação é dotada de alta especificidade (quase 100%) e as reações cruzadas são mínimas. A demonstração de uma banda específica indica infecção em atividade, impondo a necessidade de completa avaliação do paciente e início do tratamento antifúngico.

O padrão mais freqüente à radiografia simples foi o misto (alveolar-intersticial), presente em 54,5% dos casos (Figura 6.8 A), seguido por consolidação bilateral e nodular bilateral em 18,2%. A TC mostrou-se mais sensível para o diagnóstico de consolidações (36,4%), evidenciando escavações não visualizadas ao RX simples em 18,2% dos casos (Figura 6.8 B). Funari em 1997, estudando alterações tomográficas na forma crônica da PCM, mostrou ser o espessamento dos três compartimentos decorrentes de fibrose, as alterações mais freqüentemente encontradas: intersticial pulmonar, nódulos e distorção parenquimatosa e brônquica. Vidro despolido, condensação alveolar e cavitações, se fizeram presentes com menor freqüência. A doença distribuiu-se de modo simétrico e bilateral, na maioria dos casos, poupando a região anterior dos campos pulmonares inferiores. A consolidação alveolar evidenciada na TC em 36,4% foi a segunda alteração mais freqüente nos nossos casos. Funari et al. em 1999, verificaram que 88% de seus casos apresentavam espessamento peribrônquico vascular, processos nodulares, linhas intralobulares, opacidades, lesões cavitárias, bem como enfisema paracicatricial, sendo tais comprometimentos simétricos e bilaterais.

Das micoses diagnosticadas no presente trabalho a PCM (Tabela 6.14) foi a de mais expressivo acometimento extrapulmonar (54,5%); apresentando lesões cujo predomínio foi cutâneo-mucoso (boca, língua e pele), além do envolvimento de gânglios, da laringe e epiglote, achados semelhantes aos da literatura. Na forma crônica, a anamnese e o exame físico devem obrigatoriamente incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento pulmonar, tegumentar e laríngeo (tosse, dispnéia, expectoração mucopurulenta, lesões ulceradas de pele e de mucosa da nasofaringe, odinofaringe, disfagia; disfonia, etc.), linfático (adenomegalia), adrenal (astenia, emagrecimento, hipotensão, escurecimento da pele, dores abdominais) e SNC (cefaléia, déficit motor, síndrome convulsiva, alteração de comportamento e/ou nível de consciência) (Shikanai-Yasuda et al 2006).

O teste tuberculínico mostrou-se negativo em todos os nossos pacientes, apesar de nenhum deles estar em estado de imunossupressão por doença ou induzido por droga. Gimenez et al (1987) demonstraram que há uma diminuição da resposta imune mediada por células. Vários autores têm demonstrado uma depressão da resposta imune celular, durante qualquer fase da doença, relacionada à evolução para formas mais graves, que geralmente se recupera com o tratamento (Arango & Yarzabal 1982; Mota et al.1985; Franco & Montenegro 1987), mostrando que a PCM se enquadra no modelo bipolar traçado para outras doenças,

como a hanseníase, na qual a disseminação e disfunção grave da imunidade celular são classificadas no pólo anérgico e a manifestação localizada e imunidade celular preservada estão no pólo hiperérgico (Bernard & Duarte 2000). O padrão de resposta imunológica é do tipo 1, caracterizado pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4 e CD8 resultando na formação de granulomas compactos. Pacientes infectados que evoluem para doença apresentam depressão da resposta tipo 1, alteração esta que se relaciona com a gravidade da doença. Formas mais graves evoluem com predomínio de resposta imunológica do tipo 2, onde há maior ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos títulos de anticorpos específicos, cuja magnitude correlaciona-se positivamente com a gravidade e disseminação da doença. Uma vez que pode ocorrer a persistência de células leveduriformes quiescentes no interior de granulomas, por razões ainda não completamente estabelecidas, pode haver recidivas da doença.

Não tivemos associação da PCM com outras micoses, nem com a tuberculose, provavelmente em razão do pequeno número de casos. Não houve óbito durante o período de observação. O tabagismo esteve associado a PCM em 100% dos nossos casos, esse vício parece ser fator facilitador de adoecimento. Já o etilismo foi referido por 45,4% dos nossos pacientes, percentual acima daquele da população em geral. Pouco se sabe sobre os fatores de risco para adquirir a infecção, e sobre os que determinam o desenvolvimento e manifestações clínicas. Dentre outras medidas importantes no controle da micose, estão o incentivo ao abandono do tabagismo e etilismo (Wanke et al. 2005).

### **7.3. ASPERGILOSE**

Os fungos do gênero *Aspergillus* estão por toda parte, são ubiqüitários, a micose é por consequência cosmopolita. Crescem abundantemente em matéria orgânica em decomposição, são portanto sapróbios, e comumente encontrados em solo com restos de vegetais, sementes e grãos; possuem termotolerância de 37 a 40°, atributo fundamental para o fungo ser considerado patogênico. Espécies de *Aspergillus* termotolerantes potencialmente patogênicos são encontrados com facilidade dentro dos domicílios, na poeira doméstica, em ventiladores e aparelhos de ar condicionado, em dutos de sistema de ventilação e climatização, construções velhas, hospitais, águas e ervas entre as quais *Cannabis sativa* (maconha) (Lopes et al 2005). A doença varia conforme a extensão das lesões, o tempo de evolução clínica, o tipo de órgãos acometidos e o grau de resistência orgânica do hospedeiro.

Dos casos estudados, onze eram oriundos de municípios do Piauí e um do estado do Maranhão (Tabela 6.16). Os pacientes exerciam atividades variadas, apenas 33,3% eram lavradores, diferindo substancialmente dos casos de PCM e coccidioidomicose, nos quais a ocupação na lavoura e exposição à caça de tatu foram preponderantes. Espécies de *Aspergillus* tem tropismo por lesões cavitadas do pulmão. A formação de cavidade residual no processo de regeneração da tuberculose é muito freqüente, logo, a presença do *Aspergillus* deve ser considerada nessa situação. Houve correlação estatisticamente significativa entre aspergilose e o grupo 2 ( $\chi^2$  teste exato de Fischer) para um  $p < 0,05$ ; justifica-se a correlação pelo fato desse grupo abrigar casos de suposta tuberculose com pesquisa negativa do agente ou de evolução desfavorável.

A forma clínica predominante foi colonização intracavitária (bola fúngica) presente em 83,3%; havia um caso de aspergilose broncopulmonar alérgica e outro de aspergilose semi-invasiva. Os sintomas principais do aspergiloma foram tosse e hemoptise (Tabela 6.17). Embora a hemoptise recorrente seja o mais freqüente e conhecido sintoma, a doença pode se apresentar com quadro sistêmico, incluindo febre, mal estar, perda de peso, em adição a tosse produtiva crônica. A hemoptise é um sintoma comum de aspergiloma e pode resultar em asfixia fatal (Adrizzo-Harris et al 1997; Tomlinson 1987) sendo causa de morte em mais de 26% dos pacientes (Aslam et al.1971; Fraser et al.1998). Podem acrescer pior prognóstico ao aspergiloma: severidade da doença pulmonar subjacente, aumento do tamanho ou número de aspergilomas à radiografia torácica (British Tuberculosis and Thoracic Association 1970), imunossupressão (Rafferty et al 1983), aumento dos títulos específicos de *Aspergillus*, sarcoidose subjacente e infecção por HIV (Adrizzo-Harris et al 1997). Embora não haja estudos específicos, intuitivamente é esperado que pacientes que tiveram um episódio de hemoptise volumosa, teriam risco de morte aumentado. Do ponto de vista clínico é relevante ressaltar que muitos pacientes queixam-se de hemoptise de repetição, fato que enseja equívocos, pois tratamentos desnecessários para tuberculose podem ser instituídos. Tosse crônica e sintomas sistêmicos, sem hemoptise, podem estar associados ao aspergiloma (Warren et al.1981; Irwin 1966; Hilvering et al 1970; Gowing & Hamlin 1960).

A bola fúngica ou aspergiloma foi a apresentação mais freqüente (Tabelas 6.19 e 6.20), sendo a TC método mais sensível (83,3%) quando cotejada com a radiografia simples (41,7%). O diagnóstico de aspergiloma é usualmente feito clinicamente sem a biópsia pulmonar, já que as características da radiografia torácica tornam o diagnóstico fortemente

presuntivo. Ao RX, o aspergiloma pulmonar se apresenta como uma massa sólida, arredondada, algumas vezes móvel, de densidade aquosa, dentro de uma cavidade esférica ou oval, separada da parede da cavidade por um espaço aéreo de tamanho e forma variáveis (Figura 6.10). Ocorre de modo característico um espessamento pleural periférico. O diagnóstico de aspergiloma é usualmente feito quando as alterações radiológicas mencionadas antes são encontradas em um paciente com sorologia positiva para espécies de *Aspergillus* (sensibilidade de > 95%) (British Tuberculosis and Thoracic Association 1970; Rafferty et al 1983).

O isolamento de espécies de *Aspergillus* obtidos de cultura do trato respiratório (esputo e cultura nasal) é usualmente resultado de colonização no hospedeiro imunocompetente, porem pode indicar doença invasiva no hospedeiro imunocomprometido (Pesle 1954; Irwin 1966). Um valor preditivo positivo tão alto quanto 80 a 90% pode ser encontrado em pacientes com leucemia e transplante de medula óssea. Warren et al. (1981) sugerem vários mecanismos de crescimento de colônias de *Aspergillus* ao produzir cavidades. Primeiro - o fungo poderia causar necrose por invasão vascular ou infarto, como no hospedeiro severamente imunocomprometido (Meersseman et al. 2004; Eastridge 1972; Curtis 1979; Gowing 1960), ou pela elaboração de toxinas e enzimas proteolíticas (Campbel & Clayton 1964; Henderson 1968). Segundo - por induzir uma reação de hipersensibilidade local, conduzindo a formação de bronquiectasias ou cavitação como na aspergilose broncopulmonar alérgica (McCarten 1970; Campbel & Clayton 1964). Terceiro - uma colônia fúngica endobrônquica poderia conduzir a um mecanismo obstrutivo de válvula ou abscesso pós-obstrutivo (Villar et al. 1962; Symmers 1962).

Nesse estudo, não incluiu-se pacientes imunocomprometidos, mesmo assim diagnosticou-se um caso de aspergilose semi-invasiva. Esse paciente era um senhor de cor parda, 70 anos de idade, etilista, procedente de Teresina, referindo queixas de dispnéia e hemoptise importantes. Não referia tratamento atual ou prévio para tuberculose. O teste tuberculínico mostrou-se não reator. O RX revelou bola fúngica, melhor evidenciada pela TC mostrando invasão do parênquima pulmonar circunjacente (Figura. 6.10). A pesquisa direta e cultivo do escarro foram negativas para fungos. Como havia dúvidas em relação ao diagnóstico, indicou-se uma biópsia pulmonar transtorácica (massa periférica), cujo histopatológico permitiu identificar o *Aspergillus fumigatus*, confirmado por cultura positiva do espécime. A ID foi negativa. O paciente iniciou tratamento com anfotericina B, mesmo assim evoluiu com agravamento da hemoptise e insuficiência respiratória, culminando em



óbito no oitavo dia de tratamento. O nosso paciente era etilista como o descrito por Warren et al.(1981), mas não apresentava estado de imunossupressão, nem foi possível demonstrar à histopatologia invasão vascular. Esse paciente enquadra-se nas características relatadas por Warren et al. (1981), ao descrever um tipo semi-invasivo, em que o fungo se comportaria de modo intermediário entre o patógeno saprofítico e o invasor. Nesses casos não se demonstrou o *Aspergillus* invadindo os vasos.

Dentre os nossos pacientes um manifestou a doença na forma de ABPA. Tratava-se de uma enfermeira de 58 anos, de cor branca, procedente de Teresina, com quadro de asma (tosse, sibilos, aperto torácico e dispnéia) manifestada há 5 anos. Referia a eliminação de esputo branco gelatinoso “moldes brônquicos”. A paciente não relatava antecedentes pessoal e familiar de asma. O hemograma revelou eosinofilia de 16%. A sorologia por ID para *Aspergillus* foi reagente, o teste de reatividade imediata ao *Aspergillus* positivo (rast classe IV). Dosagem de IgE total: 2823 UI/l; IgE específica elevada (20,9 KU/l). A pesquisa de fungos no escarro mostrou-se negativa. Apesar de o PPD ter sido reator forte, não havia relato de tratamento prévio para tuberculose. O estudo radiológico através de RX e TC mostrou bronquiectasias centrais e áreas de impaction de muco (microatelectasias) (Figuras 6.11); não foi evidenciada bola fúngica. Esse quadro é típico de ABPA. Os critérios propostos para o diagnóstico são: episódios de obstrução brônquica (asma), eosinofilia no sangue periférico, teste de reatividade imediata a antígeno de *Aspergillus* (scratch), anticorpos precipitantes a antígenos de *Aspergillus*, concentração elevada de imunoglobulina sérica IgE, história de infiltrado pulmonar (transitório ou fixo) e bronquiectasias centrais. O diagnóstico de ABPA é provável se, pelo menos, seis critérios diagnósticos estiverem presentes; o achado de sete critérios estabelece o diagnóstico de certeza (Stevens et al. 2000).

O percentual de tabagismo e etilismo entre os nossos casos foi semelhante ao da população em geral, portanto não podem ser considerados fatores de risco de adoecimento por aspergilose (Tabela 6.21).

#### **7. 4. HISTOPLASMOSE**

Trata-se de uma micose endêmica em certas áreas da América do Norte e da América Latina, contudo tem sido relatada também na Europa e Ásia. Nos EUA, a maioria dos casos tem ocorrido dentro dos vales dos rios Ohio e Mississipi. Razões precisas para essa

distribuição endêmica são desconhecidas, admitindo-se como condições favoráveis: clima moderado, umidade e determinadas características do solo; excrementos de pássaros e de morcegos favorecem o crescimento do organismo no solo, acelerando a esporulação. Essas características explicam, em parte, a localização da histoplasmose dentro do assim chamado micronicho. Correntes de ar carregam os esporos por longas distâncias, expondo indivíduos que não estavam em contato com áreas contaminadas (Wheat et al. 2000).

A intensidade/gravidade da doença após a exposição ao *H. capsulatum* é variável, dependendo da intensidade da exposição e da imunidade do hospedeiro. Uma infecção assintomática ou doença pulmonar leve segue-se à exposição de baixa intensidade em indivíduos saudáveis, embora uma exposição a grande carga infectante possa causar grave infecção pulmonar difusa. A disseminação hematogênica do pulmão para outros tecidos provavelmente ocorre em todos os indivíduos infectados durante as primeiras duas semanas de infecção, antes da imunidade específica ter desenvolvido-se. A evolução não é progressiva na maioria dos casos, conduzindo ao desenvolvimento de granulomas calcificados no fígado e/ou baço. A disseminação progressiva ocorre primariamente naqueles pacientes com desordens imunossupressivas ou nos extremos da vida. Infecção pulmonar progressiva é comum em pacientes com enfisema centro lobular. Várias manifestações agudas e crônicas da histoplasmose aparecem como resultado de uma resposta inflamatória ou fibrótica não usual, incluindo manifestações de hipersensibilidade como eritema multiforme, eritema nodoso, artrite (síndrome reumatológica), pericardite, durante o primeiro ano depois da exposição; mais tardiamente, podem surgir inflamação crônica ou fibrose mediastinal, broncolitíase e alargamento de granulomas parenquimatosos (Wheat et al. 2000).

Na histoplasmose pulmonar aguda sintomas como febre, calafrios, cefaléia, mialgia, anorexia, tosse e dor torácica caracterizam esta forma de histoplasmose e são vistos em 85 a 100% dos casos. Os achados ao exame físico são pobres, podendo-se observar febre, estertores e atrito pleural. A evolução após baixa carga de exposição é benigna em pacientes imunocompetentes. Os sintomas usualmente remitem dentro de poucas semanas (Brodsky et al. 1973). Os pacientes com envolvimento radiográfico difuso, seguindo-se a uma grande exposição, apresentam evolução mais grave, com hipoxemia e necessidade de suporte ventilatório.

Os casos 1 e 2 se apresentaram como processos infecciosos agudos semelhantes à pneumonia bacteriana. O que chamou a atenção para a possibilidade de histoplasmose no caso

1, foi o aparecimento de lesão cutânea tardia, cuja biópsia revelou a presença de *H. capsulatum*. Nesse caso o paciente apresentou quadro de histoplasmose pulmonar aguda dois anos antes da manifestação cutânea (Figura 6.11), que regrediu sem uso de antifúngicos. As lesões tegumentares na histoplasmose podem ter expressão em mucosas das vias aéreas e digestivas superiores, típica da forma disseminada crônica (Wanke & Capone 1990). O acometimento tegumentar cutâneo pode manifestar-se como eritema nodoso ou lesão exsudativa (Sellers et al. 1965; Faria 2003). No caso em discussão houve excelente resposta das lesões cutâneas (Figura 6.11) ao tratamento com itraconazol (400 mg/dia) por um período de 4 meses.

O diagnóstico do caso 2 fez-se através de biópsia pulmonar transtorácica para esclarecimento de opacidade pulmonar com componente atelectásico, cujo diagnóstico diferencial impunha-se com neoplasia pulmonar (Figura 6.12). A histoplasmose manifesta-se com uma grande variedade de apresentações clínicas, logo, qualquer pneumopatia de etiologia duvidosa, em paciente exposto a risco ou simplesmente passagem por áreas endêmicas, deve ser considerada no diagnóstico diferencial. Na literatura, os achados radiológicos da histoplasmose na forma aguda revelam infiltrados com padrão intersticial reticular e retículo-nodular com linfonomegalias hilares. Achados de infiltrado alveolar, espessamento pleural e hiperinsuflação também foram observados. Eventual evolução para SDRA foi descrita em alguns casos (Connel & Muhn 1976). Na fase resolutiva alterações com calcificações parenquimatosas e hilares são freqüentes. A presença de cavitações na forma crônica da doença foi evidenciada em 2/3 dos casos estudados por Faria em 2003. A TC pode evidenciar mediastinite fibrosante, temível causa de síndrome de veia cava superior. Depreende-se que uma variedade de padrões radiológicos podem ser observados na histoplasmose, fato determinante da sua inclusão no diagnóstico diferencial de pneumopatias agudas ou crônicas de etiologia incerta, mormente se houver história de exposição a excrementos de morcegos e de aves, demolição de construções, escavações de poços cacimbões, etc.

O caso 3 tinha como fator de risco a escavação de poços artesanais, atividade que expõe o trabalhador a intensa inalação de poeira (Deus Filho et al 1984, 2006), razão desse paciente ser também portador de silicose, cujo diagnóstico foi baseado na história ocupacional e em critérios radiológicos, aparecendo a histoplasmose como co-morbidade (ID positiva).

O diagnóstico da histoplasmose é dificultado por várias razões: 1) ensino deficiente de micologia médica, tanto na graduação como na pós-graduação; 2) falta de recursos

laboratoriais voltados ao diagnóstico das micoses; 3) falta de recursos humanos treinados para o diagnóstico das micoses incluindo médicos infectologistas, pneumologistas, dermatologistas, radiologistas e anatomopatologistas, além de bioquímico, biólogo, patologista clínico, etc.

Estudo de Londero & Ramos (1978) revela a positividade do teste da histoplasmina em várias regiões do país, incluindo o Nordeste. A descrição de casos no Nordeste do Brasil, embora não sendo área endêmica, nos remete a existência de microfocos em várias regiões, além da possibilidade de migrações de esporos a partir de áreas endêmicas de longa distância (Londero & Ramos 1973; Zancopé-Oliveira & Wanke 1985; Londero & Wanke 1988; Wheat et al. 2000).

## 7.5. CRIPTOCOCOSE

Dois casos foram diagnosticados em pacientes oriundos do estado do Piauí, um deles apresentando-se inicialmente com meningite por *C. neoformans* e posteriormente tuberculose, manifestada pela presença de Baar no broncoaspirado (Grupo 1) e o outro com gânglio na cadeia cervical anterior e quadro pulmonar de silicose (Grupo 2). Apresentavam envolvimento pulmonar com manifestações de disseminação; co-morbidades foram assinaladas nos dois pacientes, um com tuberculose e artrite reumatóide (caso 1) e outro com silicose (caso 2). *Cryptococcus gattii* é a espécie mais prevalente no estado do Piauí, ocorre principalmente em regiões tropicais e subtropicais, mas áreas de clima temperado não devem ser excluídas (Cavalcanti 2000). O habitat natural desta variedade foi inicialmente descrito na Austrália, associado a restos vegetais de *Eucalyptus camalduensis* (Ellis & Pfeiffer 1990) e depois em outros países, relacionados a outras espécies de eucaliptos. No Brasil, foi isolado no Parque do Ibirapuera, na cidade de São Paulo, e em plantações de eucaliptos na cidade de Teresina (PI), relacionado a restos vegetais de *E. camaldulensis* (Montenegro & Paula 2000; Nishikawa et al.2003; Cavalcanti 2000).

Os dois casos estudados se apresentaram na forma de criptococose disseminada, pois tinham quadros extrapulmonares. A meningoencefalite crônica presente no caso 1 é a mais freqüente manifestação da forma disseminada e principal causa de óbito da micose. A infecção se estende além das meninges, ao córtex cerebral, tronco cerebral e cerebelo tendo como sintomas: cefaléia, letargia e perda da memória com duas a quatro semanas de

evolução. O curso crônico se caracteriza por manifestações que surgem e desaparecem, intercaladas por períodos totalmente assintomáticos. O progredir da lesão do SNC pode culminar em edema cerebral e hidrocefalia, que contribuem para o prognóstico desfavorável da infecção (Graybill et al. 2000).

O paciente do Caso 1, que apresentava comprometimento meníngeo, respondeu inicialmente ao tratamento com anfotericina B. Oito meses após houve recrudescência da meningite e tuberculose pulmonar concomitante, identificada na pesquisa de Baar no broncoaspirado. Um dado importante antecedendo a recidiva da doença (Caso 1), foi o relato do uso de prednisona para controle de artrite reumatóide, o qual poderia determinar algum grau de imunossupressão. Esse paciente apresentou evolução desfavorável, mesmo tratado com anfotericina B, evoluindo para óbito. A imunidade do hospedeiro e o subtipo de *C. neoformans* podem influenciar no tipo de lesão e manifestação clínica. Nos pacientes imunocompetentes observa-se meningoencefalite de curso subagudo ou crônico, com queixas visuais e cefaléia, usualmente sem febre, ou quadro febril pouco expressivo, evoluindo para cefaléia constante e presença de sinais meníngeos, além do envolvimento de nervos cranianos (Rozembaum & Gonçalves 1994). Na Austrália foram observados criptococomas cerebrais e /ou hidrocefalia, com massas pulmonares, em hospedeiros imunocompetentes, relacionados a *C. gattii* (Chen et al. 2000). No Brasil já foi diagnosticado quadro semelhante de meningite por *C. Gattii* em crianças imunocompetentes, relacionadas a massa cerebral e hidrocefalia (Correa et al. 2002). Na pele as lesões são pleofórmicas, ocorrendo em cerca de 10% dos casos. Geralmente indicam lesão sentinela de uma criptococose disseminada. Apresentam-se como lesões acneiformes, pápulas, púrpura, vesícula, tumores, abscessos, granulomas, placas, celulite, ou ulcerações, com drenagem de pus rico em elementos fúngicos. São freqüentes as lesões simulando molusco contagioso (Gigliotthi et al. 1992). Existem sítios incomuns da doença: no músculo, coração, glândula adrenal, tireóide, trato gastrointestinal e linfonodos (Pinto Júnior 2003).

O caso 2 é de um paciente cavador de poços artesanais há 20 anos, sem doença pulmonar prévia conhecida, que há quarenta dias relatava o aparecimento de uma formação ganglionar na região cervical anterior (Figura 6.13). Esse tipo de manifestação é de rara ocorrência na criptococose, reforçando a recomendação de se realizar biópsia ganglionar nos casos de dúvida sobre a etiologia da lesão. O RX revelou um padrão nodular bilateral com áreas de confluência. A TC realçou a confluência dos nódulos pulmonares formando grandes opacidades associadas a calcificação de nódulos pulmonares e de gânglios mediastínicos (Egg

Shell) (Figura 6.13). O diagnóstico foi estabelecido através de biópsia ganglionar cervical cujo material corado ao HE, revelou abundância de elementos fúngicos capsulados birrefringentes, típicos de *Cryptococcus sp.* Essa associação de silicose e criptococose é inusitada na literatura. A silicose é endêmica na região (Deus Filho 1984,1999) assim como a criptococose (Cavalcanti 1995), contudo a associação das doenças não tinha sido descrita até então. Considerando ser a atividade ocupacional de risco para essa micose sistêmica a exposição a matéria orgânica em decomposição, e para a pneumoconiose a exposição à poeira mineral (SiO<sub>2</sub>), essas duas doenças podem se manifestar em épocas distintas, sendo possível a infecção por fungo preceder o quadro de silicose ou vice-versa. Ademais, a silicose compromete a imunidade celular (Mendes 1996), propiciando a reativação endógena de focos latentes da doença fúngica.

A forma pulmonar progressiva da criptococose mais frequentemente diagnosticada antes do advento da AIDS, é de lesão cística representada por massa repleta de células fúngicas, com mínima reação inflamatória do parênquima circunjacente. A sintomatologia é inespecífica e escassa, podendo ocorrer tosse, escarro mucóide, hemoptóicos raros e dor torácica pleurítica resultante da compressão mecânica causada pelo crescimento da massa. Radiologicamente apresenta-se como nódulo, em geral de mais de 3 cms de diâmetro, periférico, usualmente único, predominando em lóbulos inferiores, com densidade heterogênea simulando cavitações excêntricas. As lesões de disseminação hematogênica podem atingir qualquer órgão ou sistema, ocasionando quadros polimórficos e inespecíficos. Às vezes, manifestações unifocais cutâneas ou ósseas são acompanhadas de lesão pulmonar ou do SNC. A mais frequente manifestação de disseminação é a meningoencefalite subaguda ou crônica, sendo comum cefaléia occipital, inicialmente intermitente, acompanhada ou não de sintomatologia geral (Lacaz et al. 2002).

Considerando que o teste de aglutinação em látex do antígeno capsular não foi realizado, e que pacientes com manifestação meningoencefálica (mais frequente) não são encaminhados à Clínica de Pneumologia, muitos casos deixaram de ser incluídos na nossa amostra. Estudos futuros se fazem necessários para estimar a real incidência e prevalência de micoses pulmonares na região Nordeste do Brasil, assim como determinar as reserváreas específicas, ocupações de risco, associação de doenças e a sensibilidade dos distintos métodos de diagnóstico.

## 8. CONCLUSÕES

1. As micoses sistêmicas incidiram em 58 (38,6%) de 150 pacientes estudados, compondo dois grupos populacionais selecionados a partir de uma demanda de 13.952 pacientes atendidos em 3 anos na CP/HGV de Teresina/PI.
2. As micoses mais prevalentes foram: coccidioomicose (20%), aspergilose (8%), paracoccidioomicose (7,3%), histoplasmose (2%) e criptococose (1,3%).
3. A coccidioomicose manifestou-se principalmente na forma pulmonar aguda com sintomas de infecção respiratória (tosse, febre, dor torácica, dispnéia e emagrecimento), após exposição média de 13 dias à atividade de caçar tatus (28/30 dos pacientes).
  - 3.1. As manifestações extrapulmonares mais freqüentes foram o eritema nodoso, eritema polimorfo e lesões eritemato-escamosas; o envolvimento ósteo-articular e meníngeo ocorreu em um paciente.
  - 3.2. Os achados radiográficos e tomográficos mais freqüentemente observados na forma pulmonar aguda da coccidioomicose foram nódulos pulmonares múltiplos predominando nas bases pulmonares.
  - 3.3. A TC mostrou-se mais sensível para evidenciar escavações nos nódulos pulmonares, linfonomegalia mediastínica e derrame pleural.
4. O diagnóstico precoce de coccidioomicose pulmonar deve ser considerado em áreas endêmicas do Semi-árido do Nordeste Brasileiro, especialmente em pacientes expostos a atividade de caçar tatus e que apresentem ao estudo radiológico nódulos pulmonares múltiplos predominando nas bases pulmonares.
5. O método laboratorial mais sensível de diagnóstico da coccidioomicose foi o cultivo do escarro (90%), secundado pela pesquisa direta (86,6%). A imunodifusão em gel de ágar (ID) foi positiva em 31,1%.
6. Os pacientes portadores de paracoccidioomicose eram lavradores procedentes dos estados do Maranhão e Pará em igual percentagem, com exceção de um caso do Piauí. Todos residiam em região de transição entre o semi-árido e a Amazônia úmida.

7. A paracoccidiodomicose manifestou-se como uma infecção respiratória crônica (tosse, dispnéia, febre, emagrecimento e astenia); o hábito de caçar tatus e a escavação de poços não foram significantes como exposição de risco.
8. Os métodos de maior sensibilidade para o diagnóstico laboratorial de paracoccidiodomicose foram o cultivo do escarro (87,5%), secundado pela pesquisa direta (81,8%) e imunodifusão (62,9%).
9. O padrão radiológico misto alveolar e intersticial no 1/3 médio dos campos pulmonares predominou na paracoccidiodomicose, evidenciado através do radiograma torácico em 54,5% e da TC em 63,6%.
10. A paracoccidiodomicose foi a micose de mais expressivo acometimento extra-pulmonar (54,5%), manifestado por lesões de boca, língua, pele, gânglios linfáticos, laringe e epiglote.
11. A aspergilose manifestou-se principalmente na forma de colonização intracavitária com sintomas de hemoptise (58,3%) e tosse (58,3%). Foi significativa a identificação de casos no grupo 2, tratados como tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica, onde 83,3% referiam tratamento prévio para tuberculose.
12. A apresentação radiológica predominante da aspergilose foi de bola fúngica intracavitária, identificada através do radiograma torácico (41,7%) e da TC (83,3%). O estudo histopatológico identificou *Aspergillus spp* em 3 casos em que se fez a biópsia. A imunodifusão em gel de ágar foi positiva em 45,7% dos casos.
13. A histoplasmose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pneumopatias na região Nordeste, em pacientes que referem exposição à escavação, remoção ou inalação de poeira contaminada pelo *Histoplasma capsulatum*. O exame sorológico (imunodifusão dupla e Western Blot ) e o estudo histopatológico foram os métodos laboratoriais de confirmação do diagnóstico da histoplasmose.
14. As alterações radiológicas e tomográficas observadas na histoplasmose foram consolidação alveolar em dois casos e padrão nodular difuso em outro. Linfonomegalia hilar foi revelado pela TC em um paciente.



15. A criptococose deve ser considerada no estado do Piauí no diagnóstico diferencial das pneumopatias de etiologia incerta, por se tratar de infecção endêmica na região e acometer também indivíduos sem imunodepressão.
  
16. O tabagismo e o etilismo foram as co-morbidades mais prevalentes entre as micoses, principalmente na paracoccidiodomicose. Observou-se ainda associação de micose sistêmica com silicose em quatro casos: coccidiodomicose (2 casos), histoplasmose (1 caso) e criptococose (1 caso).
  
17. As micoses sistêmicas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial das pneumopatias de etiologia incerta na região Nordeste, especialmente a coccidiodomicose.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, Naidich DP, Rom WN. Pulmonary aspergilloma and AIDS. *Chest* 1997; 111:612-618.

Ajello L. Coccidioidomycosis in South America. A review of its epidemiology and geographic distribution. *Mycopathol* 1971; 45:221-230.

Albelda SM, Talbot GH. Pulmonary Aspergillosis. In: Fishman AP. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2<sup>a</sup>.ed New York:Mc Graw Hill Comp; 1988. v.2. cap.103. p.1639-1656.

Albornoz MB. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia* 1971; 9:248-253.

Almeida F. Estudos comparativos do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasita brasileiro. *An Fac Méd São Paulo* 1930; 5:125-141.

Ampel NM, Galgiani JN, Weiden MA. Coccidioidomycosis: clinical update. *Rev Infect Dis* 1989; 11:897-911.

Andrade JAF. Avaliação da frequência de micoses sistêmicas e oportunistas em pacientes com doenças pulmonares: Estudo clínico e sorológico no Hospital Otávio Mangabeira. Salvador; 1987. Mestrado. ( Dissertação em Medicina Interna) – Universidade Federal da Bahia.

Arango M, Yarzabal L. T-cell dysfunction and hyperimmunoglobulinemia E in paracoccidioidomycosis. *Mycopathol* 1982; 79:115-123.

Aslam P, Eastridge C, Hughes F. Aspergillosis of the lung – an 18 year experience. *Chest* 1971; 59:28-32.

Azevedo JF, Lisboa C. Paracoccidioidomicose – estudo de 106 casos. *J Pneumol* 1980; 6:30-33.

Bagagli E, Sano A, Coelho KI, Alquati S, Miyaji M, Camargo ZP, Gomes GM, Franco M, Montenegro MR. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus noveminctus*) captured in an endemic area of paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 505-512.

Baptista JG. Geografia Física do Piauí. Teresina. Companhia Editora do Piauí (COMEPI) 1995

Batra P, Batra RS. Thoracic coccidioidomycosis. *Semin Roentgenol* 1996; 31(1):28-44.

Bernard G, Duarte AJS. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection of the natural history of endemic tropical diseases. *Clin Inf Dis* 2000; 31:1032-1039.

Bethlem EP, Capone D, Maranhão B, Carvalho CR, Wanke B. Paracoccidioidomycosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1995; 5:319-325.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília-DF: Bioética ; v. 4(suppl.), p. 15-22, 1996.

Birsner JW. The roentgen aspects of five hundred cases of pulmonary coccidioidomycosis. *AJR* 1954, 72:556-573.

[Boekhout T., Theelen B., Diaz M. et al. 2001. Hybrids genotypes in the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*. *Microbiol* 147: 891-907.

Borelli D . Concepto de reservarea. La reducida reservarea de la paracoccidioidomycosis. *Dermatol Venez* 1964; 4: 71-77.

British Tuberculosis and Thoracic Association. Aspergilloma and residual tuberculosis cavities – the result of a resurvey. *Tubercle* 1970; 51:227-245.

Brodsky AL, Gregg MB, Kaufman L, Mallison GF. Outbreak of histoplasmosis associated with the 1970 Earth Day activities. *Am J Med* 1973; 54:333-342.

Callejas A, Ordoñez N, Rodrigues MC, Castañeda E. First isolation of *Cryptococcus neoformans* var *gatti* serotype C from the environment in Colômbia. *Med Mycol* 1998; 36:341-344.

Campbell MJ, Clayton YM. Bronchopulmonary aspergillosis. A correlation of the clinical and laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1964; 89:186-196.

Campis H. Coccidioidomycosis in South America. A review of its epidemiology and geographic distribution. *Mycopath Mycol Appl* 1970; 40:25-34.

Capone D, Wanke B, Monteiro PC, Lazéra MS, Noronha Andrade G, Valle ACF, et al. Chronic pulmonary histoplasmosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Mycopathologia* 1999; 145(2):75-79.

Capone D, Mogami R, Miyagui T. Tomografia Computadorizada de Alta Resolução nas Doenças Difusas Pulmonares – Correlação Anatomopatológica. São Paulo: Atheneu; 2003:81-83.

Capone D. Coccidioidomicose pulmonar primária aguda. Aspectos radiográficos e tomográficos. Rio de Janeiro; 2004. Tese de Doutorado (Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Carter RA. The roentgen diagnosis of fungous infections of lungs with special reference to coccidioidomycosis. *Radiology* 1942; 38:649-659.

Catanzaro A. Coccidioidomycosis. *Fungal Diseases of the Lung*. Second Ed. G.A. Sarosi and S.F.Davies eds. Raven Press, New York, 1993; 65-83.

Cavalcanti MAS. Criptococose e seu agente no Meio Norte, Estados do Piauí e Maranhão, Brasil. Rio de Janeiro; 1995. Tese de Doutorado [Curso de Pós- Graduação em Medicina Tropical]- Instituto Oswaldo Cruz.

Cebrid. Boletim Cebrid. Publicação e Eventos Científicos. São Paulo,SP 2007 [capturado em 06/11/07 ] disponível em <http://www.cebrid.epm.br/>.

Chagas PRS. Pesquisa de agentes e anticorpos fúngicos em pacientes com pneumopatia a esclarecer. São Paulo; 1982. Mestrado. [Dissertação em Medicina Interna] – Universidade de São Paulo.

Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, Marriot D, Pfeiffer T, Paar D, Byth K. Epidemiology and host and variety- dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. Australasium Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis 2000; 31: 499-508.

Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. Infectious Disease Clinics North America 2003; 17(1):41-57.

Christie A, Peterson JC. Pulmonary calcification in negative reactors to tuberculin. Am J public Health 1945; 35:1131-1147.

Comrie AC. Climate factors influencing coccidioidomycosis seasonality and outbreaks. Environmental Health Perspectives 2005; 113(6):688-692.

Connel JV, Muhn JR. Radiographic manifestations of pulmonary histoplasmosis: a 10-year review. Radiology 121: 281-285.

Controle da Tuberculose. FUNASA/CRPHF/SBPT. Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2002. cap. 3: Diagnóstico da Tuberculose.

Converse JL. Effect of physicochemical environment on spherulation of *Coccidioides immitis* in a chemical defired medium. Bac Rev 1956; 72:784-792.

Cordeiro RA. Fenotipagem de cepas de *Coccidioides posadasii* e desenvolvimento de novas estratégias para o diagnóstico da coccidioidomicose – uma doença emergente no Nordeste Brasileiro. Fortaleza; 2006. Doutorado. [Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas] - Universidade Federal do Ceará.

Cordeiro RA, Brilhante RSN, Rocha MFG, Fachine MAB, Câmara LMC, Camargo ZP et al. Phenotypic characterization and ecological features of *Coccidioides spp.* from Northeast Brazil. Medical Mycology 2006; 44:1-9.

Corrêa MPC, Oliveira EC, Duarte RRBS, Pardo PPO, Oliveira FM, Severo LC. Criptococose em crianças no estado do Pará, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop 1999; 32:505-508.

Corrêa MPC, Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Londero AT. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* in immunocompetent children. Rev Inst Med Trop São Paulo 2002; 44: 283-287.

Costa FAM, Reis RC, Benevides F, Tomé GS, Holanda MA. Coccidioidomicose pulmonar em caçador de tatus. J Pneumol 2001; 27(5):275-278.

- Coutinho ZF, Silva D, Lasera M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil, 1980-1995. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro 2002; 18:1441-1454.
- Cruz FF, Wanke B, Castro BG. Prevalence of paracoccidioidomycosis in hospitalized adults in Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *Mycopathologia* 1987; 97:61-64.
- Curtis AM, Smith GJW, Ravin CE. Air crescent sign of invasive aspergillosis. *Radiology* 1979; 133:17-21.
- Darling ST. A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymphonodes. *J Am Med Assoc* 1906; 46:1283-1285.
- Darzé C, Lucena R, Gomes I, Melo A. Características clínicas e laboratoriais de 104 casos de meningite criptocócica. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33:21-26.
- Davis BL, Smith RT, Smith CE. An epidemic of coccidioidal infection (Coccidioidomycosis). *JAMA* 1942; 118:1182-1186.
- Deus Filho A, Craveiro MC, Rocha Filho Z, Ferreira JCA, Oliveira NAS, Carneiro RJ. Criptococose Pulmonar. Estudo de dois casos. *J Pneumol* 1984; 10:147.
- Deus Filho A, Silva FPS, Ferreira JCA, Leite OA, Carneiro RJ. Silicose em cavadores de poços. *J Pneumol* 1984; 10:28-31.
- Deus Filho A, Manguiera RC, Lages JN, Viana VP, Gonçalves MER. Silicose em três municípios da microrregião do médio Parnaíba-Piauí. *RASPP* 1999; 2(2):194-199.
- Deus Filho A, Wanke B, Martins LS, Leal MJS, Eulálio KD. Microepidemia de coccidioidomicose em caçadores de tatu na cidade de Floriano no estado do Piauí. *J Pneumol* 2000; 26(3):29-30.
- Deus Filho A, Rocha Filho Z, Wanke B. Coccidioidomicose em caçador de tatu no município de Miguel Leão no estado do Piauí. *J Pneumol* 2000; 26(3):29.
- Deus Filho A, Martins LMS, Alves Júnior JF, Agostinho Rolim JR, Wanke B. Hystoplasnose no Estado do Piauí. Estudo de três casos. *J Pneumol* 2006; 32(5):253.
- Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dollin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4<sup>a</sup>.ed . Pennsylvania : Churchill Livingstone,; 2000. p.2331-2340.
- Dickson EC, Gifford MA. Cooccidioides infection (coccidioidomycosis); the primary type of infection. *Arch Intern Med* 1938; 62:853-871.
- Diógenes MJN, Jamacuru WF, Silva MAB, Carvalho FF. Inquérito epidemiológico com esferulina em Jaguaribara, Ceará, Brasil, 1993. *An Bras Dermatol* 1995; 70:525-529.
- Dromer F, Ronin O, Dupont B. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var *gatti* from an Asian patient in France: evidence for dormant infection in healthy subjects. *J Med Vet Micol* 1992; 30:395-397.

- Drouhet E. Milestones in the history of *Cryptococcus* and cryptococcosis. J Mycol Med 1997; 7:10-27.
- Dublin AB, Philips HE. Computed tomography of disseminated coccidioidomycosis. Radiology 1980; 135(2):361-368.
- Eastridge CE, Young JM, Cole F, et al. Pulmonary aspergilosis. Ann Thorac Surg 1972; 13:397-403.
- Egeberg R, Ely AF. *Coccidioides immitis* in the soil of the Southern San Joaquin Valley. Am J Méd Sci 1956; 231:151-154.
- Ellis D, Pfeiffer T. Natural habitat of *Cryptococcus neoformans* var *gatti*. J Clin Microbiol 1990; 28:1642-1644.
- Emmons CW. Isolation of *Coccidioides* from soil and rodents. Public Health Rep 1942; 57:109.
- Emmons CW. A reservoir of Coccidioidomycosis in wild rodents. J Bacteriol 1943; 45:306.
- Eulálio KD. Contribuição ao estudo da coccidioidomicose: identificação de infecção natural de tatus *Dasypus novemcinctus* por *Coccidioides immitis*. Rio de Janeiro; 2000. Mestrado. (Dissertação em Medicina Tropical) – Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).
- Eulálio KD, Macedo R, Cavalcanti MAS, Martins LMS, Lazéra MS, Wanke B. *Coccidioides immitis* isolated from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piauí, northeast Brazil. Mycopathologia 2000; 149:57-61.
- Eulálio KD. Coccidioidomicose: uma doença emergente no Brasil. In: II Encontro Brasileiro de Coccidioidomicose, Teresina, 2006. XLII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Teresina, 2006, p.72.
- Faria EC. Histoplasmose em hospedeiros não infectados pelo HIV. Revisão de casos do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (01/1987-12/2001). Rio de Janeiro; 2003 Tese de Mestrado em Ciências [Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical] – Instituto Oswaldo Cruz.
- Fava Neto C. Imunologia da paracoccidioidomicose. Rev Inst Med Trop. São Paulo 1976; 18(1):42-53.
- Ferreira-da-Cruz MF. A importância das técnicas de imunoprecipitação na triagem e no diagnóstico da paracoccidioidomicose, histoplasmose e aspergilose. Estudo em população hospitalar do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 1984. Mestrado. (Dissertação em Medicina Tropical) - IOC-FIOCRUZ.
- Ferreira-da-Cruz MF, Galvão-Castro B, Wanke B. Produção e padronização dos antígenos de *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb), *Histoplasma capsulatum* (Hc) e *Aspergillus fumigatus* (Af) para uso no imunodiagnóstico. Comparação entre as técnicas de imunodifusão e imunoelektrosmoforese. Mem do Inst Oswaldo Cruz 1985; 80:301-305.

- Ferreira-da-Cruz MF, Wanke B, Galvão-Castro B. Prevalence of paracoccidioidomycosis in hospitalized adults in Rio de Janeiro (RJ), Brazil. *Mycopathologia* 1987; 97:61-64.
- Ferreira-da-Cruz, Wanke B, Pirmez et al. *Aspergillus fumigatus* fungus ball in hospitalized patients with chronic pulmonary diseases. Usefulness of double immunodiffusion test as a screening procedure. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 83 : 357-360, 1988.
- Filiú WFO, Wanke B, Agüena SM, Vilela VO, Macedo RCL, Lazéra MS. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35:591-595.
- Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JT. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp nov, previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis* . *Mycologia* 2002; 94:73-84.
- Almeida F. Estudos comparativos do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasita brasileiro. *An Fac Méd São Paulo* 1930; 5: 125-141.
- Fortes ST, Lazéra MS, Nishikawa MM, Macêdo RCL, Wanke B. First isolation of *Cryptococcus neoformans* var *gatti* from a native jungle tree in the Brazilian Amazon rainforest. *Mycoses* 2001; 44:137-140.
- Franco M, Montenegro MRG. Relação parasita-hospedeiro na paracoccidioidomicose. Revisão da literatura. *Rev Ciênc Bioméd* 1987; 7/8:47-60.
- Fraser R, Pare J, Pare P, Fraser R, Genereux G. *Diagnosis of diseases of the chest*. 3<sup>a</sup>.ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
- Funari M. Tomografia computadorizada de alta resolução dos pulmões no estudo da forma crônica da paracoccidioidomicose. São Paulo; 1997. Doutorado. (Medicina)- Universidade de São Paulo.
- Funari M, Kavakama J, Shikanai-Yasuda MA, Castro LG, Bernard G, Rocha MS, et al. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis): High-resolution CT findings in 41 patients. *Am J Roent* 1999; 173:59-64.
- Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 30:658-661.
- Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Jonson RH, Stevens DA, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1217-1223.
- Gams W. Report of the Committee for fungi: 12. *Taxon* 2005; 54: 520-522.
- Ghigliotti G, Carrega G, Farris A, Burrioni A, Nigro A, Pagano G, De Marchi. Cutaneous *Cryptococcus* resembling molluscum contagiosum in a homosexual man with AIDS. Report of a case and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 182-184.
- Giron JM, Poey CG, Fajadet PP et al. Noperable pulmonary aspergilloma: percutaneous CT - guided injection with glycerin and amphotericin B paste in 15 cases. *Radiology* 1993; 188:825-827.

Gomes OM, Serrano RRP, Pradel HOV, Moraes NLTB, Varella ALB, Fiorelle AI, et al. Coccidioidomicose pulmonar. Primeiro caso nacional. Rev Assoc Med Bras 1978; 24:167-168.

Gonçalves AJR, Somogy LA, Braga MP et al. Paracoccidioidomycosis (blastomicose sul-americana): experiência de um hospital geral. Arq Bras Med 1984; 58(4):237-283.

Goodwin RA, Loyd JE, Des Prez RM. Histoplasmosis in normal hosts. Medicine 1981; 60:231-266.

Gowing NFC, Hamlin IME. Tissue reactions to *Aspergillus* in cases of Hodgkin's disease and leukaemia. J Clin Pathol 1960; 13:396-413.

Graybill JR, Sobel J, Saag M, van DER Horst C, Powderly W, Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. Clin Infect Dis 2000; 30: 47-54.

Greendyke WH, Resnick DL, Harvey WC. The varied roentgen manifestations of primary coccidioidomycosis. AJR 1970; 109:491-499.

Harrison WR, Merbs CF, Leathers CR. Evidence of coccidioidomycosis in the skeleton of an ancient Arizona Indian. J Inf Dis 1991; 164:436-437.

Henderson AH. Allergic aspergillosis: review of 32 cases. Thorax 1968; 23:501-512.

Hilvering C, Stevens EAM, Orié NGM. Fever in aspergillus mycetoma. Thorax 1970; 25:19-24.

Huppert M, Sun SH, Harrison JL. Morphogenesis throught saprobic and parasitic cycles of *Coccidioides immitis*. Mycopatholo. 1982; 78:107-122.

IBGE. Assistência Médica Sanitária 2005; malha municipal digital do Brasil: situação em 2005. Rio de Janeiro, Brasil; 2006. [capturado em 03/11/07] disponível em [http:// www. ibge.gov.Br/](http://www.ibge.gov.Br/)

International Labour Office. Guidelines for use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Revised Edition 1980. Geneva. ILO, 1980. Occupational Safety and Health Series n.22.

Irwin A. Radiology of the aspergilloma. Clin Radiol 1966; 18:432-438.

Jamison HW, Carter RA. The roentgen findings in early coccidioidomycosis. Radiology 1947; 48: 323-332.

Kim KI, Leung NA, Flint JD, Müller NL. Chronic pulmonary coccidioidomycosis: computed tomographic pathologic findings in 18 patients. Can Assoc Radiol J 1998; 49(6):401-407.

Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis. A reemerging infection disease. Emerg Inf Dis 1996; 2:1-13.



- Kolivas KN, Comrie AC. Modeling valley fever incidence based on climate conditions in Pima County, Arizona. *Int J Biometeorol* 2003; 47:87-101.
- Komatsu K, Vaz V, McRill C, Colman T, Comrie AC, Sigel K, et al. Increase in coccidioidomycosis – Arizona, 1998-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:119-112.
- Kruglik GD, Wayne KS. Occult lung cavity causing hemoptysis: recognition by computed tomography. *J Comput Assist Tomography* 1980; 4(3):407-408.
- Kwong-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiology* 1984; 120:123-130.
- Kwong-Chung KJ, Bennett JE. Coccidioidomycosis. In: Lea & Febiger. *Medical Mycology*. 1<sup>a</sup>.ed . Philadelphia; 1992. p.356-396.
- Kyung SL, Hycon TK, Young HK, Kyn C. Treatment of hemoptysis in patient with cavitary aspergiloma of the lungs. Value of the percutaneous instalation of anphoterin B. *AJR* 1993; 161:727-731.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Tratado de Micologia Médica Lacaz* . São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda; 2002. Cap.16: Coccidioidomicose. p. 403-415.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Tratado de Micologia Médica Lacaz* . São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda; 2002. Cap.17: Criptococose. p. 416-440.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Tratado de Micologia Médica Lacaz* . São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda; 2002. Cap. 25: Histoplasmosse Clássica. p.594-617
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Tratado de Micologia Médica Lacaz*. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda; 2002. Cap.27: Paracoccidioidomicose. p. 639-729.
- Lacy GH, Swatek FE. Soil ecology of *Coccidioides immitis* at ameridian middens in California. *Appl Microbiol* 1974; 27:379-388.
- Lazéra MS, Wanke B, Nishikawa MM. Isolation of both varieties of *Cryptococcus neoformans* from saprophytic sources in the city of the Rio de Janeiro, Brazil. *J Med Vet Mycol* 1993; 31:449-459.
- Lazéra MS, Pires FDA, Camillo-Coura L, Nishikawa MM, Becerra CCF, Trilles L et al. Natural Habitat of *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* in decaying wood forming hollows in living trees. *J Med Vet Mycol* 1996; 34:127-131.
- Lazéra MS, Cavalcanti MAS, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. *Cryptococcus neoformans* var *gatti* in a pottery tree hollow – evidence for a natural habitat related to decaying wood. *J Med Ver Mycol* 1998; 36:119-122.
- Lazéra MS, Cavalcanti MAS, Londero AT, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. Possible primary niche of *Criptococcus neoformans*. *Med Micol* 2000; 38:379-383.

Lazéra MS, Gutierrez-Galhardo MC, Cavalcanti MAS, Wanke B. Criptococose. In: Coura JR. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. v.2.p.1223-1235.

Leake JA, Mosely DG, Englad B, et al. Risk factors for acute symptomatic coccidioidomycosis among elderly persons in Arizona, 1996-1997. J Infect Dis 2000; 181:1435-1440.

Lopes AJ, Jansen U, Capone D, Noronha AJ, Maeda TY, Jansen JM. Pneumopatias Infecciosas. In: Coura JR, Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. v.1.p.319-344.

Londero AT, Ramos CD. The status of histoplasmosis in Brazil. Mycopathologia 1976; 64(3): 153-156.

Londero AT. Paracoccidioidomicose: patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. Jornal de Pneumologia 1986; 12:41-60.

Londero AT, Wanke B, Lacaz CS et al. Proposta de diagnóstico e tratamento das micoses profundas com manifestações pulmonares da Comissão de Peritos em Micose da CNCT e da Comissão Científica da SBPT. Boletim CNCT 1987; 1:53-57.

Londero AT, Wanke B. Histoplasmose capsulata. J Bras Méd 1988; 55:94-109.

Lutz A. Uma mycose pseudococcídice localizada na boca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomicose americanas. Brazil-Medico 1908; 22(15):141-144.

Macêdo RCL. Isolamento e identificação de *Coccidioides immitis* de amostras do solo relacionadas a surtos de coccidioidomicose. Rio de Janeiro; 2006. Mestrado. (Dissertação em Ciências) – Instituto Oswaldo Cruz.

Martins LMS. Epidemiologia da Criptococose em crianças e adultos jovens e diversidade de *Cryptococcus neoformans* no Meio Norte do Brasil. Rio de Janeiro; 2003. Mestrado (Dissertação em Biologia Parasitária)- Instituto Oswaldo Cruz.

Mayorga RM, Espinoza H. Coccidioidomycosis in México and Center América. Mycopath. Mycol Appl 1970; 40:13-23.

McGahan JP, Graves DS, Palmer PE, Stadalnik RC, Dublin AB. Classic and contemporary imaging of coccidioidomycosis. AJR 1981; 136:393-404.

McCarten DS, Simon G, Hargreave FE. The radiological appearances in allergic broncho-pulmonary aspergillosis. Clin Radiol 1970; 21:366-375.

Mendes R. Patologia do Trabalho. 1º edição, São Paulo: Ed. Atheneu; 1996: 115-131.

Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans VE, Wijngaerden EV. Invasive Aspergillosis in critically III patients without malignancy. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:621-625.

Ministério da Saúde do Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.º 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Bioética 1996; v.4 (suppl.) 15-22.

- Montenegro H, Paula CR. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* var *gatti* and *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* in the city of São Paulo, Brazil. *Med Mycol* 2000; 38:385-390.
- Mota NG, Rezkallah-Iwassomt MT, Peracoli MT, Aldi RC, Mendes RP, Marcondes J, et. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; 79:765-772.
- Munk PL, Vellet AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergiloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin B solution. *Radiology* 1993; 188:821-823.
- Naiff RD, Ferreira LC, Barrett TV, Naiff MF, Arias JR. Enzootic paracoccidioidomycosis in armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Pará. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1986; 28: 19-27.
- Natal S, Teixeira GM, Penna MLF, Wanke B, Bejgel I, Gerhardt Filho G. Tuberculose pulmonar sem confirmação bacteriológica. *Boletim Pneum Sanit* 1998; 6(1):44-57.
- Nishikawa MM, Lazera MS, Barbosa GG, Trilles L, Balassiano BR, Macedo RCL et al. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. *J Clin Microbiol* 2003; 41:73-74.
- Ophüls W. Observations on a pathogenic mold formerly described as a protozoon: *Coccidioides immitis* pyogenes. *J Exp Med* 1905; 6:443-486.
- Palmer CE. Nontuberculous pulmonary calcification and sensitivity to histoplasmin. *Public Health Rep* 1945; 60:513-520.
- Pagano M, Gouvreau K. Princípios de bioestatística 2ª edição norte-americana (tradução). São Paulo: Pioneira Thomson Learning; 2004 p. 312-317.
- Pappagianis D. Epidemiology of coccidioidomycosis. In: McGinnis MR. Current topics of medical mycology. v.2. New York : Springer-Verlag; 1988. p.199-238.
- Pappagianis D. Coccidioidomycosis. *Semin Dermatol* 1993; 12(4):301-309.
- Pappagianis D. *Coccidioides immitis*. In: Collier L, Balows A, Sussman M. Microbiology and Microbial Infections. 9ª.ed. London : Ajello L & Hay 1998. cap 19.v.4. p.357-371.
- Paschoal RC, Hirata MH, Hirata RC, Melhem MS, Dias AL, Paula CR. Neurocryptococose: Diagnosis by PCR method. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2004; 46:203-207.
- Passoni LFC, Wanke B, Nishikawa MM, Lazera MS. *Cryptococcus neoformans* isolated from human dwellings in Rio de Janeiro, Brazil; an analysis of the domestic environment of AIDS patients with and without cryptococcosis. *Med Mycol* 1998; 36:305-311.
- Pereira Rego A, Bethlem NM, Magarão S, Miranda JL, Bethlem EP. Microepidemias de histoplasmose. *JBM* 1976; 30:40-48.
- Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcoses. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:837-874.

- Pesle GD, Monod O. Bronchiectasis due to aspergilloma. *Dis Chest* 1954; 25:172-183.
- Petersen LR, Marshall SL, Barton-Dickson C, Hajjeh RA, Lindsley MD, Warnock DW, et al. Coccidioidomycosis among workers at an Archeological Site, Northeastern Utah. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4):637-641.
- Pinto Júnior VL. *Cryptococose Associada a AIDS. Análise da Casuística do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas-Fiocruz entre 1987 e 2002.* Rio de Janeiro 2003 [Tese de Mestrado ] - Instituto Oswaldo Cruz .
- Posadas A. Ensayo anatomopatológico sobre una neoplasia considerada como micosis fungoidea. *An Circ Med Argent* 1892;15:8.
- Posadas A. Um nuevo caso de micosis fungoidea com psorospermias. *Na Circ Méd Argent* 1892; 15:585-597.
- Quagliato Júnior R, Grangeia TAG, Massucio RAC, Capitani EM, Rezende SM, Balthasar AB. Associação entre paracoccidioidomycose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. *J Bras Pneumol* 2007; 33(3):295-300.
- Rafferty P, Biggs B, Crompton GK, Grant IW. What happens to patient whit pulmonary aspergilloma? *Thorax* 1983; 38:579-583.
- Ramos CD, Londero AT, Gal MCL. Pulmonary paracoccidioidomycosis in a nine year old girl. *Mycopathologia* 1981; 74:15-18.
- Restrepo-Moreno A. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G (eds), *Paracoccidioidomycose*, CRC Press, Boca Raton, p. 121-130.
- Restrepo-Moreno A. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G . *Paracoccidioidomycosis*. 1<sup>a</sup>.ed. São Paulo: CRC Press; Boca Raton 1994; 121-130.
- Restrepo-Moreno A, Baumgardner DJ, Bagagli E, Cooper CR, McGinneis MR, Lazéra MS et al. Clues to the presence of pathogenic fungi in certain environments. *Med Mycol* 2000; 38(suppl I):67-77.
- Rippon JW. Coccidioidomycosis. In: *Medical Mycology. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3<sup>a</sup>.ed.. W.B. Saunders Co.; Philadelphia 1988. p.443-473.
- Rixford E. A case of protozoic dermatitis. *Occidental Med Times* 1894; 8:704-707.
- Rixford E, Gilchrist TC. Two cases of protozoan (Coccidioidal) infection of the skin and other organs. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1896; 1:209-268.
- Rocha Lima VH. Beitrazzur ganntis der blastomykosen, lymphangitis epizootica und histoplasmosis. *Zentralbi Bakteriol* 1912; 67:233-249.

Rosembaum R, Gonçalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 18: 369-380

Rosemberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic broncho-pulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86:405-414.

Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, Kao A, Johnson R, Rogers D, et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995-1996. *Clin Infect Dis* 2001;32: 708-15.

Santos LO. Criptococose no estado do Amazonas: estudo de 75 casos diagnosticados na Fundação de Medicina Tropical/FMT/IMTM (1988-1998). Rio de Janeiro; 2000. Mestrado. (Dissertação em Medicina Tropical) – Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Sathapatayavongs B, Batteiger BE, Wheat J, Slama TG, Wass JL. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis during two large urban out-breaks. *Medicine* 1983; 62: 263-270

Sellers TF, Price WN, Newberry WM.. An epidemic of erythema multiforme and erythema nodosum caused by histoplasmosis. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1244-1249.

SESAPI – Secretaria de Saúde do Piauí. Relatório SUS. Assessoria de Planejamento. Teresina; 2005.

Severo LC, Londero AT, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary paracoccidioidomycosis in an immunosuppressed patient. *Mycopathol* 1979; 68:171-174.

Severo LC. Histoplasmose. In: Silva LCC. *Compêndio de Pneumologia*. 2<sup>a</sup>.ed. São Paulo: Fundo Editorial Byk; 1991. cap 58. p.613-618.

Severo LC. Aspergilose. In : Silva LCC. *Compêndio de Pneumologia*. 2<sup>a</sup>.ed. São Paulo: Fundo Editorial Byk; 1991. cap 59. p.619-629.

Shetter AG, Fischer DQ, Flom RA. Computed tomography in cases of coccidioidal meningitis, with clinical correlation. *West J Med* 1985; 142(6):782-786.

Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso em Paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Tropical*; 2006; 39(3):297-310.

Sidrim JJC, Silva LCI, Nunes J, Rocha MFG, Paixão GC. Le nordest Brésilien, région d'endemie de Coccidioidomycose? A propos d'une micro-épidémie. *J. Mycol Méd*; 1997; 7:37-39.

Sidrim JJC, Moreira JLB. Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999, p.204-205.

Silva JH, Azzi RG. Geografia das Regiões Brasileiras. São Paulo:Ed. Nova Cultural; 1994; p. 92.

Silva-Vergara ML, Martinez A. Inquérito epidemiológico com paracoccidioidina e histoplasmina em área agrícola de café em Ibiá, Minas Gerais, Brazil. Rev Iberoam Micol 1998; 15:294-297.

Smith CE. Epidemiology of acute coccidioidomycosis with erythema nodosum. Am J Public Health 1940; 30:600-611.

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileira para Tuberculose 2004. J Bras Pneumol 2004; 30(suppl 1):S2-S56.

Splendore A. Zymonematosi com localizzazione nella cavità della bocca, osservada in Brasile. Bull Soc Path Exot 1912; 5:313-319.

Stark P, Wong V, Golg P. Solitary pulmonary granuloma with marked enhancement on dynamic CT scanning. Radiology 1988; 28(10):489-490.

Stevens DA. Coccidioidomycosis. N Engl J Med 1995; 332:1077-1082.

Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW et al. Practice Guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clinical Infectious Diseases 2000; 30:696-709.

Stewart RA, Meyer KF. Isolation of *Coccidioides immitis* (Stilis) from the soil. Proceedings Soc Exp Biol Med 1932; 29:937-938.

Straub M, Schwarz J. The healed primary complex in histoplasmosis. Am J Clin Pathol 1955; 25:727-741.

Sukroongreung S, Kitiniyom K, Nilakul C, Tantimavanich S. Pathogenicity of basidiospores of *Filobasidiella neoformans* var *neoformans*. Med Mycol 1998; 36:419-424.

Sun H, Huppert M, Wkovic KR. Rapid in vitro conversion and identification of *Coccidioides immitis*. J. Clin. Microbiol 1976; 3:186-190.

Swinne D, Kayembe K, Niyimi M. Isolation of saprophytic *Cryptococcus neoformans* var *neoformans* in Kinshasa, Zaire. Ann Soc Belge Med Trop 1986; 66:57-61.

Swinne D, Depnner M, Laroche R, Floch JJ, Kapend P. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from houses of AIDS-associated cryptococosis patients in Bujumbura (Burundi): an epidemiological study. AIDS 1989; 3:389-390.

Symmers WSC. Histopathologic aspects of the pathogenesis of some opportunistic fungal infections, as exemplified in the pathology of aspergillosis and the phycomycetoses. Lab Invest 1962; 11:1073-1090.

Tarantino AB, Gonçalves AJR, Capone D, Aidé MA, Lazéra MS, Wanke B. Micoses pulmonares. In: Tarantino AB. Doenças pulmonares. 5ª. ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan ; 2002. cap 20. p.416-450.

Tomlinson J, Sahn S. Aspergilloma in sarcoid and tuberculosis. Chest 1987; 92:505-508.

Trilles L, Lazéra MS, Wanke B, Theelen B, Boekhout T. Genetic characterization of environmental isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex from Brazil. *Med Mycol* 2003; 41:383-390.

Valle ACF, Wanke B, Wanke N, Peixoto, TC, Perez M. Tratamento da paracoccidiodomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. I análise clínica, laboratorial e epidemiológica. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 1992; 67:251-254.

Vanbreuseghem R, Takashio M. An atypical strain of *Cryptococcus neoformans* (Sanfelice) Vuillemin 1894. II *Cryptococcus neoformans* var *gattii* var nov. *Ann Soc Belg Méd Trop* 1970; 59:659-702.

Veras KN. Paracoccidiodomicose. Estudo epidemiológico e clínico de pacientes internados no Hospital de Doenças Infecto-Contagiosas (HDIC), em Teresina/Piauí. Identificação de reserváreas nos Estados do Pará e Maranhão. Rio de Janeiro; 1995. Mestrado. (Dissertação em Medicina Tropical) - Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Veras KN, Figueiredo BCS, Martins LMS, Vasconcelos JTP, Wanke B. Coccidiodomicose: causa rara de síndrome de desconforto respiratório agudo. *J Pneumol* 2003; 29(1):45-48.

Vianna H, Passos HV, Sant'ana AV. Coccidiodomicose. Relato do primeiro caso ocorrido em nativo do Brasil. *Rev Inst Med Trop. São Paulo* 1979; 21:51-55.

Vilar TG, Pimentel JC, Freitas e Costa M. The tumour-like forms of aspergillosis of the lung (pulmonary aspergilloma). A report of five new cases and a review of the Portuguese literature. *Thorax* 1962; 17:22-38.

Wanke B. Histoplasmose: estudo epidemiológico, clínico e experimental. Rio de Janeiro; 1985. Tese de Doutorado (Medicina Tropical) – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Wanke B, Lazera MS, Monteiro PCF, et al. Coccidiodomycose in northeastern Brazil: adding a new área to map of endemic coccidiodomycosis. In: Proc Thirty-seventh Annual Coccidiodomycosis Study Group Meeting, Arizona, 1993.

Wanke B, Londero AT. Epidemiology and paracoccidiodomycosis infection. In: Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. Paracoccidiodomycosis. CRC Press, Boca Raton 1994; p.109-120.

Wanke B, Monteiro PCF, Lazéra MS, Capone D, Bethlem EP, Rego AP. Micoses Pulmonares. In: Bethlem NM. *Pneumologia*. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1996. cap 29. p.449-477.

Wanke B, Lazéra MS, Monteiro PCF, Lima FC, Leal MJS, Ferreira Filho PL et al. Investigation of an outbreak of endemic Coccidiodomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of *Coccidioides immitis* in three other Brazilian states. *Mycopathologia* 1999; 148(2):57- 69.

Wanke B, Lazéra MS, Nucci M. Fungal infections in the immunocompromised host. *Men Inst Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro* 2000; 95(1):153-158.

Wanke B; Coccidiodomicose no Brasil. *Infocus América Latina / 2003 – II Fórum de Infecções Fúngicas na Prática Clínica, São Paulo, Livro de Resumos, p.55.*

- Wanke B, Valle ACF, Zancopé-Oliveira RM, Costa, RLB. Paracoccidioidomicose . In: Coura JR. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. v.2.p.1193-1206.
- Warren B, Geftter MD, David M, Epstein MD, Wallace T, Miller MD. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis: Less Common Patterns. Radiology 1981; 140:307-312.
- Wernicke R. Uber einen Protozoanbefund bei Mycosis fungoides. Zbl Bakt 1892; 12:859-861.
- Wheat LJ, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, Loyd, et al. Practice Guidelines for the management of patients with Histoplasmosis. Clin Infect Dis 2000; 30:688-695.
- Wheat LJ. Laboratory diagnosis of histoplasmosis: update 2000. Semin Resp Infect 2001; 16:131-140.
- Wheat LJ. Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol 2003; 11:488-494.
- Zancopé-Oliveira RM. Histoplasmose: Estudo Epidemiológico em Área Periurbana do Município do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 1985. Mestrado - Instituto Oswaldo Cruz RJ
- Zancopé-Oliveira RM, Wanke B. Distribution of sources of infection of *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* in Rio da Prata, a municipality of Rio de Janeiro. Rev Inst Med Trop São Paulo 1987; 29:243-250.
- Zancopé-Oliveira RM, Muniz MM, Wanke B. Histoplasmose. In: Coura JR . Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005 v.2 p.1207-1221.
- Zeppa MA, Larror A, Greenspan A, McGahan JP, Steinbach LS. Skeletal coccidioidomycosis: imaging findings in 19 patients. Skeletal Radiology 1996; 25(4):337-343.
- Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. Radiology 1991; 179(2):469-476.



## ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Declaro que aceito participar da pesquisa intitulada : MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DAS MICOSES. ESTUDO EM POPULAÇÃO COM PNEUMOPATIA NO ESTADO DO PIAUÍ.

Estou ciente de que nada do que vou responder ou submeter-me durante essa pesquisa me causará danos morais ou físicos. Declaro, ainda, que poderei retirar a minha colaboração em qualquer momento e que estou informado que os resultados desse trabalho poderão ser publicados em reuniões ou meios de divulgação científica sem identificação de nenhum dos participantes do mesmo.

Teresina, \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_.

---

Paciente

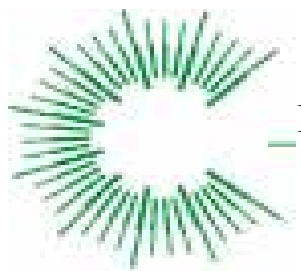
---

Antônio de Deus Filho - Pesquisador

---

Bodo Wanke - Orientador

**ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFPI**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Teresina, 22 de julho de 2004

Ao Senhor,  
Antônio de Deus Filho Centro  
de Ciências da Saúde

Prezado Senhor,

O Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, da Universidade Federal do Piauí analisou e aprovou, de acordo com os requisitos da Resolução CNS 196/96, que trata das Diretrizes e Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos, o seu protocolo de pesquisa intitulado "MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS DAS MICOSES. ESTUDO EM POPULAÇÃO COM PNEUMOPATIA NO ESTADO DO PIAUÍ", que teve parecer aprovado sob número 085/2004.

Atenciosamente,

  
Dr. Benedito Borges da Silva  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

## ANEXO 1 - FICHA DO PACIENTE

Dados Gerais	Nº									
	Município de Notificação								Data	
Dados do Caso	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)								Código (IBC)	
	Agravado						Código (CID 10)		Data do Dia	
	Nome do Paciente								Data de Na:	
	Idade		D - Dias	Sexo		M - Masculino	Raça/Cor		Escolaridade (em anos de est)	
<input type="checkbox"/>		M - Meses	<input type="checkbox"/>		F - Feminino	<input type="checkbox"/>		1-Nenhuma 2-De 1 a 3		
A - Anos		I - Ignorado		3-Amarela 4-Parda		5-Indígena 6-Ignorado		3-De 4 a 7 4-De 8 a 11		
Inclusão	Grupo I		<input type="checkbox"/>		Grupo II		<input type="checkbox"/>			
	Número do Cartão SUS				Nome da mãe					
Dados de Residência	Logradouro (rua, avenida,...)								Código	
	Complemento (apto, casa,...)						Ponto de Referência			
	Município de Residência						Código (IBGE)		Distrito	

Antecedentes Epidemiológicos	Bairro	Código (IBGE)	CEP
	(DDD) Telefone	Zona 1-Urbana 2-Rural 3-Urbana/Rural 4-Ignorado	<input type="checkbox"/>

**Dados Complementares do Caso**

Antecedentes Epidemiológicos	Nº do Prontuário	Ocupação / Ramo de Atividade	Tempo de Exposição (anos de atividade)
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lavrador <input type="checkbox"/> Cavador de Poços <input type="checkbox"/> Caçador de Tatus <input type="checkbox"/> Mineração <input type="checkbox"/> Coveiro de Cemitérios <input type="checkbox"/> Construção Civil  <input type="checkbox"/> Criador de Aves <input type="checkbox"/> Sítios Arqueológicos <input type="checkbox"/> Biotérios <input type="checkbox"/> Laboratórios	<input type="checkbox"/> Outros

Dados Clínicos	Antecedentes Epidemiológicos		Dados Clínicos	
Dispnéia	<input type="checkbox"/>	Febre	<input type="checkbox"/>	Outros
Tosse	<input type="checkbox"/>	Lesão de Pele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Expectoração	<input type="checkbox"/>	Lesão de Mucosa	<input type="checkbox"/>	
Mucóide Purulenta	<input type="checkbox"/>	Eritema Nodoso	<input type="checkbox"/>	
Dor Torácica	<input type="checkbox"/>	Cor Pulmonale	<input type="checkbox"/>	
Emagrecimento	<input type="checkbox"/>	Insuficiência Respiratória	<input type="checkbox"/>	

	Tempo provável de início dos sintomas							
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	< 1 Semana	< 6 Meses	< 1 Ano	Dias				
	< 1 Mês	> 1 Ano						
comorbidades	<input type="checkbox"/>							
	<input type="checkbox"/>	Tabagismo	<input type="checkbox"/>	Transplante	<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>	Silicose	<input type="checkbox"/>	Doença Mental	<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>			Usuário de	<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>	Natureza da Colagenose		Drogas				
	<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>	Outras	<input type="checkbox"/>			
	<input type="checkbox"/>	Fibrose Cística	<input type="checkbox"/>					
	<input type="checkbox"/>	Asma	<input type="checkbox"/>					
Dados de Laboratório	Neoplasia							
	Escarro	Escarro Exame Direto				Cultura do Escarro		
		Pesquisa de Baar	Positiva	<input type="checkbox"/>		Para Baar	Positiva	<input type="checkbox"/>
			Negativa	<input type="checkbox"/>			Negativa	<input type="checkbox"/>
	Não Realizada		<input type="checkbox"/>			Não Realizada	<input type="checkbox"/>	
	Escarro	Escarro Exame Direto						
		Pesquisa de Fungos	Positiva	<input type="checkbox"/>		Para Fungos	Positiva	<input type="checkbox"/>
			Negativa	<input type="checkbox"/>			Negativa	<input type="checkbox"/>
	Não Realizada		<input type="checkbox"/>			Não Realizada	<input type="checkbox"/>	
	Outros Espécimes		Positiva	<input type="checkbox"/>			Positiva	
Pesquisa de Fungos		Negativa	<input type="checkbox"/>			Pesquisa de Baar	Negativa	
		Não Realizada	<input type="checkbox"/>				Não Realizada	

PPD

Reator Fraco  
Não Reator  
Reator Forte  
Não Realizado

HIV

Positiva   
Negativa   
Em  
Andamento  
Não  
Realizada

Histopatologia

Não Realizada Pulmão  
Gânglio  
Sugestiva de \_\_\_\_\_  
Inconclusiva \_\_\_\_\_  
Baar Positiva  
Fungos Positiva  
Coloração \_\_\_\_\_

Pele

Mucosa

Gênero e Espécie do Fungo \_\_\_\_\_

Dupla em Gel de

Positiva   
*P. brasiliensis*  
*C. immitis*  
*C. neoformans*  
*Histoplasma Capsulatum*

Negativa

*Aspergillus fumigatus*

*A. niger*

*A. flavus*

Em Andamento

Não Realizada

Tratamento

Anfotericina B

Dose / Tempo

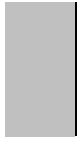
Não Tratamento

Sulfamídico  
Fluconazol  
Itraconazol  
Corticóide

Cura   
Abandono   
Óbito

**Legenda**

U - Único  
M - Múltiplo  
Di - Difuso  
L - Localizado  
B - Bilateral > Superior A  
Un - unilateral < Inferior A  
D - Direito  
E - Esquerdo





# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)